Pratique en gynécologie-obstétrique

CNGOF

Sous l'égide du CNGOF

Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque

Annie-Pierre Jonville-Béra

Thierry Vial

ELSEVIER MASSON

Médicaments et grossesse

Prescrire et évaluer le risque

Chez le même éditeur

La pratique de l'accouchement, coordonné par J. Lansac, Ph. Descamps, J.-F. Oury (compléments vidéos). 2011. 5e édition. 624 pages.

La pratique chirurgicale en gynécologie et obstétrique, coordonné par J. Lansac, G. Body, G. Magnin (compléments vidéos). 2011. 3e édition. 560 pages.

Le diagnostic prénatal en pratique, L. Sentilhes, D. Bonneau, coordonné par Ph. Descamps. 2011. 528 pages.

Mémento de la sage-femme, par H. Matisse. 2011. 2e édition. 264 pages.

50 questions sur le métier de sage-femme, par C. Ponte, F. Nguyen, M.-A. Poulain. 2011. 2e édition. 264 pages.

Traité d'obstétrique, coordonné par L. Marpeau, avec la collaboration du Collège national des sages-femmes et de l'Association française des sages-femmes enseignantes. 2010. 700 pages.

120 questions en gynécologie-obstétrique, par H. Marret, collection Abrégés. 2009. 2e édition. 476 pages.

Dans la même collection

La colposcopie, par J. Marchetta, Ph. Descamps. À paraître 2012. 3e édition.

Le retard de croissance intra-utérin, par V. Tsatsaris. À paraître 2012.

Endocrinologie en gynécologie et obstétrique, par B. Letombe, S. Catteau-Jonard, G. Robin. À paraître 2012.

Maladies du sein, coordonné par H. Mignotte. 2011. 2e édition. 216 pages.

Conduites pratiques en médecine fœtale, coordonné par A. Benachi. 2010. 336 pages.

Manuel pratique d'urogynécologie, coordonné par X. Deffieux. 2010. 168 pages.

Médicaments et grossesse

Prescrire et évaluer le risque

Annie-Pierre Jonville-Béra
Médecin, praticien hospitalier,
Responsable du Centre de pharmacovigilance
de Tours et Membre du groupe
de travail reproduction, grossesse
et allaitement de l'Afssaps

Thierry Vial
Médecin, praticien hospitalier,
Responsable du Centre de pharmacovigilance
de Lyon et Membre du groupe
de travail reproduction, grossesse
et allaitement de l'Afssaps

ELSEVIER
MASSON

Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photo-copillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.
Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. 01 44 07 47 70.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.
Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

© 2012, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés
ISBN : 978-2-294-70624-0

Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex
www.elsevier-masson.fr

Préface

Prescrire un médicament à une femme enceinte ou qui souhaite une grossesse au cours d'un traitement chronique est angoissant pour le médecin (généraliste ou spécialiste) ou la sage-femme.

Tous ont encore en tête les dégâts immédiats causés par le thalidomide ou ceux retardés du Distilbène® dont les effets délétères sont apparus à l'âge adulte voire chez les descendants de l'enfant de mère traitée. La consultation de l'épais Vidal n'est pas faite pour rassurer, car le contenu de la rubrique « grossesse et allaitement » décourage le plus souvent la prescription faute de données fiables.

Pourtant, les enquêtes montrent que 80 à 90 % des femmes enceintes reçoivent au moins une prescription médicamenteuse pendant leur grossesse. Ainsi, le prescripteur est à chaque fois perplexe. Les nouveaux médicaments arrivant régulièrement sur le marché compliquent encore cette prescription, car, en l'absence de recul, on ignore toujours leur éventuel effet sur le fœtus humain.

Les professionnels de santé sont donc très souvent confrontés à la question de savoir si le médicament prescrit a (ou non) un effet délétère pour l'enfant à naître. Ils savent que sur les 2 à 3 % d'enfants qui naissent avec une malformation, la prise de médicament n'est en cause que rarement (5 % des malformations) et que même les médicaments réputés tératogènes n'entraînent une malformation que dans 25 % des cas environ. Ils savent aussi que l'échographie peut permettre de rassurer les parents et le prescripteur mais uniquement pour les anomalies échographiquement visibles. Ils savent enfin qu'ils doivent déclarer toute malformation ou anomalie de l'état de santé du nouveau-né qu'ils pensent pouvoir être due à une exposition médicamenteuse pendant la grossesse afin d'alimenter les bases de données de pharmacovigilance.

Tout cela n'empêche pas que ces professionnels de la naissance aient besoin en permanence des avis des pharmacologues et de leur vigilance pour surveiller l'abondante littérature produite sur ces sujets et les guider pour une prescription adaptée : choix du médicament le moins dangereux en fonction du terme de la grossesse et de l'indication.

Le Collège national des gynécologues-obstétriciens français a donc demandé à Annie-Pierre Jonville-Béra et à Thierry Vial de coordonner un ouvrage de synthèse sur ce sujet difficile. Leurs collègues des centres régionaux de pharmacovigilance qui connaissent bien nos questions ont été mis à contribution. On trouvera donc dans ce livre, après les généralités sur la bonne prescription des médicaments et leurs risques, **les prescriptions à éviter mais surtout à préférer** en allergologie, cardiologie, dermatologie, gastro-entérologie, … L'infectiologie fait l'objet de quatre chapitres tant le sujet de la prescription des antibiotiques, des antiviraux, des antifongiques mais aussi des vaccins est vaste. On trouvera aussi un chapitre sur l'effet des drogues illicites et des médicaments des états de dépendance. Enfin, un chapitre est consacré aux effets des radiations, même si aujourd'hui leur utilisation est plus rare du fait du développement de l'échographie et de l'IRM.

Ce livre utile à la formation initiale ou continue des gynécologues-obstétriciens, des sages-femmes ou des généralistes doit surtout être utilisé comme **un guide de la bonne prescription** devant une pathologie de la femme enceinte souvent banale (gastro-entérite, infection urinaire, grippe) ou plus rare. Les médicaments à prescrire en première ou deuxième intention sont indiqués dans la première colonne des nombreux tableaux qui rendent l'information facile. Les médicaments à éviter par prudence (peu de données mais absence d'éléments inquiétants) ou déconseillés (données insuffisantes ou suspicion d'effets nocifs) sont indiqués dans les autres colonnes. Les médicaments sont cités sous leur dénomination commune internationale (DCI) et les recommandations de prescription sont conformes aux AMM ou aux recommandations de bonnes pratiques des autorités françaises ou européennes. Il représente aussi un outil important pour **évaluer a posteriori** le risque d'une exposition médicamenteuse chez une femme enceinte accidentellement exposée au début d'une grossesse encore ignorée. Cela ne vous empêchera pas de consulter un collègue d'un des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ou des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) dont le numéro de téléphone figure dans l'ouvrage pour avoir un avis personnalisé sur un cas difficile ou l'informer de l'issue (favorable ou non) d'une grossesse sous traitement dont l'effet est mal connu.

Prescrire est un acte courant mais difficile surtout chez la femme enceinte ou en âge de procréer. Les pharmacologues nous y aident. À nous de suivre leurs conseils solidement documentés et à les aider à parfaire leurs études épidémiologiques. Nous souhaitons que ce livre (dont nous espérons de multiples éditions) soit un lien évolutif entre les pharmacologues et les praticiens de terrain.

Jacques Lansac

Ancien président du Collège national des gynécologues-obstétriciens français

Liste des collaborateurs

Autret-Leca Élisabeth, Professeur des universités, praticien hospitalier, centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, service de pharmacologie clinique, CHU de Tours

Bally Chantal, Praticien hospitalier, anesthésie gynécologie-obstétrique, CHU de Saint-Étienne

Beau-Salinas Frédérique, praticien hospitalier, service de pharmacologie clinique, centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, CHRU de Tours

Bernard Nathalie, Praticien attaché, centre régional de pharmacovigilance, CHU de Lyon

Beyens Marie-Noëlle, Praticien hospitalier, centre régional de pharmacovigilance, CHU de Saint-Étienne

Boucher Alexandra, Praticien attaché, centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance – addictovigilance, CHU de Lyon

Brenet-Dufour Valérie, Praticien hospitalier, service de pharmacologie clinique, centre de recherche clinique CHU Amiens Sud

Carlhant Dominique, Praticien hospitalier, service de pharmacologie clinique et fondamentale, centre régional de pharmacovigilance, CHU de Brest

Carlier Patrick, Praticien attaché, centre régional de pharmacovigilance, hôpital Fernand-Widal, Paris

Caron Jacques, Professeur des universités, praticien hospitalier, service de pharmacologie clinique, centre régional de pharmacovigilance, CHU de Lille

Cissoko Haware, Praticien attaché, centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, service de pharmacologie clinique, CHU de Tours

Colin Frédérique, Praticien attaché, centre régional de pharmacovigilance, pharmacoépidémiologie et d'information sur le médicament, service de pharmacologie, CHU de Rennes

Damase-Michel Christine, Maître de conférences des universités, praticien hospitalier, service de pharmacologie clinique, unité « médicaments grossesse et allaitement », centre Midi-Pyrénées de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, CHU de Toulouse

Dautriche Anne, Praticien hospitalier, centre régional de pharmacovigilance, CHRU de Dijon

Daveluy Amélie, Praticien hospitalier, centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance – addictovigilance, département de pharmacologie, Inserm U 657, CHU de Bordeaux

Fiacre Anne, Praticien attaché, centre régional de pharmacovigilance, CHU Grenoble

Fourcade Marjolaine, Radiophysicienne, service de médecine nucléaire, CHU de Montpellier

Gautier Sophie, Maître de conférences des universités, praticien hospitalier, service de pharmacologie clinique, centre régional de pharmacovigilance, CHU de Lille

Gouraud Aurore, Praticien attaché, centre régional de pharmacovigilance, CHU de Lyon

Gras-Champel Valérie, Praticien hospitalier, service de pharmacologie clinique, centre régional de pharmacovigilance, CHU Amiens Sud

Haramburu Françoise, Praticien hospitalier, centre régional de pharmacovigilance de Bordeaux, département de pharmacologie, Inserm U 657, CHU de Bordeaux

Hillaire-Buys Dominique, Maître de conférences des universités, praticien hospitalier, service de pharmacologie médicale et toxicologie, centre régional de pharmacovigilance, CHU de Montpellier

Jean-Pastor Marie-Josèphe, Praticien hospitalier, centre régional de pharmacovigilance, assistance publique hôpitaux de Marseille

Jolliet Pascale, Professeur des universités, praticien hospitalier, service de pharmacologie

clinique, centre régional de pharmacovigilance, CHU de Nantes

Lacotte Jacqueline, Praticien hospitalier, service de pharmacologie, centre régional de pharmacovigilance, CHU de Caen

Lacroix Isabelle, Praticien hospitalier, service de pharmacologie clinique, unité « médicaments grossesse et allaitement », centre Midi-Pyrénées de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, CHU de Toulouse

Lagarce Laurence, Praticien hospitalier, service de pharmacologie et toxicologie, centre régional de pharmacovigilance, CHU Angers

Lainé-Cessac Pascale, Praticien hospitalier, service de pharmacologie et toxicologie, centre régional de pharmacovigilance, CHU d'Angers

Lates Silviana, Praticien attaché, centre régional de pharmacovigilance, hôpital civil de Strasbourg

Louvigné Cécile, Praticien hospitalier, service de pharmacologie clinique, centre régional de pharmacovigilance, CHU de Nantes

Miremont-Salame Ghada, Praticien hospitalier, centre régional de pharmacovigilance de Bordeaux, département de pharmacologie, Inserm U 657, CHU de Bordeaux

Muller Charlotte, Praticien attaché, centre régional de pharmacovigilance, hôpital civil de Strasbourg

Parry Ève, Praticien attaché, service de pharmacologie clinique, centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, CHU de Tours

Perault-Pochat Marie-Christine, Professeur des universités, praticien hospitalier, service de pharmacologie clinique, centre régional de pharmacovigilance, CHU de Poitiers

Plazanet Caroline, Praticien attaché, centre régional de pharmacovigilance, service de pharmacologie clinique, CHU de Poitiers

Polard Elisabeth, Praticien hospitalier, centre régional de pharmacovigilance, pharmacoépidémiologie et d'information sur le médicament, service de pharmacologie, CHU de Rennes

Robert-Gnansia Élisabeth, Médecin épidémiologiste, Registre des malformations Rhône-Alpes, Lyon

Schir Edith, Praticien attaché, centre régional de pharmacovigilance, CHU de Grenoble

Sgro Catherine, Praticien hospitalier, centre régional de pharmacovigilance, CHU de Dijon

Spreux Anne, Praticien hospitalier, centre régional de pharmacovigilance, CHU de Nice

Thompson-Bos Marie-Andrée, Praticien hospitalier, service de pharmacologie médicale et toxicologie, centre régional de pharmacovigilance, CHU de Montpellier

Valnet-Rabier Marie-Blanche, Praticien hospitalier, centre régional de pharmacovigilance, CHU de Besançon

Welsch Marie, Praticien hospitalier, centre régional de pharmacovigilance, hôpital civil de Strasbourg

Zenut Marie, Praticien hospitalier, centre régional de pharmacovigilance, CHU de Clermont-Ferrand

Introduction

La prise de médicaments est fréquente au cours de la grossesse, et la majorité des classes thérapeutiques est concernée. La découverte d'une grossesse chez une femme en cours de traitement ou ayant été traitée et la nécessité de prescrire en cours de grossesse sont des situations qui suscitent toujours une vive inquiétude du corps médical et des patientes. Le risque potentiel pour l'enfant à naître doit alors être soigneusement évalué à l'aune des données de la science. Le prescripteur ou celui qui suit la grossesse a souvent recours pour évaluer ce risque à un Centre régional de pharmacovigilance, dont c'est une des missions essentielles en tant que centre d'information sur le médicament.

Nous avons souhaité un ouvrage simple mais précis qui permette au prescripteur à la fois de choisir, en fonction de la pathologie qu'il souhaite traiter, le médicament le moins à risque en fonction du terme de la grossesse et qui lui permette également d'évaluer les risques pour l'enfant à naître lorsqu'une grossesse est souhaitée ou a déjà débuté au cours d'un traitement. Les classes médicamenteuses les plus souvent utilisées chez la femme en âge de procréer sont abordées, mais cet ouvrage n'étant pas exhaustif, il ne dispense pas de prendre avis auprès d'un centre d'information sur le médicament en cas de situation ou de traitement particulier (Centre régional de pharmacovigilance, Centre de référence sur les agents tératogènes). Cet avis sera personnalisé (prise en compte de la pathologie, des antécédents…) et permettra également d'enrichir la base de données française des grossesses exposées aux médicaments. Cette base permet la réalisation d'études épidémiologiques afin d'évaluer les risques des médicaments pendant la grossesse et donc de répondre aux questions des cliniciens. Pour certains médicaments cités dans cet ouvrage, les données sont différentes de celles du Résumé des caractéristiques du produit, les informations ayant évolué ou leur interprétation par nos soins étant moins contraignante que celle de la firme ou des autorités de santé. Mais c'est au prescripteur de juger, aux vues des informations fournies dans cet ouvrage, quel est pour une patiente donnée le meilleur choix thérapeutique. Enfin, en raison du nombre de pages limitées, les données bibliographiques ont été volontairement limitées au strict minimum, mais les auteurs sont à la disposition des lecteurs pour toute information complémentaire.

Annie-Pierre Jonville-Béra, Thierry Vial

Abréviations

AFTN	anomalie de fermeture du tube neural
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	autorisation de mise sur le marché
AVK	antivitamine K
BCG	bacilles de Calmette-Guérin
COX	cyclo-oxygénase
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
DHE	dihydroergotamine
DIU	dispositif intra-utérin
EEG	électroencéphalogramme
FCS	fausse couche spontanée
FDA	*Food and Drug Administration*
G6PD	glucose 6 phosphate déshydrogénase
GHB	gamma-hydroxybutyrate
GnRH	*gonadotropin releasing hormone*
Gy	gray
HAS	Haute Autorité de santé
HBPM	héparine de bas poids moléculaire
HER	facteur de croissance épidermique humain
HNF	héparine non fractionnée
HTA	hypertension artérielle
HTAP	hypertension artérielle pulmonaire
HTIC	hypertension intracrânienne
IEC	inhibiteur de l'enzyme de conversion
IFN	interféron
IgG	immunoglobuline G
IL	interleukine
INTI	inhibiteur nucléosidique et nucléotidique de la transcriptase inverse
IP	inhibiteur de protéase
IPP	inhibiteur de la pompe à protons
IRM	imagerie par résonance magnétique
ISRS	inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
IV	intraveineux
IVG	interruption volontaire de grossesse
LCR	liquide céphalorachidien
MFIU	mort fœtal *in utero*
MICI	maladies inflammatoires cryptogénétiques intestinales
mGy	milligray
MMF	mycophénolate mofétil
NFS	numération formule sanguine
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	*odds ratio*
PEG	polyéthylène glycol
PTU	propylthiouracile
RCIU	retard de croissance intra-utérin
RCP	résumé des caractéristiques du produit
RR	risque relatif
SA	semaine d'aménorrhée
SG	semaine de grossesse
SEP	sclérose en plaques
Sv	sievert
TIH	thrombopénies induites par l'héparine
TSH	*thyroid stimulating hormone* (ou thyréostimuline)
VEGF	*vascular endothelial growth factor*
VHB	virus de l'hépatite B
VIH	virus de l'immunodéficience humaine

Conséquences possibles d'une exposition médicamenteuse pendant la grossesse

CHAPITRE 1

E. Autret-Leca, H. Cissoko, A.-P. Jonville-Béra

Environ 2 à 3 % des enfants naissent avec une malformation majeure dont l'étiologie n'est médicamenteuse que dans 5 % des cas. Même les médicaments puissamment tératogènes (isotrétinoïne, thalidomide…) n'entraînent, dans le pire des cas, une malformation que chez 25 à 30 % des embryons exposés. Une analyse rigoureuse des conséquences d'une exposition médicamenteuse pendant la grossesse doit permettre d'éviter des angoisses injustifiées ou des décisions excessives visant plus à protéger le prescripteur que la grossesse. En effet, si le risque malformatif est augmenté avec certains médicaments, il l'est le plus souvent dans une faible proportion et, en pratique, très peu de médicaments justifient de discuter une interruption de grossesse.

Généralités

La femme enceinte et son futur bébé sont solidaires sur le plan physiologique et métabolique. À l'exception des médicaments de poids moléculaire élevé (insuline, héparine…) et de certains médicaments pour lesquels des transporteurs d'efflux placentaires limitent leur passage dans la circulation fœtale (ciclosporine, glibencamide), il faut considérer que la plupart des médicaments pris par la mère passent dans la circulation fœtale. Les risques pour le fœtus vont donc dépendre essentiellement de la période d'exposition et de la nature des données toxicologiques et cliniques pour un médicament particulier.

Risques liés à la période d'exposition

La période d'exposition au médicament peut être beaucoup plus longue que la période de prise du médicament. Ceci concerne les médicaments à demi-vie longue qui peuvent exposer une grossesse débutante alors qu'ils ont été interrompus avant la conception (ex. : acitrétine, amiodarone, infliximab…). Schématiquement, on distingue quatre périodes au cours desquelles l'exposition à un médicament a des conséquences très différentes.

De la conception au 12 e jour de grossesse (fin de l'implantation)

Au cours de cette période péri-implantatoire, les échanges entre l'embryon et sa mère sont relativement pauvres. À ce stade, les cellules embryonnaires ne sont pas encore différenciées et ont un potentiel de division rapide. Les conséquences de l'exposition à un médicament sont faibles et surtout marquées par un risque de FCS. Bien que la loi du « tout ou rien » (mort embryonnaire ou absence d'effet) n'ait été réellement validée qu'en

expérimentation animale avec les radiations ionisantes, on l'applique également aux médicaments. Ainsi, on estime que s'il existe un dommage pour l'embryon, la grossesse n'évoluera pas et que si l'embryon est indemne, elle évoluera normalement. Il est, à cette période, particulièrement important de prendre en compte la demi-vie d'élimination du médicament (ou de ses métabolites actifs) qui peut conduire à une exposition plus longue que la durée de prise.

Du 13e au 56e jour de grossesse (fin de l'organogenèse)

C'est la période de l'organogenèse *stricto sensu*. Elle se déroule selon un calendrier précis et successif pour chaque organe. Cette période, à risque maximal d'atteinte morphologique, correspond aussi à celle où la grossesse peut encore être ignorée. Il faut donc penser, lors de la prescription, en termes de *femme susceptible d'être enceinte* plutôt qu'en termes de femme enceinte, et en termes de *durée d'exposition* médicamenteuse plutôt qu'en termes de durée de prise de médicament. Seule une datation précise de la grossesse et des périodes d'exposition prenant en compte la demi-vie du médicament permet une évaluation précise des risques éventuels de malformation.

Du 57e jour de grossesse à l'accouchement

La morphogenèse de la plupart des organes est achevée au cours de cette période fœtale qui correspond à la croissance, à la maturation et à la fonctionnalisation des organes en place. Les conséquences d'une exposition médicamenteuse sont alors très variables : défaut de maturation d'un ou de plusieurs organes (système nerveux central, organes génitaux…), anomalies fonctionnelles temporaires ou définitives (insuffisance rénale…), effet carcinogène à distance, interférence avec le développement cérébral à l'origine de troubles neurocomportementaux (alcool, acide valproïque…). Si certaines de ces anomalies sont évidentes à la naissance, d'autres ne sont détectées que très tardivement, et parfois difficiles à attribuer à une exposition médicamenteuse pendant la grossesse. Enfin, dans certains cas, les manifestations observées s'expliquent par certaines particularités physiologiques fœtales (fermeture prématurée du canal artériel avec les AINS…).

En période prénatale

En cas de traitement à proximité de l'accouchement, le nouveau-né peut rester exposé au médicament pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines après la naissance, en raison de capacités d'élimination encore limitées et d'une accumulation de certains médicaments dans la circulation fœtale (benzodiazépines…). Les manifestations néonatales observées dépendent de la quantité de médicament présente chez le fœtus juste avant l'accouchement et sont le plus souvent liées à son action pharmacologique et à ses effets indésirables. Elles sont regroupées sous le terme discutable « d'imprégnation » et sont les mêmes que celles observées chez un patient traité (ex. : effet sédatif des benzodiazépines). La durée des signes est fonction du temps d'élimination par le nouveau-né chez lequel la demi-vie des médicaments est souvent plus longue que chez l'enfant ou l'adulte, ce qui peut imposer une surveillance prolongée après la naissance. La longue demi-vie chez le nouveau-né de la plupart des médicaments rend compte également de la rareté des manifestations liées à un sevrage, alors même que la grossesse représente un sevrage brutal quasi expérimental si la mère prend des médicaments de façon chronique.

Risques liés au médicament

Les risques liés au médicament prennent en compte les données expérimentales et cliniques. Les données expérimentales sont presque toujours disponibles et leur intérêt est majeur lorsque l'on ne dispose pas encore de données cliniques. Ainsi, l'absence d'effet tératogène chez l'animal est habituellement rassurante et constitue une bonne présomption d'innocuité pour l'espèce humaine, alors que l'identification d'un effet tératogène chez l'animal, même s'il n'est pas toujours prédictif des risques chez l'Homme, incite à la plus grande prudence, ce d'autant qu'il est commun à plusieurs espèces et observé à des niveaux d'exposition proches de ceux obtenus en thérapeutique humaine. Les données humaines, absentes au moment de la commercialisation,

s'enrichissent avec l'exposition plus ou moins volontaire de femmes enceintes au nouveau médicament. Ainsi, le nombre de grossesses exposées augmente parallèlement au recul de commercialisation. Les cas isolés de malformation chez un nouveau-né exposé *in utero* ont valeur d'alerte, surtout s'il existe une chronologie compatible avec l'exposition et l'organogenèse de l'organe considéré, une similitude sur l'organe cible ou une concordance avec les données animales. Les études pharmaco-épidémiologiques permettent de confirmer ou d'infirmer ces alertes et, le cas échéant, de définir un éventuel phénotype malformatif spécifique, une période à risque, et un niveau de risque si celui-ci peut être quantifié.

Risques malformatifs

Trois groupes de médicaments peuvent être distingués au plan de leur pouvoir tératogène en cas d'exposition pendant la période de sensibilité du développement du ou des organes cibles.

Médicaments dont la tératogénicité est certaine

Ce sont ceux avec lesquels l'incidence des malformations est supérieure à l'incidence spontanée des malformations et touche un ou plusieurs organes cibles précis. Le taux d'incidence estimé des malformations sépare les tératogènes puissants et les autres.

Les tératogènes puissants ou supposés tels (rétinoïdes, thalidomide, cyclophosphamide, mycophénolate, lénalidomide…), avec lesquels l'incidence des malformations est très élevée (>20 %), sont exceptionnels. Ils sont formellement contre-indiqués chez la femme enceinte ou en âge de procréer en l'absence de contraception efficace, et leur prescription se fait dans des conditions très strictes (contraception, accord de soins, tests de grossesse réguliers…).

Les tératogènes certains, mais peu puissants, se caractérisent soit par une incidence de malformations supérieure à l'incidence spontanée, et qui se situe généralement entre 6 et 10 % (acide valproïque, phénytoïne, lithium, antivitamine K…), soit parce qu'ils sont à l'origine de malformations très spécifiques sans nécessairement augmenter le risque global de malformation majeure (carbamazépine, carbimazole, misoprostol…). La décision de les prescrire ou de les poursuivre si la grossesse est débutée dépend du bénéfice thérapeutique maternel attendu, des risques des traitements alternatifs, des connaissances actualisées et des possibilités de diagnostic anténatal.

Médicaments non tératogènes

Ce sont les médicaments pour lesquels il est hautement probable, au vu des données disponibles c'est-à-dire des études épidémiologiques de grande taille et du recul d'utilisation, qu'ils ne font courir aucun risque malformatif (amoxicilline, paracétamol, doxylamine, aciclovir…).

Autres médicaments

Pour la plupart des médicaments, les informations sont insuffisantes et ne permettent ni d'évaluer leur éventuel potentiel tératogène, ni de prédire un risque. Le plus souvent, ils n'ont pas d'effet tératogène chez l'animal, mais on manque d'études et de recul sur leur utilisation dans l'espèce humaine.

Si les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène, il faut prendre en compte, avant de les prescrire, la période de la grossesse, la durée d'exposition et le rapport bénéfice/risque attendu dans la pathologie motivant la prescription. En revanche, s'ils sont tératogènes chez l'animal, il est impératif de ne pas les utiliser chez la femme enceinte ou en âge de procréer, sauf si le bénéfice thérapeutique maternel est majeur et qu'il n'existe pas d'autre alternative.

Autres risques liés au médicament

En dehors des malformations, les médicaments peuvent être responsables de retard de croissance et d'atteinte fonctionnelle de certains organes, d'anomalies du développement…

Quelques règles de prescription chez la femme enceinte ou en âge de procréer

Chapitre 2

E. Autret-Leca, H. Cissoko, A.-P. Jonville-Béra

Conseils pour le choix des médicaments

Chez la femme en âge de procréer

La période la plus à risque pour le fœtus (risque malformatif) se situe entre le 13e et le 56e jour de grossesse et correspond à une période où la femme et le médecin peuvent encore ignorer la grossesse. Il faut donc garder à l'esprit, avant toute prescription à une femme en âge de procréer (de 15 à 45 ans), qu'elle est peut être déjà (ou sera) enceinte pendant le traitement. Il est donc indispensable de raisonner en termes de «*femme susceptible d'être enceinte*». Ceci devrait conduire, dans l'éventualité où une grossesse débuterait pendant le traitement, à ne jamais (ou presque) prescrire à une femme en âge de procréer de médicament «à éviter», «déconseillé» ou *a fortiori* «contre-indiqué» pendant la grossesse si celui-ci n'est pas indispensable en raison de la pathologie ou de l'absence d'alternative, et ce, même si la femme a une contraception et n'a pas de projet de grossesse exprimé (environ 20 à 30 % des grossesses ne sont pas planifiées).

Chez la femme enceinte

Très peu de médicaments sont, de façon certaine, sans danger et très peu justifient de discuter une interruption de grossesse. Mais nombreux sont ceux qui sont sources d'angoisse en cas d'exposition fœtale en raison de l'absence de données cliniques ou de l'identification d'un effet délétère chez l'animal. Pour la plupart des médicaments, les informations sur les risques pendant la grossesse étant limitées, il faut choisir, au sein d'une classe, celui pour lequel les données sont les plus nombreuses. C'est pourquoi, avant de prescrire, il est nécessaire de se poser d'abord la question de la pertinence du médicament dans la pathologie (intérêt d'un AINS pour une douleur modérée en début de grossesse ?), puis du choix du meilleur médicament dans une classe donnée (si un AINS est indispensable, éviter le célécoxib tératogène chez l'animal !). En fin de grossesse et pour les traitements chroniques, le risque de manifestations néonatales doit être évalué avant l'accouchement afin de prévoir le niveau de surveillance néonatale nécessaire. Enfin, le souhait d'allaitement peut orienter le choix d'un médicament dans une classe afin de ne pas faire contre-

indiquer l'allaitement ou d'être obligé de changer « en urgence » de médicament après la naissance si la femme souhaite allaiter.

ENCADRÉ 2.1

Chez la femme en âge de procréer, même sans désir de grossesse :

- choisir les médicaments d'utilisation possible ou envisageable pendant la grossesse et éviter les médicaments récents, sauf en l'absence d'alternative.

Chez la femme enceinte :

- ne jamais arrêter brutalement un traitement chronique, ce qui peut déséquilibrer certaines pathologies et ne pas hésiter à demander l'avis d'un centre spécialisé (voir ci-dessous) ;
- tenir compte de la gravité de la pathologie et du terme (risque malformatif à T1 et risque fœtotoxique à T2/T3). Certaines pathologies bénignes ne nécessitent pas de traitement. En revanche, si la décision de traiter est prise, le médicament doit être donné à la posologie efficace habituelle ;
- choisir un médicament qui a fait la preuve de son efficacité dans la pathologie à traiter (il n'est pas légitime d'exposer une grossesse en l'absence de bénéfice thérapeutique démontré, même si le risque est faible) ;
- choisir le médicament le mieux évalué pendant la grossesse et présentant le meilleur rapport bénéfice/risque pour le couple mère/enfant, ou à défaut celui pour lequel le recul est important, largement prescrit chez la femme en âge de procréer et sans signal identifié chez la femme enceinte ;
- privilégier une monothérapie et un médicament à demi-vie courte si le traitement doit être poursuivi jusqu'à l'accouchement.

Informations disponibles pour la prescription chez la femme enceinte

Résumé des caractéristiques du produit

Le *Résumé des caractéristiques du produit* (RCP) est l'outil de référence. C'est un texte officiel validé par les autorités de santé, publié sur le site de l'Afssaps et de l'EMA et qui figure, pour certains médicaments, dans le dictionnaire Vidal. Il comprend une rubrique « grossesse et allaitement » dont le contenu a été validé par un groupe *ad hoc* de l'AMM lorsqu'il s'agit d'un médicament ayant une AMM nationale et par l'EMA lorsque le médicament a une AMM européenne. L'information, qui dépend des données animales et des données cliniques disponibles, est libellée comme suit :

- l'utilisation du médicament est « *contre-indiquée* » durant toute ou partie de la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace. Ceci correspond aux seuls médicaments dont le risque tératogène ou fœtotoxique est prouvé chez l'homme ou avec des données animales en faveur d'un risque important et pour lesquels soit il existe une alternative thérapeutique, soit la pathologie maternelle ne nécessite pas de traitement au cours de la grossesse ;
- l'utilisation du médicament est « *déconseillée* » durant toute ou partie de la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace en raison d'une suspicion d'effet malformatif ou fœtotoxique, mais elle n'est pas formellement proscrite si le bénéfice thérapeutique est suffisamment important compte tenu des incertitudes ;
- l'utilisation du médicament est « *à éviter par prudence* » durant toute ou partie de la grossesse car les données disponibles, notamment animales, sont rassurantes mais l'expérience clinique absente ou trop parcellaire. C'est le cas de la plupart des nouveaux médicaments ;
- l'utilisation du médicament est « *envisageable* » durant toute ou partie de la grossesse, car les données disponibles sont globalement rassurantes mais doivent être enrichies ;
- l'utilisation du médicament est « *possible* » durant toute ou partie de la grossesse, car les données disponibles sont nombreuses et rassurantes.

Mais ces informations sont souvent peu informatives en termes d'évaluation du risque. De plus, elles sont quelques fois inhomogènes pour un même principe actif selon que la rubrique ait été validée par les autorités européennes ou françaises, ce qui est source de confusion pour le prescripteur. Cependant, leur non-respect peut engager la responsabilité du prescripteur, si ce dernier ne peut pas prouver que sa prescription a pris en compte d'autres données scientifiques, plus pertinentes et/ou plus actualisées.

Tableau 2.1. Liste des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)

	Départements dépendant du CRPV	Numéros de téléphone
Amiens	02, 60, 80	03 22 45 54 10
Angers	49, 53, 72	02 41 35 45 54
Besançon	25, 39, 70, 90	03 81 21 83 99
Bordeaux	24, 33, 40, 47, 64, 971, 972, 973, 974	05 56 98 16 07
Brest	29, 56	02 98 49 18 17
Caen	14, 50, 61	02 31 06 46 72
Clermont-Ferrand	03, 15, 43, 63	04 73 75 48 31
Dijon	21, 58, 71, 89	03 80 29 37 42
Grenoble	38	04 76 76 51 45
Lille	59, 62	03 20 96 18 18
Limoges	19, 23, 36, 87	05 55 05 67 43
Lyon	01, 07, 26, 69, 73, 74	04 72 11 69 97
Marseille	2A, 2B, 04, 13, 84	04 91 74 75 60
Montpellier	11, 30, 34, 48, 66	04 67 33 67 57
Nancy	54, 55, 57, 88	03 83 85 27 60
Nantes	44, 85	02 40 08 40 96
Nice	05, 06, 83	04 92 03 47 08
Paris (hôpital européen Georges-Pompidou)	75 (arrdt 1er, 14e, 15e, 16e), 92	01 56 09 39 88
Paris (Fernand-Widal)	75 (arrdt 2e, 9e, 10e, 17e, 18e, 19e), 78, 95	01 40 05 43 34
Paris (Pitié-Salpêtrière)	75 (arrdt 5e, 8e, 13e), 28	01 42 16 16 79
Paris (Saint-Antoine)	75 (arrdt 3e, 4e,11e,12e, 20e), 93	01 43 47 54 69
Paris (Cochin–Saint-Vincent de Paul)	75 (arrdt 6e, 7e), 91	01 43 35 59 16
Paris (Henri-Mondor)	77, 94	01 49 81 47 00
Poitiers	16, 17, 79, 86	05 49 44 39 38
Reims	08, 10, 51, 52	03 26 78 77 80
Rennes	22, 35	02 99 28 43 63
Rouen	27, 76	02 32 88 90 79
Saint-Étienne	42	04 77 12 77 37
Strasbourg	67, 68	03 88 11 64 80
Toulouse	09, 12, 31, 32, 46, 65, 81, 82	05 61 25 51 12
Tours	18, 37, 41, 45	02 47 47 37 37

Tableau 2.2. Liste des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP)

	Départements dépendant du CEIP	Numéro de téléphone
Bordeaux	16,17,24, 33, 40, 47, 64, 79, 86, 971, 972, 973, 974	05 56 98 16 07
Caen	02,14, 22, 27, 29, 35, 50, 56, 60, 61, 76, 80	02 31 06 46 72
Grenoble	01,07, 26, 38, 73, 74	04 76 76 51 45
Lille	59, 62	03 20 96 18 18
Lyon	03, 15, 42, 43, 63, 69	04 72 11 69 97
Marseille	2A, 2B, 04, 05, 06, 13, 83, 84	04 91 74 75 60
Montpellier	11, 30, 34, 48, 66	04 67 33 67 57
Nancy	08, 10, 21, 25, 39, 51, 52, 54, 55, 57, 58, 67, 68, 70, 71, 88, 89, 90	03 83 85 27 60
Nantes	44, 49, 53, 72, 85	02 40 08 40 96
Paris (Fernand-Widal)	18, 28, 36, 37, 41, 45, 75, 77, 78, 91, 92, 93, 94, 95	01 40 05 43 34
Toulouse	09, 12, 19, 23, 31, 32, 46, 65, 81, 82, 87	05 61 25 51 12

Centres d'information sur le médicament

Outre le Centre de référence sur les agents tératogènes, un grand nombre de centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ont développé une activité d'évaluation et de conseil et sont des recours quotidiens en matière de « médicaments et grossesse » (tableau 2.1). Ils disposent d'une veille bibliographique, d'ouvrages de référence et d'une base de données d'exposition aux médicaments pendant la grossesse commune à la plupart d'entre eux. Ces éléments les autorisent à aider au meilleur choix d'un médicament chez la femme enceinte ou en âge de procréer et à évaluer les risques pour le futur nouveau-né en cas d'exposition lors d'une grossesse méconnue. Ils fournissent une réponse personnalisée, confirmée par écrit, prenant en compte la pathologie en cause, les alternatives thérapeutiques, les autres médicaments reçus et éventuellement le souhait ultérieur d'allaitement s'il s'agit d'un traitement chronique. Leur objectif est de donner un avis éclairé au praticien sur les risques pour la grossesse considérée et de proposer une conduite à tenir (substituer, interrompre ou poursuivre le médicament). Avant la prescription, ils permettent d'optimiser la stratégie thérapeutique et le rapport bénéfice/risque pour la mère et l'enfant. Mais pour un fonctionnement optimal, une collaboration à « double sens » est indispensable. Ainsi, lors d'une question posée à un CRPV, il est important de pouvoir documenter l'évolution de la grossesse afin d'enrichir la base de données des grossesses exposées et de partager plus tard ces informations avec d'autres centres dans le cadre de publications scientifiques. Il est également souhaitable que les grossesses exposées à des médicaments récents, ou pour lesquels peu de données sont disponibles, soient systématiquement signalées aux CRPV afin d'enregistrer les suivis prospectifs de grossesses. Enfin, pour les problèmes spécifiques à la toxicomanie et aux dépendances, les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance – CEIP (tableau 2.2) peuvent être contactés.

Chapitre 3

Approche épidémiologique du risque médicamenteux pendant la grossesse

G. Miremont-Salamé, A. Daveluy, F. Haramburu, T. Vial

Une approche épidémiologique est incontournable pour évaluer plus précisément le risque médicamenteux pendant la grossesse. En effet, les essais cliniques, hormis ceux réalisés en obstétrique, excluent presque toujours les femmes enceintes ou en âge de procréer n'ayant pas de contraception. Au-delà des considérations éthiques qui motivent cette exclusion, il faut rappeler que, s'agissant d'un risque rare, le nombre limité de malades inclus dans les essais cliniques et leur durée relativement courte ne permettraient pas de détecter une augmentation du risque malformatif lié au médicament au cours de la grossesse. On dispose donc, lors de la mise sur le marché d'un médicament, uniquement des études chez l'animal, puis dans les années suivant la commercialisation, de cas isolés ou de séries de grossesses exposées dont l'interprétation est difficile et nécessitera le plus souvent une confirmation par des études épidémiologiques. On peut cependant noter que les principaux médicaments tératogènes connus ont été identifiés sur la base de cas cliniques isolés grâce aux observations pertinentes de certains cliniciens.

L'approche épidémiologique du risque médicamenteux pendant la grossesse ne diffère pas des autres applications de l'épidémiologie : il s'agit de détecter une association éventuelle entre la prise d'un médicament pendant la grossesse et la survenue d'une complication au cours de la grossesse ou chez l'enfant : fausse couche, mort fœtale ou néonatale, retard de croissance, prématurité, malformations, anomalies fonctionnelles chez le nouveau-né, pathologie néonatale (syndrome de sevrage, etc.), effets retardés chez l'enfant (troubles du développement psychomoteur, cancers, etc.). Les méthodes épidémiologiques classiques (études de cohortes avec ou sans groupe de comparaison, études cas-témoins, études à partir de bases de données de remboursement croisées avec des bases de données médicales et/ou des registres de naissance…) sont donc utilisées [1, 2]. Quel que soit le schéma d'étude, la définition de la période d'exposition au cours de la grossesse est essentielle à déterminer (exposition au cours du 1er trimestre, tout au long de la grossesse, etc.) en fonction de l'événement étudié.

Études de cohortes

Une cohorte est un « groupe de sujets identifiés à partir d'une ou de plusieurs caractéristiques communes et suivis dans le temps de manière à identifier un phénomène » [3].

Pour la grossesse, il s'agit d'études prospectives avec un suivi de femmes enceintes pour lesquelles le recueil des données devrait, si possible, être fait le plus précocement après le diagnostic de la grossesse afin d'assurer le caractère réellement prospectif du critère d'évaluation (FCS, malformation…). On a le plus souvent recours à la constitution et au

suivi d'une cohorte de femmes exposées à un médicament au cours de la grossesse que l'on peut alors comparer à une cohorte de femmes enceintes non exposées ou ayant la même pathologie mais traitées par un autre médicament de la même classe thérapeutique ou d'une classe différente. Ces cohortes permettent d'évaluer si l'exposition au médicament augmente le risque de survenue d'un événement donné (malformations, etc.), en comparant son taux d'incidence chez les femmes exposées à celui des femmes non exposées (risque relatif ou RR). Un risque relatif égal à 1 signifie que l'exposition n'augmente pas le risque de survenue de l'événement. Si le risque relatif est supérieur à 1, le risque de survenue de l'événement est augmenté en cas d'exposition et si la borne inférieure de l'intervalle de confiance du RR est supérieure à 1, on considère que l'augmentation du risque est statistiquement significative. Ces études ont pour avantages d'estimer un taux d'incidence, de limiter les biais de mémorisation et de prendre en compte différents cofacteurs de risque, ce qui nécessite toutefois un recueil d'informations très systématisé afin d'être le plus complet possible. En revanche, ces études sont longues et coûteuses, et quelquefois difficiles à interpréter en raison de la multiplicité des expositions simultanées (médicamenteuses en particulier) et de l'importance des effectifs nécessaires pour pouvoir affirmer ou rejeter un risque spécifique. Par exemple, si l'on veut identifier un doublement du risque de fausses couches spontanées (30 %) en comparaison à un groupe de femmes non exposées (15 %), l'effectif nécessaire ne sera que d'environ 150 patientes, alors qu'il sera d'environ 1000 pour identifier un doublement du risque malformatif global et d'environ 20000 s'il s'agit d'une malformation dont l'incidence spontanée est de 0,1 %. Une des cohortes les plus connues est celle conduite par Heinonen *et al.* entre 1959 et 1965, qui ont suivi plusieurs années plus de 50000 femmes enceintes avec un recueil prospectif des données sur les expositions médicamenteuses [4].

Études cas-témoins

Ce type d'étude, aussi appelée rétrospective, consiste à comparer un groupe de sujets présentant un événement donné (les cas, c'est-à-dire par exemple les nouveau-nés malformés) et un groupe de sujets ne présentant pas cet événement (les témoins, c'est-à-dire des enfants sans malformation ou avec une malformation d'un autre type que les cas) quant à leur exposition à un facteur de risque (ici, la prise d'un médicament au cours de la grossesse) [3]. Le rapport des proportions (ou rapport de cotes) d'exposition chez les cas et les témoins (en anglais *odds ratio*, OR) exprime la force de l'association entre l'exposition au médicament et la survenue de l'événement, mais ne permet pas nécessairement de conclure à une relation causale. Dans bien des cas, l'*odds ratio* est une bonne approximation du risque relatif et s'interprète également en utilisant l'intervalle de confiance. Ces études sont bien adaptées aux événements rares ou d'apparition retardée et peuvent apporter une réponse rapide à un signal éventuel, en rejetant ou en confirmant une hypothèse. Leur biais majeur porte sur l'exposition au médicament qui est obtenue de façon rétrospective, le plus souvent à l'interrogatoire maternel, ce qui expose au biais de mémorisation (réalité et moment des prises) qui peut être différent entre les mères des cas et celles des témoins. Beaucoup de ces études sont aussi purement exploratoires, c'est-à-dire sans hypothèse clinique ni physiopathologique, et mettent en évidence par hasard une association entre un médicament et une anomalie, dont certaines peuvent résulter de tests statistiques multiples.

Registres de malformations

Il s'agit d'un enregistrement systématique et exhaustif de tous les cas de malformations dans une région donnée ou à l'échelle d'une population donnée, ce qui permet de suivre l'évolution dans le temps de la fréquence de survenue des malformations. En France, il existe quatre registres de malformations (Paris, Alsace, Auvergne et Rhône-Alpes) [5]. Ces registres recensent tous les cas de malformations majeures et d'anomalies chromosomiques parmi les naissances vivantes, les mort-nés et les interruptions médicales de grossesse à partir d'informations provenant de plusieurs sources (maternités; services de pédiatrie, de fœtopathologie…). Le mode de recueil des données, la liste des malformations surveillées et celle des anomalies mineures non enregistrées, etc. peuvent différer d'un registre

à l'autre. Ces registres participent, dans le cadre de collaborations européenne (*European Surveillance of congenital anomalies, EUROCAT*) et internationale (*International Clearinghouse for birth defects surveillance and research*, ICBDSR) à la réalisation d'études épidémiologiques [6, 7]. Ils garantissent l'enregistrement de l'ensemble des malformations survenues dans une zone géographique définie, mais les données ne portent le plus souvent que sur des enfants malformés, ce qui limite les possibilités d'analyse comparative avec des enfants non malformés. Ils permettent cependant la réalisation d'études de type cas-témoins, le groupe de comparaison étant alors constitué d'enfants porteurs d'une malformation autre que celle que l'on étudie [8]. Ainsi, c'est à partir du registre Rhône-Alpes que l'association entre exposition *in utero* à l'acide valproïque et spina bifida a pu être confirmée [9]. D'autres registres de malformations (par exemple en Espagne ou en Hongrie) incluent systématiquement un nouveau-né non malformé, la nature des données recueillies étant alors équivalente afin de permettre la réalisation d'études cas-témoins.

Autres études

Suivis prospectifs de grossesses

Le suivi prospectif de grossesses exposées à un ou plusieurs médicaments, obtenu après qu'un clinicien, ou une patiente, interroge un centre d'information sur le médicament lors d'une grossesse en cours, constitue de fait une cohorte, que l'on pourra éventuellement comparer, si les conditions de recueil sont similaires, à des femmes exposées à des substances non tératogènes (amoxicilline, cosmétiques, paracétamol…) ou à des médicaments d'une autre classe utilisés dans la même indication. Ces suivis, réalisés par les centres régionaux de pharmacovigilance et d'information sur le médicament et par le Centre de référence sur les agents tératogènes, peuvent être mis en commun avec des structures similaires au niveau européen, voire international, afin de disposer d'un nombre suffisant de suivis [10]. Il existe également des suivis portant spécifiquement sur les grossesses exposées à un ou plusieurs médicaments particuliers (certains antiviraux, anticonvulsivants, etc.), mis en place par des structures de recherche ou par les laboratoires pharmaceutiques à la demande des autorités d'enregistrement et désignés parfois sous le nom de « registres », même s'ils ne répondent pas stricto sensu à la définition de registre (pas d'enregistrement exhaustif) [11, 12]. Ainsi, il existe des « registres » aciclovir, antirétroviraux, lamotrigine… Les registres existants pour certaines maladies permettent également d'identifier des cohortes de femmes ayant une maladie chronique (épilepsie, infection VIH, etc.), traitées par un ou plusieurs médicaments pendant la grossesse et de les suivre jusqu'à l'issue de leur grossesse. Ces suivis de grossesses ont l'avantage d'être peu coûteux, de permettre une analyse de séries de cas bien documentés et d'identifier d'éventuels signaux ou au contraire d'apporter des éléments de réponse rassurants. Les limites de ces études sont inhérentes à celles des cohortes citées plus haut (effectifs souvent limités, absence d'exhaustivité de la population exposée, absence fréquente de groupe de comparaison…).

Croisement de bases de données médicales et de remboursement

Dans certains pays (pays nordiques par exemple) ou régions (Saskatchewan, Québec au Canada), les bases de données de santé (registre de naissances, bases de données hospitalières, de remboursement de médicaments…) peuvent être croisées pour réaliser des études épidémiologiques. Ces méthodes se rapprochent des études de cohortes dans la mesure où l'enregistrement des informations sur les expositions est indépendant de celui des événements analysés. Ce type d'étude n'est pas à l'heure actuelle possible au niveau national en France mais pourrait probablement l'être dans un futur proche. L'expérience réalisée en Midi-Pyrénées par le Centre régional de pharmacovigilance de Toulouse montre en effet que ce type d'approche est parfaitement réalisable, permettant des études rapides portant souvent sur des effectifs exposés d'emblée importants [13]. Les principales limites sont liées à l'absence d'informations sur certains co-facteurs de risque et aux incertitudes quant à la réalité et la période exacte de la prise des médicaments, un médicament remboursé n'étant pas nécessairement consommé, et les périodes d'exposition étant le plus souvent déduites de la date de l'accouchement et de la date de remboursement.

Références

[1] Robert-Gnansia E. Méthodes d'évaluation des risques liés aux prises médicamenteuses pendant la grossesse. Avantage et limites de l'épidémiologie, interprétation des résultats. Therapie 2002 ; 57 : 175–80.

[2] Chambers CD, Andrews EA. Drug safety in pregnancy. In : Mann R, Andrews E, editors. Pharmacovigilance. Chichester : John Wiley & Sons Ltd ; 2007. p. 455–66.

[3] Bégaud B. Dictionnaire de pharmaco-épidémiologie. 3e éd. Bordeaux : Arme-Pharmacovigilance Éditions ; 1998.

[4] Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton : Publishing Sciences Group ; 1977.

[5] InVS. Numéro thématique : registres de malformations congénitales. BEH 8 juillet.2008 ; 28–29 : 245–60.

[6] International Clearinghouse for birth defects surveillance and research. www.icbdsr.org/page.asp?n=AboutUs.

[7] Meijer WM, Cornel MC, Dolk H, de Walle HEK, Armstrong NC, de Jong-van den Berg LT, EUROCAT Working Group. The potential of the european network of congenital anomaly registers (EUROCAT) for drug safety surveillance : a descriptive study. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2006 ; 15 : 675–82.

[8] Arpino C, Brescianini S, Robert E, Castilla EE, Cocchi G, Cornel MC, et al. Teratogenic effects of antiepileptic drugs : use of an International Database on Malformations and Drug Exposure (MADRE). Epilepsia 2000 ; 41 : 1436–43.

[9] Robert E, Rosa F. Valproate and birth defects. Lancet 1983 ; 2 : 1142.

[10] Schaefer C, Ornoy A, Clementi M, Meister R, Weber-Schoendorfer C. Using observational cohort data for studying drug effects on pregnancy outcome. Methodological considerations. Reprod Toxicol 2008 ; 26 : 36–41.

[11] Committee for Medicinal products for Human use (CHMP). Guidelines on the exposure to medicinal products during pregnancy : need for post-authorization data. European Medicines Agency ; 2005.

[12] Wyszynski DF. Pregnancy exposure registries : academic opportunities and industry responsibility. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2008 ; 85 : 93–101.

[13] Lacroix I, Hurault C, Sarramon MF, Guitard C, Berrebi A, Grau M, et al. Prescription of drugs during pregnancy : a study using EFEMERIS, the new French database. Eur J Clin Pharmacol 2009 ; 65 : 839–46.

Allergologie

Chapitre 4

P. Carlier, T. Vial

La prévalence des troubles allergiques est de 20 à 30 % chez la femme enceinte ou en âge de procréer. Pendant la grossesse, les symptômes s'aggravent chez 10 à 15 % des patientes, alors qu'environ 30 % s'améliorent et que les autres restent stables. La grossesse majore aussi les phénomènes de congestion nasale. La prise en charge des manifestations allergiques est peu modifiée en cas de grossesse. Ainsi, les antihistaminiques H1 ou le cromoglicate sont les traitements de choix des formes modérées de rhinite ou de conjonctivite allergique, avec ajout éventuel d'une corticothérapie locale en cas d'échec ou de forme plus sévère.

Acide cromoglicique (cromones)

(tableau 4.1)

Ce médicament est utilisé sous forme de collyre ophtalmique ou de solution pour pulvérisation nasale et sa résorption systémique est très faible. Aucune malformation spécifique, ou augmentation du risque de malformation, n'a été observée sur plusieurs centaines de grossesses exposées [1]. De même, il n'est pas mentionné de conséquence fœtale ou néonatale lors d'un traitement maternel pendant toute ou partie de la grossesse.

Compte tenu de ces données et d'un passage systémique très limité, l'acide cromoglicique peut être prescrit ou poursuivi pendant la grossesse quel que soit le terme.

Adrénaline ou épinéphrine

(tableau 4.1)

L'adrénaline traverse le placenta. Des données portant sur un peu plus de 200 grossesses exposées au 1er trimestre n'indiquent pas de majoration du risque de malformation [1, 2]. Il n'existe pas de données spécifiques quant aux conséquences de son utilisation au-delà, mais une diminution du début sanguin utérin pourrait être théoriquement observée, notamment en cas d'utilisation à forte dose.

Compte tenu du risque vital encouru et de l'usage ponctuel, l'utilisation de l'adrénaline est possible dans le strict respect de ses indications, quel que soit le terme de la grossesse.

Allergènes et diluants (tableau 4.1)

Ces produits sont utilisés en prévention chez des sujets ayant présenté une symptomatologie clinique après exposition à l'allergène, confirmée par un test allergologique. Il n'a pas été retrouvé d'augmentation du risque malformatif ou d'effet délétère sur le déroulement de la grossesse lors de la poursuite d'une désensibilisation chez la femme enceinte [3].

En pratique, la poursuite d'une désensibilisation bien tolérée lors de la découverte d'une grossesse est possible. En revanche, il est déconseillé d'augmenter les doses ou de débuter une désensibilisation en cours de grossesse afin d'éviter un risque de réaction anaphylactique.

Anti-histaminiques H1 (tableau 4.1)

On distingue les anti-histaminiques dits de première génération qui bénéficient d'un recul d'utilisation important, mais sont pourvoyeurs d'effets indésirables fréquents en raison de leurs effets sédatifs et atropiniques, et ceux dits de deuxième génération, mieux tolérés, et de ce fait actuellement très utilisés. Une bonne expérience chez la femme enceinte est actuellement disponible avec les plus anciens de ces derniers médicaments.

Anti-histaminiques sédatifs et/ou anticholinergiques (première génération)

Leurs principes actifs (alimémazine, bromphéniramine, chlorphénamine, cyproheptadine, dexchlorphéniramine, diphénhydramine, hydroxyzine, isothipendyl, méquitazine, phéniramine, prométhazine, triprolodine) sont dérivés de différentes familles chimiques et retrouvés dans de nombreuses spécialités utilisées comme anti-allergique, dans les affections grippales, la toux ou le mal des transports.

Une méta-analyse portant sur plus de 200 000 femmes, dont environ 30 000 exposées à un anti-histaminique H1 au cours du 1er trimestre, indique que la plupart de ces molécules n'exposent pas à un risque malformatif [4]. C'est donc essentiellement le niveau d'information disponible pour chaque médicament et les éventuelles incertitudes non résolues pour certains qui conduisent à les hiérarchiser en termes de risque.

Au 1er trimestre

Pour la chlorphénamine, la dexchlorphéniramine, l'hydroxyzine, la phéniramine et la prométhazine, de nombreuses données indiquent l'absence d'augmentation du risque de malformation sur la base de plusieurs études ayant suivi prospectivement un total d'environ 1000 grossesses exposées à chacune de ces molécules au cours du 1er trimestre [1–6]. Pour la triprolidine et la cyproheptadine, les données sont moins nombreuses (respectivement 600 et 285 grossesses évaluables) mais ne permettent pas d'identifier de risque malformatif [1, 7, 8].

Pour la diphénhydramine, il a été discuté une possible augmentation du risque de certaines malformations (fente palatine, polydactylie) [1], mais ceci n'a pas été retrouvé dans d'autres études portant sur environ 1200 grossesses exposées [2, 5, 6]. Si une récente étude cas-témoins a de nouveau identifié certaines associations entre ce médicament et différentes malformations [7], les nombreux tests statistiques réalisés limitent la portée de ces résultats.

Pour la bromphéniramine, une étude de cohorte reposant sur seulement 65 grossesses exposées a retrouvé une augmentation modérée mais significative du risque relatif de malformation (RR à 2,3) [2], mais d'autres études n'ont pas confirmé ce risque [3, 5].

Enfin, les données sont insuffisantes ou inexistantes pour l'alimémazine, l'isothipendyl et la méquitazine, avec des études de tératogénèse animales négatives pour la méquitazine.

Aux 2e et 3e trimestres et en période prénatale

Au-delà du 1er trimestre, aucun effet indésirable affectant le déroulement de la grossesse ou le développement fœtal n'a été publié. Une seule étude portant sur plus de 3 000 nouveau-nés prématurés a retrouvé une association entre l'utilisation d'un anti-histaminique H1 dans les 2 semaines précédant l'accouchement et la survenue d'une fibroplasie rétrolentale, avec un risque relatif à 2 [8]. Aucune étude n'étant venue ultérieurement confirmer ces résultats, ceux-ci sont à interpréter avec circonspection.

En cas de prise en fin de grossesse, les effets sédatifs et/ou atropiniques potentiels de ces médicaments (troubles neurologiques à type d'agitation ou de trémulation, troubles digestifs avec retard d'évacuation du méconium, distension abdominale, voire iléus méconial) sont à surveiller chez le nouveau-né. Ces manifestations, en fait peu rapportées, sont plus à craindre avec les dérivés de la phénothiazine (alimémazine, isothipendyl, méquitazine, prométhazine).

Des symptômes compatibles avec un syndrome de sevrage néonatal ont aussi été décrits lors de traitement en fin de grossesse avec l'hydroxyzine et la diphénhydramine [9] et un cas de crises tonicocloniques a été observé chez un nouveau-né dont la mère avait reçu 150 mg d'hydroxyzine à visée anxiolytique 4 heures avant l'accouchement [10].

Anti-histaminiques non anticholinergiques (deuxième génération)

Cette famille comporte des molécules non sédatives (cétirizine, lévocétirizine, loratadine, desloratadine, fexofénadine) ou modérément sédatives (ébastine, mizolastine, oxatomide, rupatadine). Elles ont des indications restreintes aux manifestations de type allergique. On peut en rapprocher la tritoqualine, qui inhibe la production d'histamine sans effet sédatif.

Au 1er trimestre

La cétirizine est le métabolite actif de l'hydroxyzine et la lévocétirizine son dérivé lévogyre, pour lequel rien n'indique un profil de toxicité différent. Outre les données déjà rassurantes connues avec l'hydroxyzine, plusieurs études épidémiologiques prospectives spécifiquement réalisées avec la cétirizine, et portant sur environ 1 300 grossesses exposées au 1er trimestre, ne retrouvent aucune augmentation du risque de malformation [11, 12].

En 2001, la loratadine avait fait l'objet de polémiques sur une possible majoration du risque d'hypospadias, mais les mêmes auteurs n'ont pas confirmé ces doutes après prise en compte de données recueillies sur une période postérieure [13]. La négativité d'une méta-analyse des études de cohortes et cas-témoins a plus récemment permis de clore la polémique sur ce risque [14]. Aucune de ces études, qui ont porté sur plusieurs milliers de grossesses exposées, n'ayant identifié d'autre risque malformatif, ceci fait de la loratadine l'un des anti-histaminiques H1 le mieux évalué au 1er trimestre. S'il n'existe pas de donnée spécifique avec la desloratadine, les informations rassurantes avec la loratadine semblent extrapolables à son métabolite actif.

La fexofénadine est le métabolite actif de la terfénadine (retirée du marché), et les nombreuses études prospectives disponibles pour cette dernière peuvent logiquement être extrapolées à la fexofénadine. Celles-ci portaient sur environ 2 300 grossesses exposées au 1er trimestre, sans montrer d'augmentation du risque de malformation majeure [1, 11, 15].

Bien qu'aucune donnée ne soit disponible avec l'ébastine, la mizolastine, l'oxatomide ou la rupatadine, ces molécules ne sont pas tératogènes chez l'animal, ce qui doit permettre de rassurer une patiente exposée en début de grossesse, mais conduit à les éviter par prudence en début de grossesse. Enfin, aucune donnée n'existe pour la tritoqualine, et son indication comme « traitement d'appoint » de l'urticaire justifie de la déconseiller pendant la grossesse.

Aux 2e et 3e trimestres et pendant la période prénatale

Aucune étude n'a évalué l'impact de ces médicaments à ce stade de la grossesse, mais leurs propriétés pharmacotoxicologiques et les rares données disponibles ne laissent pas présager d'effets délétères sur le déroulement de la grossesse, la croissance et la viabilité fœtale.

La plupart des anti-histaminiques commercialisés n'exposent pas à un risque démontré de malformation. Si un anti-histaminique H1 est nécessaire au 1er ou au 2e trimestre, le choix devrait se porter sur un anti-histaminique correctement évalué, et préférentiellement dénué d'effet sédatif (donc de deuxième génération), sauf si ce dernier effet est spécifiquement recherché. En fin de grossesse, il faut privilégier un anti-histaminique H1 non sédatif et non atropinique (donc de deuxième génération) afin d'éviter les signes possibles d'imprégnation ou de syndrome de sevrage du nouveau-né.

Références

[1] Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. In : Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to foetal and neonatal risk. 8th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2008. p. 437–8.

[2] Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, MA : Publishing Sciences Group ; 1997.

[3] Gilbert C, Mazzotta P, Loebstein R, Koren G. Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis. A critical review. Drug Saf 2005 ; 28 : 707–19.

[4] Seto A, Einaison T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines : meta-analysis. Am J Perinatal 1997 ; 14 : 119–24.

[5] Aselton P, Jick H, Milunsky A, Hunter J, Stergachis A. First trimester drug use and congenital disorders. Obstet Gynecol 1985 ; 65 : 451–5.

[6] Jick H, Holmes LB, Hunter JR, Madsen S, Stergachis A. First trimester drug use and congenital disorders. JAMA 1981 ; 246 : 343–6.

[7] Gilboa SM, Strickland MJ, Olshab AF, Werler MM, Correa A. Use of antihistamine medications during early pregnancy and isolated major malformations. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2009 ; 85 : 137–50.

[8] Purohit DM, Ellison RC, Zierler S, Miettinen OS, Nadas AS. Risk factors for retrolental fibroplasia : experience with 3,025 premature infants. National Collaborative Study on patent ductus arteriosus in premature infants. Pediatrics 1985 ; 76 : 339–44.

[9] Lione A, Scralli A. The development toxicity of the H1 histamine antagonists. Reprod Toxicol 1997 ; 10 : 247–55.

[10] Serreau R, Komiha M, Blanc F, Guillot F, Jacqz-Aigrain E. Neonatal seizures with maternal hydroxyzine hydrochloride in late pregnancy. Reprod Toxicol 2005 ; 20 : 573–4.

[11] Källen B. Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. J Matern Fetal Neonatal Med 2002 ; 11 : 146–52.

[12] Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. Reprod Toxicol 2008 ; 26 : 19–23.

[13] Källen B, Otterblad Olausson P. No increased risk of infant hypospadias after maternal use of loratadine in early pregnancy. Int J Med Sci 2006 ; 3 : 106–7.

[14] Schwarz EB, Moretti ME, Nayak S, Koren G. Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy. A systematic review and meta-analysis. Drug Saf 2008 ; 31 : 775–88.

[15] Loebstein R, Lalkin A, Addis A, Costa A, Lakin I, Bonati M, et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to terfenadine : a multicenter prospective controlled study. J Allergy Clin Immunol 1999 ; 104 : 953–6.

Tableau 4.1. Utilisation des antihistaminiques et autres médicaments de l'allergie chez la femme enceinte

	Utilisation possible (données rassurantes ou bénéfice thérapeutique important)		À éviter par prudence (peu de données mais absence d'éléments inquiétants)	Déconseillé (données insuffisantes ou suspicion d'effets nocifs)	Contre-indiqué
	Première intention	Seconde intention			
Anti-histaminiques H1					
Anti-histaminiques H1 première génération	Chlorphénamine Dexchlorphéniramine Hydroxyzine Phéniramine Prométhazine	Bromphéniramine Cyproheptadine Diphénhydramine Triprolidine	Alimémazine Méquitazine	Isothipendyl	
Anti-histaminiques H1 deuxième génération	Cétirizine Desloratadine Fexofénadine Lévocétirizine Loratadine		Ébastine Mizolastine Oxatomide Rupatadine		
Divers					
Autres anti-allergiques	Acide cromoglicique			Tritoqualine	
		Adrénaline			
		Allergènes			

Anesthésie

Chapitre 5

M.-N. Beyens, C. Bally

Anesthésiques de surface : lidocaïne, lidocaïne–prilocaïne, benzocaïne

Il s'agit de produits utilisés pour l'anesthésie locale des muqueuses ou des voies aériennes supérieures, pour les explorations instrumentales et pour l'anesthésie par voie locale de la peau saine. L'utilisation de lidocaïne ou de procaïne au 1er trimestre n'est pas associée à une augmentation du risque malformatif (voir ci-dessous, anesthésiques locaux et régionaux). Au 2e trimestre, la lidocaïne et la procaïne peuvent être utilisées si besoin.

En raison d'un passage placentaire peu probable, les anesthésiques de surface peuvent être utilisés quel que soit le terme de la grossesse, pour une courte période et sans dépasser les doses préconisées.

Anesthésiques généraux

Analgésiques morphiniques

Voir chapitre 6 : antalgiques – antipyrétiques, antalgiques opioïdes morphiniques.

Anesthésiques injectables : étomidate, kétamine, propofol, gamma hydroxybutyrate, thiopental

L'anesthésie locorégionale a pris une place prépondérante chez la femme enceinte, mais certaines interventions nécessitent cependant une anesthésie générale. Les anesthésiques injectables traversent le placenta, en particulier le propofol où 70 % des taux maternels sont retrouvés au sang du cordon [1]. Les données animales sont globalement rassurantes, même à forte dose. Avec la kétamine, des atteintes du cœur, du foie et des reins ont été mises en évidence chez le rat. Les données cliniques propres à chaque produit sont rares et seul le thiopental a fait l'objet d'une étude incluant 152 femmes exposées au 1er trimestre qui ne montre pas d'augmentation du risque d'anomalie congénitale par rapport au risque attendu [2]. Par ailleurs, les études épidémiologiques menées chez des femmes ayant bénéficié d'une anesthésie générale au cours de leur grossesse n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque d'effet tératogène lié aux anesthésiques généraux [3, 4].

En raison de l'action sympathomimétique de la kétamine, des effets cardiovasculaires à type de tachycardie ou d'hypertension sont décrits lors de son administration pendant le travail et il existe également un effet dépresseur respiratoire fœtal [5]. Enfin, la kétamine peut entraîner une augmentation du tonus utérin, de la fréquence et de l'intensité des contractions et être source d'ischémie placentaire (effet ocytocique dose-dépendant) [6]. Des anomalies du comportement du nouveau-né (diminution du réflexe de succion et du réflexe de Moro) ont aussi été rapportées après son utilisation [7].

Anesthésiques inhalés (gaz anesthésiques) : desflurane, halothane, isoflurane, sévoflurane, protoxyde d'azote

Les anesthésiques par inhalation traversent rapidement le placenta. L'auto-administration de protoxyde d'azote à des concentrations infra-anesthésiques est utilisée pour soulager les douleurs du travail.

Avec l'halothane, l'isoflurane et le protoxyde d'azote, les données animales sont en faveur d'un effet tératogène, mais ces résultats ne peuvent être extrapolés à l'homme car il s'agissait d'expositions répétées à hautes doses ne correspondant pas au schéma d'utilisation habituel. Pour l'halothane, les données sont limitées à 25 femmes exposées au 1er trimestre et il n'a pas été montré une fréquence d'anomalies congénitales supérieure à celle attendue [3]. En revanche, plusieurs études n'ont pas retrouvé d'augmentation du risque tératogène sur plus d'un millier d'expositions au protoxyde d'azote [8]. Les halogénés ont un effet relaxant dose-dépendant sur le muscle utérin et augmentent donc le risque hémorragique, en particulier du post-partum [9]. Enfin, dans une étude, la bilirubinémie était plus élevée chez les nouveau-nés au décours d'une anesthésie pour césarienne utilisant l'isoflurane, par rapport à ceux exposés au sévoflurane ou à la bupivacaïne [10]. En raison des données cliniques importantes, le protoxyde d'azote peut être utilisé pendant la grossesse, quel que soit le terme.

Curares : suxaméthonium, atracurium, cisatracurium, mivacurium, pancuronium, rocuronium, vécuronium

Le passage transplacentaire des curares est faible et les données rassurantes chez l'animal. En clinique, une étude ancienne incluant 26 nouveau-nés exposés *in utero* au suxaméthonium n'a pas mis en évidence de malformation [3]. Avec le pancuronium, le monitoring fœtal peut mettre en évidence une tachycardie, mais d'autres études plus nombreuses retrouvent plutôt une bradycardie attribuée à un effet vagolytique [11]. Le vécuronium et l'atracurium auraient des effets cardiaques plus modérés. Enfin, des publications font état d'injection de vécuronium et d'atracurium directement au fœtus aux 2e et 3e trimestres pour des procédures invasives, sans signaler de complication [12]. L'utilisation du vécuronium dans la césarienne n'a pas entraîné de complications néonatales [13]. Avec l'atracurium, une publication fait état de 25 nouveau-nés ayant présenté une hypotonie musculaire, notamment au niveau du cou durant les quinze premières minutes, évoquant un effet du curare [14]. Enfin, la durée d'action du suxaméthonium peut être augmentée chez la femme enceinte en raison de la diminution de l'activité des cholinestérases, ce qui expose le nouveau-né à un risque de dépression respiratoire [15].

On peut rassurer une patiente ayant bénéficié d'une anesthésie générale au début d'une grossesse méconnue, les principaux anesthésiques généraux ne comportant pas de risque tératogène particulier. En revanche, une perte embryonnaire peut survenir dans les suites opératoires sans que l'on puisse la mettre systématiquement sur le compte des anesthésiques, dans la mesure où le geste chirurgical et la pathologie les justifiant peuvent favoriser un avortement spontané.

Anesthésiques locaux et régionaux : articaïne, bupivacaïne, lévobupivacaïne, lidocaïne, mépivacaïne, procaïne, ropivacaïne

Les anesthésiques locaux sont utilisés seuls ou associés à un vasoconstricteur par voie topique, sous-cutanée, intraveineuse (pour les troubles du rythme), péridurale ou épidurale. Ils traversent le placenta. Ainsi, après administration de mépivacaïne par voie péridurale pendant le travail, 60 à 70 % de la concentration maternelle est retrouvée au niveau du cordon [16], mais l'utilisation par voie sous-cutanée entraîne habituellement une très faible concentration plasmatique. La majorité des données concernent leur utilisation durant le travail et l'accouchement où les molécules les plus récentes (bupivacaïne, lévobupivacaïne et ropivacaïne) sont utilisées en routine.

Les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène avec l'articaïne, la lidocaïne, la procaïne et la ropivacaïne, mais retrouvent une fœtotoxicité avec la mépivacaïne et une toxicité embryofœtale avec la lévobupivacaïne. Si une étude n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque malformatif chez des patientes exposées au cours du 1er trimestre à la procaïne ou à la lidocaïne, elle mentionne un tel risque en cas d'exposition mater-

nelle à la mépivacaïne [3]. Peu de données sont disponibles pour l'articaïne et la ropivacaïne.

Plusieurs cas de bradycardie fœtale transitoire sont décrits lors de l'utilisation d'anesthésiques locaux en bloc paracervical durant le travail, comme la lidocaïne, la bupivacaïne ou la mépivacaïne [17–19]. Ceci s'expliquerait par une vasoconstriction de l'artère utérine [20]. Les tests neurocomportementaux réalisés chez les nouveau-nés sont le plus souvent normaux [21] mais quelques études ont mis en évidence une modification du comportement [22]. Dans la plupart des cas, les troubles sont modérés et transitoires. Les anesthésiques locaux peuvent également entraîner une hyperthermie fœtale durant le travail [23] et une altération des potentiels auditifs a aussi été évoquée [24]. Enfin, trois cas d'intoxication néonatale, associant hypotonie, mydriase, apnée, cyanose et convulsions, ont été rapportés au décours d'une anesthésie pudendale par lidocaïne [17]. Chez deux des trois nouveau-nés, la lidocaïne a été retrouvée dans le sérum et l'évolution a été favorable dans tous les cas. Ainsi, en cas d'utilisation d'un anesthésique local pendant l'accouchement, la surveillance néonatale est axée sur la fréquence cardiaque et la température.

La lidocaïne et la procaïne peuvent être utilisées pendant la grossesse, quel qu'en soit le terme. En revanche, il est préférable de ne pas utiliser la lévobupivacaïne et la bupivacaïne au 1er trimestre. En dehors de son administration péridurale en obstétrique, il n'y a pas de données sur l'utilisation de la ropivacaïne pendant la grossesse. La mépivacaïne est déconseillée quel que soit le terme (notamment dans le cadre de l'anesthésie et de l'analgésie péridurale obstétricales).

Succédanés du plasma : albumine humaine, dextran, gélatine, hydroxyéthylamidons

L'albumine est un constituant du sang et des tissus humains. Trois colloïdes de synthèse sont utilisés comme succédanés du plasma : le dextran et l'amidon modifié (polysaccharides), et la gélatine (polypeptide). Ces colloïdes, en particulier le dextran, exposent au risque de choc anaphylactique. L'albumine ne traverse pas le placenta. Dans deux études où elle était comparée aux immunoglobulines de 1er ou 2e trimestre de la grossesse, il n'a pas été mis en évidence de conséquences pour les 32 nouveau-nés exposés [25]. Les données cliniques chez la femme enceinte sont très rares pour les dextran et les hydroxyéthylamidons [26]. Cependant, des souffrances fœtales aiguës, quelquefois compliquées de mort fœtale, ont été rapportées lors de réactions anaphylactoïdes maternelles mineures ou modérées alors qu'un dextran était utilisé pendant l'accouchement [27].

L'albumine peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse. L'utilisation systématique à titre préventif des amidons n'est pas recommandée en cours de grossesse, mais ils peuvent être prescrits si besoin, à titre curatif, quel que soit le terme. En raison du risque de réaction anaphylactique, qui, chez la femme enceinte, peut avoir des effets délétères pour le fœtus, les dextrans sont contre-indiqués pendant la grossesse.

Références

[1] Sanchez-Alcaraz A, Quintana MB, Laguarda M. Placental transfer and neonatal effects of propofol in caesarean section. J Clin Pharm Ther 1998 ; 23 : 19–23.

[2] Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, MA : Publishing Sciences Group ; 1977.

[3] Mazze RI, Kallen B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy : a registry study of 5405 cases. Am J Obstet Gynecol 1989 ; 161 : 1178–85.

[4] Kuczkowski KM. The safety of anaesthetics in pregnant women. Expert Opin Drug Saf 2006 ; 5 : 251–64.

[5] Maduska AL, Heighassermal M. Arterial blood gases in mothers and infants during ketamine anesthesia for vaginal delivery. Anesth Analg 1978 ; 57 : 121–3.

[6] Krissel J, Dick WF, Leyser KH, Gervais H, Brockerhoff P, Schranz D. Thiopentone, thiopentone/ketamine, and ketamine for induction of anaesthesia in caesarean section. Eur J Anaesthesiol 1994 ; 11 : 115–22.

[7] Baraka A, Louis F, Dalleh R. Maternal awareness and neonatal outcome after ketamine induction of anaesthesia for caesarean section. Can J Anaesth 1990 ; 37 : 641–4.

[8] Crawford JS, Lewis M. Nitrous oxide in early human pregnancy. *Anaesthesia* 1986 ; 41 : 900–5.

[9] Gilstrap LC, Hauth JC, Hankins GD, Patterson AR. Effect of type of anesthesia on blood loss at cesarean section. Obstet Gynecol 1987 ; 69 : 328–32.

[10] De Amici D, Delmonte P, Martinotti L, Gasparoni A, Zizzi S, Ramajoli I, et al. Can anesthesiologic strategies for caesarean section influence newborn jaundice ? A retrospective and prospective study. Biol Neonate 2001 ; 79 : 97–102.

[11] Spencer JA, Ryan G, Ronderos-Dumit D, Nicolini U, Rodeck CH. The effect of neuromuscular blockade on human fetal heart rate and its variation. Br J Obstet Gynaecol 1994 ; 101 : 121–4.

[12] Leveque C, Murat I, Toubas F, Poissonnier MH, Brossard Y, Saint-Maurice C. Fetal neuromuscular blockade with vecuronium bromide : studies during intravascular intrauterine transfusion in isoimmunized pregnancies. Anesthesiology 1992 ; 76 : 642–4.

[13] Das S, Bhattacharjee M, Maitra S. Study of neonatal status after use of vecuronium as a muscle relaxant in caesarean section. J Indian Med Assoc 1993 ; 91 : 54–6.

[14] Perreault C, Guay J, Gaudreault P, Cyrenne L, Varin F. Residual curarization in the neonate after caesarean section. Can J Anaesth 1991 ; 38 : 587–91.

[15] Cherala SR, Eddie DN, Sechzer PH. Placental transfer of succinylcholine causing transient respiratory depression in the newborn. Anaesth Intensive Care 1989 ; 17 : 202–4.

[16] Nau H. Clinical pharmacokinetics in pregnancy and perinatology. I. Placental transfer and fetal side effects of local anaesthetic agents. Dev Pharmacol Ther 1985 ; 8 : 149–81.

[17] Pages H, de la Gastine B, Quedru-Aboane J, Guillemin MG, Lelong Boulouard V, Guillois B. Lidocaine intoxication in newborn following maternal pudendal anesthesia : report of three cases. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2008 ; 37 : 415–8.

[18] Kuczkowski KM. Severe persistent fetal bradycardia following subarachnoid administration of fentanyl and bupivacaine for induction of a combined spinal-epidural analgesia for labor pain. J Clin Anesth 2004 ; 16 : 78–9.

[19] Goins JR. Experience with mepivacaine paracervical block in an obstetric private practice. Am J Obstet Gynecol 1992 ; 167 : 342–5.

[20] Monuszko E, Halevy S, Freese K, Liu-Barnett M, Altura B. Vasoactive actions of local anaesthetics on human isolated umbilical veins and arteries. J Pharmacol 1989 ; 97 : 319–28.

[21] D'Alessio JG, Ramanathan J. Effects of maternal anesthesia in the neonate. Semin Perinatol 1998 ; 22 : 350–62.

[22] Sepkoski CM, Lester BM, Ostheimer GW, Brazelton TB. The effects of maternal epidural anesthesia on neonatal behavior during the first month. Dev Med Child Neurol 1992 ; 34 : 1072–80.

[23] Macaulay JH, Bond K, Steer PJ. Epidural analgesia in labor and fetal hyperthermia. Obstet Gynecol 1992 ; 80 : 665–9.

[24] Bozynski MEA, Schumacher RE, Deschner LS, Kileny P. Effect of prenatal lignocaine on auditory brain stem evoked response. Arch Dis Child 1989 ; 64 : 934–8.

[25] Coulam CB, Krysa L, Stern JJ, Bustillo M. Intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent pregnancy loss. Am J Reprod Immunol 1995 ; 34 : 333–7.

[26] Siddik SM, Aouad MT, Kai GE, Sfeir MM, Baraka AS. Hydroxyethylstarch 10% is superior to Ringer's solution for preloading before spinal anesthesia for Cesarean section. Can J Anaesth 2000 ; 47 : 616–21.

[27] Barbier P, Jonville AP, Autret E, Coureau C. Fetal risks with dextrans during delivery. Drug Saf 1992 ; 7 : 71–3.

Antalgiques – antipyrétiques

CHAPITRE 6

M. Zenut, A. Fiacre, T. Vial

Des douleurs non spécifiques sont fréquentes chez la femme enceinte (lombalgies, céphalées, douleurs dentaires…). Par ailleurs, une fièvre en début de grossesse (p. ex. ≥ 39 °C pendant plus de 24 heures) mérite d'être traitée d'autant qu'elle a été associée dans quelques études à une augmentation du risque de malformation. En l'absence de cause relevant d'un traitement spécifique, un traitement symptomatique de la douleur ou de la fièvre peut être proposé en adaptant le choix du médicament à l'intensité de la douleur et à la période de la grossesse.

Antalgiques non opioïdes

(tableau 6.1)

Acide acétylsalicylique (aspirine) à doses ≥ 375 mg/j

L'aspirine est un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines. Ses effets antalgiques et antipyrétiques s'exercent à des doses de 500 à 3000 mg/j. Aux doses ≥ 3000 mg/j, elle a des propriétés anti-inflammatoires, mais les autres AINS lui sont alors souvent préférés. À faible dose (50 à 375 mg/j), elle a un effet anti-agrégant plaquettaire et est utilisée en cardiologie et en obstétrique dans la prévention de la prééclampsie et des complications du syndrome des antiphospholipides de la femme enceinte (voir chapitre 14 : hémostase, anti-agrégants plaquettaires).

Au 1er trimestre

Comme avec d'autres AINS, une augmentation du risque de FCS a été évoquée, cet effet n'étant cependant significatif que pour des prises d'aspirine à proximité de la conception [1]. Cependant, le très faible nombre de patientes exposées et l'absence de précision sur les doses ou l'indication de l'aspirine ne permettent aucune conclusion formelle, ce d'autant que ce risque n'a pas été retrouvé dans une étude cas-témoins plus récente [2].

Les études ayant évalué le risque tératogène potentiel de l'aspirine n'apportent pas ou peu d'informations sur la dose ou la durée du traitement utilisé et ne prennent pas en compte l'indication, alors que la fièvre et les infections ont été associées à une majoration du risque de certaines malformations. Une méta-analyse de 22 études [3] et une étude épidémiologique récente [4], soit plusieurs milliers de patientes exposées, indiquent que la prise d'aspirine au cours du 1er trimestre n'augmente pas le risque global de malformation congénitale. La seule étude apportant des précisions sur les doses d'aspirine confirme l'absence de majoration du risque malformatif chez des patientes exposées à 1 à 3 g/j sur une courte durée [5]. Le risque de certaines malformations spécifiques (cardiovasculaires, neurologiques, anomalies de fermetures du tube neural, hypospadias), parfois évoqué dans certaines études, n'a pas été confirmé par la méta-analyse [3]. En revanche, cette dernière discute d'une augmentation faible mais significative du risque de gastroschisis (OR à 2,37) ou de fente labiopalatine (OR à 2,87). Ces associations n'apparaissent cependant que dans les études rétrospectives de méthodologie discutable. Même en admettant une multiplication par deux à trois du risque de gastroschisis, seule association potentielle qui paraît envisageable dans les études évaluées, le

risque individuel serait très faible car cette malformation a un taux d'incidence spontané de seulement 3 à 6 pour 100 000.

Aux 2e et 3e trimestres et en période prénatale

Compte tenu de son mécanisme d'action, le risque fœtal et néonatal est commun à celui des autres AINS (voir chapitre 7 : anti-inflammatoires, anti-inflammatoires non stéroïdiens). Ainsi, le risque d'hypertension artérielle pulmonaire par fermeture prématurée du canal artériel a été confirmé avec l'aspirine [6]. Malgré l'absence d'étude spécifique, il faut aussi considérer que pour plus de 500 mg/j l'aspirine augmente le risque de mort fœtale et d'atteinte rénale fœtale (oligoamnios, anamnios) ou néonatale (insuffisance rénale parfois irréversible). Des anomalies de l'hémostase maternelle et du nouveau-né ont aussi été décrites pour des prises dans les jours précédents l'accouchement [7] et des hémorragies intracrâniennes ont été authentifiées chez des nouveau-nés dont les mères avaient pris de l'aspirine au cours de la dernière semaine de grossesse [8]. De fortes doses d'aspirine ont enfin été associées à un allongement de la durée de la grossesse et du travail.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS ayant une indication comme antalgique sont traités au chapitre 7 : anti-inflammatoires.

Floctafénine

La floctafénine n'est pas tératogène chez l'animal. Aucune donnée n'est disponible chez la femme enceinte. Bien que ses effets inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines soient peu marqués, on ne peut exclure un risque similaire à celui des AINS. Par conséquent, il est préférable de ne pas l'utiliser pendant la grossesse, quel qu'en soit le terme.

Néfopam

Cet analgésique pur de palier I ne s'apparente à aucun analgésique connu et agit probablement par des mécanismes centraux. Il n'est pas tératogène chez l'animal. Cependant, en l'absence de données cliniques et en raison d'un effet anticholinergique pouvant conduire à des effets indésirables de type atropinique néonatal en cas de prise en fin de grossesse, il est préférable de ne pas l'utiliser chez la femme enceinte.

Paracétamol

Le paracétamol est un analgésique et un antipyrétique, bien toléré à dose thérapeutique.

Au 1er trimestre

Une revue exhaustive de différentes études épidémiologiques portant sur l'analyse de plusieurs milliers de grossesses exposées au paracétamol a confirmé l'absence d'augmentation du risque global de malformations et l'absence d'association avec le risque de survenue de malformations cardiaque et rénale ou celui d'anomalies de fermeture du tube neural [9]. Une étude cas-témoins récente portant sur plus de 15 000 nouveau-nés a même retrouvé un effet protecteur d'une consommation maternelle de paracétamol au 1ertrimestre sur le risque de survenue de malformations telles qu'anencéphalie, craniorachischisis, encéphalocèle, malformations de l'oreille, fente labiopalatine et gastroschisis [10]. Si quelques études ont évoqué une relation entre certaines malformations et la prise de paracétamol, toutes souffrent de biais ou de la réalisation de tests multiples qui rendent leurs résultats discutables ou évoquent des associations fortuites. Il en est ainsi d'une étude évoquant une augmentation du risque d'anomalies des oreilles, de la face et du cou, alors que le risque malformatif global était inchangé, ou d'études ayant évoqué une majoration du risque de gastroschisis, résultat non confirmé par d'autres [9]. Il a ainsi été suggéré que cette dernière association pourrait s'expliquer par une prise associée de pseudo-éphédrine, un vasconstricteur fréquemment associé au paracétamol. Plus récemment, et à partir d'un rationnel discutable, deux études de cohortes réalisées à partir du registre danois des naissances ont retrouvé une augmentation du risque de cryptorchidie chez des nouveau-nés dont les mères avaient pris du paracétamol au cours des deux premiers trimestres de la grossesse, plus particulièrement en cas de traitement de plus de 15 jours [11, 12]. Là encore, la méthodologie et l'analyse statistique proposées

rendent ces résultats discutables, avec de plus un risque identifié uniquement au Danemark, pays où l'incidence des cryptorchidies est spontanément très élevée, et non retrouvé en Finlande [11]. Les agences sanitaires n'ont d'ailleurs pas donné suite à ce signal qui ne remet pas en cause la sécurité d'utilisation du paracétamol chez la femme enceinte.

Aux 2e et 3e trimestres

Une association entre la prise de paracétamol au cours du 3e trimestre et une majoration du risque de pré-éclampsie [13] ou de prématurité chez les patientes ayant une pré-éclampsie connue [14] a été suggérée, mais ces résultats sont d'autant plus discutables que les auteurs évoquent eux-mêmes le rôle possible d'une prise pour des céphalées, signe précurseur possible de cette complication. En revanche, cette équipe n'a pas retrouvé d'association entre la prise de paracétamol et le risque de petit poids de naissance, d'hypotrophie néonatale ou de mortinatalité [14]. Enfin, une majoration du risque d'asthme dans l'enfance attribuée à un traitement maternel par paracétamol, surtout au cours des 2e ou 3e trimestres, a été discutée dans des études récentes. Une analyse critique des huit études disponibles en 2010 souligne les résultats très divergents de ces études ainsi que les nombreuses limites à l'interprétation des études positives [15]. En l'absence d'étude randomisée permettant de vérifier ce risque, il n'est actuellement pas possible de valider une telle association.

Ziconotide

Le ziconotide, indiqué quand une analgésie intrarachidienne est nécessaire, n'est pas tératogène chez l'animal. En l'absence de données cliniques, son utilisation doit être réservée aux seuls cas pour lesquels aucune alternative n'est possible.

Le paracétamol reste l'antalgique de première intention utilisable pendant toute la grossesse en respectant la posologie journalière préconisée, les études récentes étant à ce jour insuffisamment étayées pour remettre en cause sont utilisation pendant la grossesse.

Au 1er trimestre et jusqu'à 23 SA, l'aspirine peut être proposée en seconde intention, en cas d'échec du paracétamol, mais pour une courte durée.

À partir de 24 SA, l'aspirine > 500 mg/j est formellement contre-indiquée, comme tous les AINS. Il est nécessaire d'en informer les femmes enceintes en cas d'automédication.

Les autres antalgiques (floctafénine, néfopam, ziconotide) sont à éviter en raison de l'absence de données.

Antalgiques opioïdes faibles

(tableau 6.1)

Codéine et dihydrocodéine

L'effet antalgique de la codéine est dû à sa transformation en morphine (environ 10 % d'une dose de codéine) par le cytochrome P450 2D6. L'activité de ce dernier étant variable, il est difficile, pour un individu donné, de prévoir l'efficacité et le risque d'effets indésirables. L'action antitussive de la codéine s'exprime pour une posologie inférieure à la dose antalgique (voir chapitre 20 : pneumologie). La dihydrocodéine, chimiquement très proche de la codéine, lui est assimilée.

Au 1er trimestre

Deux études prospectives portant sur plus de 8000 grossesses exposées à la codéine au 1er trimestre n'ont pas montré d'augmentation du taux global de malformations majeures [8, 16]. L'une de ces études mentionne toutefois un surcroît modéré de malformations de l'appareil respiratoire [16], mais ceci n'a jamais été confirmé et pourrait résulter d'analyses statistiques multiples. Des études cas-témoins anciennes avaient aussi évoqué une association entre la prise d'opiacés incluant la codéine et diverses malformations, notamment cardiovasculaires et fentes labiopalatines [8]. Si le risque de fente labiopalatine n'a pas été confirmé pas des études plus récentes [17], une majoration du risque de certaines malformations cardiaques avec la codéine reste débattue [17–19]. En revanche, deux études cas-témoins ne retrouvent pas de lien entre codéine et un risque d'anomalie de fermeture du tube neural [17, 20].

Les données spécifiques sont peu nombreuses avec la dihydrocodéine, mais aucun cas de malformation ne lui a été attribué [8, 16] et on peut lui extrapoler les données rassurantes de la codéine.

Aux 2e et 3e trimestres

L'activité enzymatique du foie fœtal ne permet pas d'activer la codéine en morphine, celle-ci n'étant effective qu'à l'âge de 6 mois. Le fœtus et le nouveau-né métabolisent donc moins bien la codéine, ce qui augmente la durée d'exposition et le risque d'effets indésirables.

Même si les effets respiratoires de la codéine sont modérés, une dépression respiratoire néonatale est théoriquement possible en cas de prise avant ou pendant le travail. Ce risque a été authentifié pour la dihydrocodéine utilisée comme antalgique pendant l'accouchement [8]. Des syndromes de sevrage néonatal sont rapportés même à dose thérapeutique [21]. Ils se manifestent 2 à 3 jours après la naissance et peuvent associer : troubles digestifs (vomissement, diarrhée), irritabilité, difficultés d'alimentation, sueurs, tremblements et, rarement, convulsions. Une prise en charge spécifique est à discuter au cas par cas. Enfin, deux cas d'accident vasculaire cérébral ont été rapportés chez des nouveau-nés exposés à la codéine quelques semaines avant l'accouchement [22].

Dextropropoxyphène – paracétamol

Toujours associé au paracétamol, le dextropropoxyphène, dérivé opioïde proche de la méthadone, a été retiré du marché début 2011 en raison des risques en cas de surdosage. On peut seulement rappeler qu'aucune augmentation du risque de malformation n'a été constatée dans les études portant sur plus de 1700 femmes exposées au 1ertrimestre [8, 16] et que seuls quelques cas de syndrome de sevrage ont été rapportés avec de fortes doses en fin de grossesse [8].

Opium–caféine–paracétamol

L'opium a une composition complexe, avec une vingtaine d'alcaloïdes identifiés, dont la morphine et la codéine. L'opium est titré à 10 % de morphine dans les gélules et à 20 % dans les suppositoires. Il n'y a pas de données spécifiques sur l'opium ou ses alcaloïdes pendant la grossesse, et il est difficile de lui extrapoler les données de la morphine. C'est pourquoi l'utilisation de Lamaline® est déconseillée au 1ertrimestre, et à éviter par prudence au-delà.

Tramadol

Le tramadol est un analgésique opioïde de synthèse. Alors qu'il est commercialisé depuis plusieurs années en Europe, une seule étude prospective est disponible. Comparant 146 grossesses exposées au 1er trimestre à un groupe témoin, elle n'a pas retrouvé de majoration du risque de malformation majeure ou de FCS [23]. En cas de traitement en fin de grossesse, il existe un risque de syndrome de sevrage 24 à 48 heures après la naissance. Les cas rapportés concernent des traitements maternels chroniques par 200 à 800 mg/j, et les manifestations néonatales observées sont équivalentes à celles décrites avec les opiacés [23–25]. Le tramadol a parfois été utilisé par voie épidurale ou parentérale pendant le travail ou lors de césariennes avec alors un effet dépresseur respiratoire néonatal absent, modéré ou non différent de celui des opiacés de référence [8, 26].

En raison de données nombreuses, la codéine est l'antalgique de palier II de choix au 1er trimestre. En cas d'échec ou d'intolérance, le tramadol est un recours possible, avec des données peu nombreuses mais rassurantes et le bénéfice d'un recul important.

Si tous les antalgiques opioïdes faibles (en dehors de la Lamaline®) sont utilisables après le 1er trimestre, il convient de limiter la posologie et la durée de traitement en particulier près du terme, en raison du risque de dépression respiratoire néonatale et de syndrome de sevrage, qui nécessitent une surveillance attentive du nouveau-né les premiers jours de vie.

Antalgiques opioïdes mixtes : buprénorphine faible dose

(tableau 6.1)

La buprénorphine est utilisée à faible dose comme antalgique de palier II et à forte dose comme traitement de la dépendance aux opiacés (voir chapitre 25 : toxicomanie et médicaments des états de dépendance).

Aucune étude n'a spécifiquement évalué ses effets à posologie antalgique au 1er trimestre, mais la négativité des études animales et les données rassurantes lors de son utilisation dans la dépendance aux opiacés la font considérer comme probablement dénuée d'effet tératogène.

En fin de grossesse, aucun effet indésirable néonatal n'a été signalé dans les études ayant comparé l'administration épidurale de buprénorphine à celle d'autres opiacés pour l'analgésie obstétricale [8], et une étude chez 34 primipares n'a pas retrouvé d'effets négatifs sur le rythme cardiaque fœtal ou le score d'Apgar lors de son utilisation obstétricale à visée antalgique [27].

La buprénorphine n'est probablement pas tératogène. En fin de grossesse, elle expose le nouveau-né à un risque d'imprégnation et de sevrage, qui semble limité si son utilisation est ponctuelle à une posologie antalgique.

Antalgiques opioïdes morphiniques : fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine (tableau 6.1)

Les antalgiques de palier III ont une puissance analgésique variable. L'hydromorphone et surtout le fentanyl sont plus puissants que la morphine, elle-même plus puissante que l'oxycodone et la péthidine.

Au 1er trimestre

Les données sont relativement conséquentes avec l'oxycodone et la péthidine, sans différence du taux de malformation en comparaison à un groupe témoin ou au taux spontané attendu pour des suivis portant sur un peu plus de 300 grossesses exposées au 1er trimestre à l'oxycodone [8, 28] ou à la péthidine [8, 16]. Elles sont curieusement peu nombreuses avec la morphine, avec des données limitées au suivi de 70 femmes exposées au 1er trimestre [16], mais cette molécule bénéficie d'un recul important sans signal malformatif identifié et des données rassurantes de la codéine. Elles sont inexistantes avec le fentanyl et l'hydromorphone, non tératogènes chez l'animal, ce qui représente une présomption d'innocuité.

En période prénatale

L'expérience avec les analgésiques de palier III en fin de grossesse repose essentiellement sur leur utilisation obstétricale pendant le travail ou l'accouchement.

En cas de traitement à proximité du terme, même de courte durée, tous ces morphiniques exposent le nouveau-né à un risque de syndrome d'imprégnation à la naissance (dépression respiratoire, hypotonie…) qui nécessite une prise en charge pédiatrique. En outre, la péthidine administrée quelques heures avant la délivrance par voie IV ou intrathécale peut entraîner une diminution de la variabilité cardiaque fœtale [29]. Des scores neurocomportementaux diminués et des modifications de l'EEG pouvant persister plusieurs jours après la naissance ont aussi été constatés, persistance probablement due à une accumulation de son métabolite chez le nouveau-né. Ceci semble toutefois sans conséquence sur le développement à 5 et 10 ans d'anciens nouveau-nés à terme, dont la mère avait reçu de la péthidine juste avant la naissance [30]. Des cas de rigidité musculaire transitoire de la cage thoracique pouvant occasionner une dépression respiratoire ont été aussi décrits chez des nouveau-nés de mères traitées par fentanyl avant ou pendant une césarienne [31].

En cas de prises répétées en fin de grossesse, les morphiniques exposent également le nouveau-né à un risque de syndrome de sevrage (hyperexcitabilité, irritabilité, trémulations, pleurs, cris incessants, troubles gastro-intestinaux, hyperthermie, convulsions…) qui apparaît quelques jours après la naissance. Plusieurs cas ont notamment été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées avec des patchs de fentanyl avant l'accouchement, dont une patiente qui n'avait reçu ce traitement que pendant 8 jours [32, 33].

En raison du bénéfice thérapeutique attendu, le recours ou la poursuite d'un antalgique de palier III est possible pendant toute la grossesse. En cas de traitement chronique, toute tentative d'arrêt ou de réduction des doses au cours de la grossesse doit prendre en compte le risque de syndrome de sevrage maternel qui peut être préjudiciable au fœtus. Pour un traitement de courte durée, la morphine est préférée en raison d'un recul plus important, mais

le fentanyl, l'hydromorphone, l'oxycodone ou la péthidine sont des recours possibles.

Tous ces opiacés exposent le nouveau-né à un risque de dépression respiratoire dès la naissance et de syndrome de sevrage retardé, y compris pour des traitements de courte durée. Ceci justifie de limiter la prescription en fin de grossesse si cela est possible, et d'assurer une surveillance étroite du nouveau-né. En raison d'une demi-vie prolongée chez le nouveau-né, l'utilisation de la péthidine devrait être évitée.

Références

[1] Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage : population based cohort study. Br Med J 2003 ; 327 : 368–70.

[2] Keim SA, Klebanoff MA. Aspirin use and miscarriage risk. Epidemiology 2006 ; 17 : 435–9.

[3] Kozer E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies : a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2002 ; 187 : 1623–30.

[4] Norgard B, Puho E, Czeizel AE, Skriver MV, Sorensen HT. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities : a population-based case-control study. Am J Obstet Gynecol 2005 ; 192 : 922–3.

[5] Czeizel AE, Rockenbauer A, Mosonyi A. A population-based case-control teratologic study of acetylsalicylic acid treatments during pregnancy. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2000 ; 9 : 193–205.

[6] Alano MA, Ngougmna E, Ostrea EM, Konduri GG. Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatrics 2001 ; 107 : 519–23.

[7] Stuart MJ, Gross SJ, Elrad H, Graeber JE. Effects of acetylsalicylic-acid ingestion on maternal and neonatal hemostasis. N Engl J Med 1982 ; 307 : 909–12.

[8] Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk. 8th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2008.

[9] Scialli AR, Ang R, Breitmeyer J, Royal MA. A review of the literature on the effects of acetaminophen on pregnancy outcome. Reprod Toxicol 2010 ; 30 : 495–507.

[10] Feldkamp ML, Meyer RE, Krikov S, Botto LD. Acetaminophen use in pregnancy and risk of birth defects. Obstet Gynecol 2010 ; 115 : 109–15.

[11] Kristensen DM, Hass U, Lesné L, Lottrup G, Jacobsen PR, Desdoits-Lethimonier C, et al. Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. Hum Reprod 2011 ; 26 : 235–44.

[12] Jensen MS, Rebordosa C, Thulstrup AM, Toft G, Sorensen HT, Bonde JP, et al. Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. Epidemiology 2010 ; 21 : 779–85.

[13] Rebordosa C, Zelop CM, Kogevinas M, Sorensen HT, Olsen J. Use of acetaminophen during pregnancy and risk of preeclampsia, hypertensive and vascular disorders : a birth cohort study. J Matern Fetal Neonatal Med 2010 ; 23 : 371–8.

[14] Rebordosa C, Kogevinas M, Bech BH, Sorensen HT, Olsen J. Use of acetaminophen during pregnancy and risk of adverse pregnancy outcomes. Int J Epidemiol 2009 ; 38 : 706–14.

[15] Scialli AR, Ang R, Breitmeyer J, Royal MA. Childhood asthma and use during pregnancy of acetaminophen. A critical review. Reprod Toxicol 2010 ; 30 : 508–19.

[16] Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, MA : Publishing Sciences Group ; 1977.

[17] Broussard CS, Rasmussen SA, Reefhuis J, Friedman JM, Jann MW, Riehle-Colarusso T, et al. Maternal treatment with opioid analgesics and risk of birth defects. Am J Obstet Gynecol 2011 ; 204 : 314. e1–11.

[18] Shaw GM, Malcoe LH, Swan SH, Cummins SK, Schulman J. Congenital cardiac anomalies relative to selected maternal exposures and conditions during early pregnancy. Eur J Epidemiol 1992 ; 8 : 757–60.

[19] Källen BA, Olausson PO. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. Reprod Toxicol 2003 ; 17 : 255–61.

[20] Shaw GM, Todoroff K, Velie EM, Lammer EJ. Maternal illness, including fever, and medication use as risk factors for neural tube defects. Teratology 1998 ; 57 : 1–7.

[21] Khan K, Chang J. Neonatal abstinence syndrome due to codeine. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997 ; 76 : 59–60.

[22] Reynolds EW, Riel-Romero RM, Bada HS. Neonatal abstinence syndrome and cerebral infarction following maternal codeine use during pregnancy. Clin Pediatr 2007 ; 46 : 639–45.

[23] Gouraud A, Beyens MN, Boyer M, Carlier P, Thompson M, Garayt C, et al. First trimester exposure to tramadol : a prospective comparative study. Fundam Clin Pharmacol 2010 ; 24 (Suppl. 1) : 90.

[24] O'Mara K, Gal P, DaVanzo C. Treatment of neonatal withdrawal with clonidine after long-term, high-dose maternal use of tramadol. Ann Pharmacother 2010 ; 44 : 1342–4.

[25] Willaschek C, Wolter E, Buchhorn R. Tramadol withdrawal in a neonate after long-term analgesic treatment of the mother. Eur J Clin Pharmacol 2009 ; 65 : 429–30.

[26] Jain S, Arya VK, Gopolan S, Jain V. Analgesic efficacy of intramuscular opioids versus epidural analgesia in labor. Int J Gynecol Obstet 2003 ; 83 : 19–27.

[27] Roy S, Basu RK. Role of sublingual administration of tablet buprenorphine hydrochloride on relief of labour pain. J Indian Med Assoc 1992 ; 90 : 151–3.

[28] Schick B, Hom M, Tolosa J, Librizzi R, Donnenfeld A. Preliminary analysis of first trimester exposure to oxycodone and hydrocodone. Reprod Toxicol 1998 ; 10 : 162.

[29] Hill JB, Alexander JM, Sharma SK, McIntire DD, Leveno KJ. A comparison of the effects of epidural and meperidine analgesia during labor on fetal heart rate. Obstet Gynecol 2003 ; 102 : 333–7.

[30] Buck C, Gregg R, Stavraky K, Subrahmaniam K, Brown J. The effect of single prenatal and natal complications upon the development of children of mature birthweight. Pediatrics 1969 ; 43 : 942–55.

[31] Eventov-Friedman S, Rozin I, Shinwell ES. Case of chest-wall rigidity in a preterm infant caused by prenatal fentanyl administration. J Perinatol 2010 ; 30 : 149–50.

[32] Cohen RS. Fentanyl transdermal analgesia during pregnancy and lactation. J Hum Lact 2009 ; 25 : 359–61.

[33] Regan J, Chambers F, Gorman W, MacSullivan R. Neonatal abstinence syndrome due to prolonged administration of fentanyl in pregnancy. Br J Obstet Gynecol 2000 ; 107 : 570–2.

Tableau 6.1. Utilisation des antalgiques et des antipyrétiques chez la femme enceinte

	Utilisation possible (données rassurantes ou bénéfice thérapeutique important)		À éviter par prudence (peu de données mais absence d'éléments inquiétants)	Déconseillé (données insuffisantes ou suspicion d'effets nocifs)	Contre-indiqué
	Première intention	Seconde intention			
Antalgiques non opioïdes	Paracétamol	Jusqu'à 23 SA : aspirine	Floctafénine Néfopam Ziconotide		À partir de 24 SA : aspirine
Antalgiques opioïdes faibles	Codéine	Dihydrocodéine À T2 et T3 : – Tramadol – Lamaline®	Tramadol	À T1 : Lamaline®	
Antalgique opioïdes mixte et morphiniques	Morphine	Buprénorphine Fentanyl Hydromorphone Oxycodone Péthidine(1)		En fin de grossesse : péthidine	

(1) Sauf fin de grossesse.

Anti-inflammatoires

CHAPITRE 7

M. Zenut, A.-P. Jonville-Béra

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (tableau 7.1)

Les AINS agissent en inhibant les cyclo-oxygénases (COX) de type 1 ou 2 et donc la synthèse des prostaglandines. Ils sont classés en inhibiteurs non spécifiques de la COX dits AINS classiques (acéclofénac, acide méfénamique, acide niflumique, acide tiaprofénique, alminoprofène, diclofénac, étodolac, fénoprofène, flurbiprofène, ibuprofène, indométacine, kétoprofène, nabumétone, naproxène, phénylbutazone, piroxicam, sulindac, ténoxicam), en inhibiteurs préférentiels de la COX-2 (méloxicam et nimésulide), cette sélectivité disparaissant toutefois aux fortes doses, et en inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (célécoxib, étoricoxib et parécoxib). La COX-2, surtout exprimée en cas de pathologie inflammatoire, est aussi impliquée dans des phénomènes physiologiques comme l'ovulation, la fertilisation, l'implantation, l'accouchement, le maintien de l'ouverture du canal artériel et l'hémodynamique rénale. À faible dose, certains AINS sont indiqués comme traitement symptomatique d'affections douloureuses et/ou fébriles, et parfois dans les dysménorrhées et peuvent être utilisés en automédication. La capacité des AINS à traverser le placenta a été objectivée pour plusieurs molécules [1].

Avant la grossesse

Des cas isolés d'infertilité féminine réversible à l'arrêt de l'AINS ont été décrits lors d'une prise prolongée. Des données expérimentales et quelques études cliniques indiquent aussi que les AINS pourraient entraîner une anovulation par absence de rupture du follicule lutéinisé [2]. Cet effet reste débattu, mais il semble légitime de proposer l'arrêt d'un AINS en cas d'infertilité inexpliquée.

Au 1er trimestre

Deux études épidémiologiques suggèrent que les AINS pourraient augmenter le risque de FCS, et ce d'autant que la prise a eu lieu dans la semaine précédant la FCS ou vers la conception, et que le traitement a duré plus d'une semaine [3, 4]. Une mise à jour des données de l'une de ces études confirme une tendance similaire, sans toutefois être significative [5]. Selon l'étude la plus recevable, ce risque était augmenté de 80 % [3]. Dans la mesure où le mécanisme suggéré est biologiquement plausible, les prostaglandines étant impliquées dans les phénomènes d'implantation dans l'endomètre, ceci incite à limiter l'utilisation des AINS en début de grossesse ou chez une femme qui souhaite concevoir, surtout s'il existe des antécédents de FCS inexpliquée.

Il n'a pas été retrouvé de majoration du risque global de malformation dans deux études prospectives ayant inclus plus de 4000 patientes traitées par un AINS en début de grossesse [4, 6]. À l'opposé, une étude cas-témoins portant sur 1056 femmes exposées (essentiellement naproxène, ibuprofène et rofécoxib) retrouve un doublement du risque malformatif [7]. Malgré ces résultats discordants, il reste admis que les AINS n'augmentent pas le risque global de malformation majeure et des données rassurantes et nombreuses existent pour l'ibuprofène (plus de 4000 patientes exposées), le naproxène (plus de 1500 patientes), et le diclofénac (environ 900 patientes), et à un moindre degré pour le fénoprofène, l'indométhacine, le kétoprofène et le piroxicam (entre 100 et 200 patientes chacun) [6–9].

Une augmentation du risque de certaines malformations reste discutée. C'est le cas des malformations cardiaques, et notamment des anomalies septales, avec deux études qui indiquent un risque majoré de 2 à 3 [6, 7], sans spécificité selon l'AINS considéré. Ces résultats restent douteux en raison de la non-prise en compte de certains facteurs de risque, et des résultats négatifs de deux études cas-témoins [10, 11]. Une association entre ibuprofène et augmentation du risque de gastroschisis a aussi été évoquée [12], mais n'a pas été confirmée dans des études plus récentes [7, 13]. Enfin, la majoration du risque de fentes orofaciales identifiée uniquement avec le naproxène ne reposait que sur un petit nombre de cas [6].

Pour les inhibiteurs sélectifs de COX-2, les informations sont limitées aux données animales qui évoquent un effet tératogène possible pour le célécoxib (hernie diaphragmatique et malformations cardiovasculaires) et l'étoricoxib (malformations cardiovasculaires). À ce jour, aucun cas clinique n'est venu confirmer cette suspicion. Le céléxocib et l'étoricoxib sont donc contre-indiqués pendant toute la grossesse, ce qui peut aussi se justifier par l'existence d'alternatives thérapeutiques.

Aux 2e et 3e trimestres, et en période prénatale

Compte tenu de leur mécanisme d'action, tous les AINS, y compris les inhibiteurs de COX-2, induisent une vasoconstriction cardiopulmonaire et rénale fœtale, et ce quelle que soit la voie d'administration [1].

Au-delà de 27 SA, le risque de constriction du canal artériel fœtal augmente avec l'âge gestationnel et pourrait atteindre 100 % après 34 SA [14, 15]. Cet effet peut s'observer dès la 4e heure après une prise unique et ne dépend pas de la dose. Il est en principe réversible en 24–48 h après l'arrêt du traitement, mais expose au risque d'hypertension artérielle pulmonaire et à ses complications cardiaques potentiellement fatales pour le nouveau-né, si le traitement a été pris à proximité de l'accouchement [16, 17]. Un risque de mort fœtale *in utero* par insuffisance cardiaque aiguë est aussi possible en cas de constriction complète du canal artériel. L'altération de la fonction rénale fœtale est marquée par une réduction de la diurèse fœtale qui peut se compliquer d'oligoamnios voire d'anamnios, une mort fœtale étant possible dans les cas les plus sévères [16]. Si une réversibilité est généralement observée à l'arrêt de l'AINS, une insuffisance rénale irréversible avec anurie est possible, surtout en cas de traitement prolongé et/ou à forte dose, et particulièrement si le délai entre la fin du traitement et l'accouchement est court. Des complications rénales néonatales sont néanmoins possibles même si le traitement a été interrompu à distance de l'accouchement [14]. Des lésions histologiques témoignant d'une hypoperfusion rénale sévère et d'une possible altération de la néphrogenèse ont été mises en évidence chez des nouveau-nés décédés d'insuffisance rénale irréversible [16].

Une augmentation du risque d'hémorragie intraventriculaire et d'entérocolite nécrosante a aussi été identifiée chez des prématurés exposés à l'indométacine à proximité du terme [17].

Au 1er trimestre, la découverte d'une grossesse chez une femme traitée par un AINS permet d'être rassurant, sauf pour le célécoxib qui justifie de rechercher une anomalie diaphragmatique à l'échographie.

Si le recours à un AINS est jugé nécessaire au 1er trimestre, il faut préférer l'ibuprofène, le naproxène ou le diclofénac en raison d'un plus grand recul d'utilisation. Après la mise en place de la diurèse fœtale (vers 12–13 SA) et jusqu'à la 23e SA, l'utilisation ponctuelle d'un AINS reste possible, mais tout traitement prolongé doit être évité en raison d'un retentissement possible sur la néphrogenèse. À cette période, il faut privilégier le paracétamol ou les corticoïdes en fonction de l'indication.

À partir de la 24e SA, tous les AINS sont formellement contre-indiqués, quelles que soient la dose et la voie d'administration et toute femme enceinte doit être clairement informée des risques de ces médicaments en automédication.

Corticoïdes (tableau 7.1)

Corticoïdes par voie orale : bétaméthasone, dexaméthasone, méthylprednisolone, prednisolone, prednisone

Les glucocorticoïdes de synthèse ayant de nombreuses indications dans des pathologies affectant

les sujets jeunes, le prescripteur sera souvent confronté à leur prescription chez la femme enceinte ou susceptible de l'être. Il s'agit soit d'une pathologie maternelle chronique (maladie auto-immune, inflammatoire…) pour laquelle la femme se pose la question de la poursuite de la corticothérapie pendant la grossesse, soit d'une pathologie aiguë pour laquelle le médecin souhaite prescrire une corticothérapie en cure courte.

Tous les glucocorticoïdes traversent le placenta où ils sont métabolisés à des degrés divers en métabolites inactifs. Le métabolisme placentaire de la prednisolone, de la prednisone (prodrogue de la prednisolone) et de la méthylprednisolone serait important, rendant compte d'une faible exposition fœtale alors que la bétaméthasone et la dexaméthasone induiraient des concentrations plasmatiques fœtales plus élevées [18]. Ceci explique que la bétaméthasone et la dexaméthasone soient utilisées préférentiellement pour le traitement *in utero* des pathologies fœtales (maturation pulmonaire fœtale, prévention des complications fœtales du lupus…).

Au 1er trimestre

Des études cas-témoins [19–21] ont évoqué une augmentation du risque de fente labiale ou labio-palatine en cas de corticothérapie systémique au 1ertrimestre. Ce risque n'a pas été confirmé par des études de méthodologie plus rigoureuse [22, 23], ni par une méta-analyse [22] et ce quelle que soit la voie d'administration du corticoïde [24]. Par ailleurs, le recul important avec les corticoïdes chez la femme enceinte est en faveur de l'absence d'effet tératogène majeur et le risque de fente orofaciale, s'il était confirmé, serait probablement très faible, de l'ordre de 2 à 4/1000 naissances pour un risque spontané d'environ 1/1000.

Aux 2e et 3e trimestres

Certaines études ont évoqué une augmentation du risque de RCIU lors d'une corticothérapie chronique à posologie élevée, mais il est difficile de faire la part entre le retentissement de la pathologie maternelle traitée et le rôle propre de la corticothérapie [25]. Les autres risques de la corticothérapie prolongée sont ceux habituellement décrits en dehors de la grossesse. Il convient donc de surveiller tout particulièrement la prise de poids maternelle, l'équilibre tensionnel, la glycémie et de prendre en compte la possible majoration du risque infectieux, notamment urinaire, en lien avec les effets immunosuppresseurs de la corticothérapie.

De même, une insuffisance surrénalienne néonatale est théoriquement possible, surtout en cas de posologie élevée d'un corticoïde traversant bien le placenta [26]. En pratique, elle est exceptionnelle, décrite presque uniquement avec la dexaméthasone ou la béthamétasone administrées en période anténatale, et reste souvent infraclinique. Son dépistage peut reposer sur une surveillance néonatale du poids et éventuellement de la diurèse (plus difficile).

En période prénatale

Lors de l'utilisation de corticoïdes en cure courte dans la menace d'accouchement prématuré ou pour la maturation pulmonaire, la bétaméthasone (seul corticoïde ayant l'AMM dans cette indication) est préférée à la déxaméthasone. En effet, la béthamétasone nécessite moins d'injections et aurait une meilleure efficacité sur la prévention du risque de leucomalacie périventriculaire que la déxaméthasone [27]. Une méta-analyse récente d'essais cliniques randomisés ne retrouve cependant pas cette différence, et en cas d'impossibilité d'utilisation de la béthamétasone, la déxaméthasone peut être proposée [28].

En raison du bénéfice maternel attendu, une corticothérapie chronique peut être poursuivie pendant la grossesse.

Si un corticoïde est nécessaire pendant la grossesse, la prednisone, la prednisolone ou la méthylprednisolone sont à préférer en raison d'une exposition fœtale probablement plus faible. En cas de corticothérapie à forte dose en fin de grossesse, une surveillance néonatale du poids et éventuellement de la diurèse sont recommandées.

Corticoïdes injectables : bétaméthasone, dexaméthasone, méthylprednisolone, prednisolone, triamcinolone

En raison de leur utilisation ponctuelle et du bénéfice maternel attendu, les corticoïdes injectables d'action immédiate peuvent être utilisés

pendant la grossesse quel que soit le terme. Dans la mesure du possible, la méthylprednisolone est à préférer en raison d'une exposition fœtale probablement plus faible. En cas d'injections répétées, le risque pour la grossesse est similaire à une corticothérapie orale à forte dose. Avec les corticoïdes injectables par voie locale, il n'existe pas, *a priori*, de retentissement fœtal attendu en raison de la faible exposition systémique, sauf en cas d'injections répétées.

En raison de leur utilisation ponctuelle et du bénéfice maternel, les corticoïdes injectables peuvent être utilisés pendant la grossesse quel que soit le terme, en préférant si possible la méthylprednisolone. Les corticoïdes injectables par voie locale peuvent être utilisés quel que soit le terme.

Corticoïdes topiques : dermocorticoïdes

Voir chapitre 10 : dermatologie, dermocorticoïdes.

Corticoïdes à visée locale dans les maladies inflammatoires de l'intestin

Voir chapitre 12 : gastro-entérologie, médicaments des maladies inflammatoires chroniques intestinales.

Corticoïdes par voie oculaire

Voir chapitre 18 : ophtalmologie, préparations ophtalmiques.

Corticoïdes par voie nasale

Voir chapitre 19 : ORL, rhinite allergique.

Corticoïdes par voie inhalée

Voir chapitre 20 : pneumologie, anti-asthmatiques.

Hormones glucocorticoïdes : hydrocortisone

L'hydrocortisone, hormone physiologique de la surrénale, est indiquée dans le traitement substitutif de l'insuffisance surrénale. Les études épidémiologiques ne sont pas en faveur d'une augmentation du risque malformatif lié à la prise d'hydrocortisone lors du 1er trimestre. De plus, la poursuite du traitement substitutif est indispensable pendant la grossesse, en adaptant si besoin la posologie d'hydrocortisone à la clinique. Lors de l'accouchement, la posologie doit être augmentée dès le début du travail et administrée par voie parentérale à partir du moment où la patiente doit rester à jeun. La dose habituellement conseillée est équivalente à celle devant couvrir une intervention chirurgicale et la décroissance doit être rapide dans le post-partum.

S'agissant d'un traitement substitutif, l'hydrocortisone doit être poursuivie pendant la grossesse.

Références

[1] Ostensen ME, Skomsvoll JF. Anti-inflammatory pharmacotherapy during pregnancy. Expert Opin Pharmacother 2004 ; 5 : 571–80.

[2] Stone S, Khamashta MA, Nelson-Piercy C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reversible female infertility. Is there a link ? Drug Saf 2002 ; 25 : 545–51.

[3] Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage : population based cohort study. Br Med J 2003 ; 327 : 368–70.

[4] Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs : population based observational study and case-control study. Br Med J 2001 ; 322 : 266–70.

[5] Nielsen GL, Skriver MV, Pedersen L, Sorensen HT. Danish group reanalyses miscarriage in NSAID users. Br Med J 2004 ; 328 : 109.

[6] Ericson A, Kallen BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. Reprod Toxicol 2001 ; 15 : 371–5.

[7] Ofori B, Oraichi D, Blais L, Rey E, Bérard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs : a nested case-control stud. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2006 ; 77 : 268–79.

[8] Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to foetal and neonatal risk. 8th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2008. p. 437–8.

[9] Cassina M, De Santis M, Cesari E, van Eijkeren M, Berkovitch M, Eleftheriou G, et al. First trimester diclofenac exposure and pregnancy outcome. Reprod Toxicol 2010 ; 30 : 401–4.

[10] Cleves MA, Savell VH, Raj S, Zhao W, Correa A, Werler MM, et al. Maternal use of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and muscular ventricular septal defects. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2004 ; 70 : 107–13.

[11] Kallen BA, Olausson PO. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. Reprod Toxicol 2003 ; 17 : 255–61.

[12] Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, Lam PK, Curry JC. Maternal medications and environmental exposures at risk factors for gastroschisis. Teratology 1996; 54 : 84–92.

[13] Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA. Maternal medication use and risk of gastrochisis and small intestinal atresia. Am J Epidemiol 2002 ; 155 : 26–31.

[14] Norton ME. Teratogen update : fetal effects of indomethacin administration during pregnancy. Teratology 1997 ; 56 : 282–92.

[15] Alano MA, Ngougmna E, Ostrea EM, Konduri GG. Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatrics 2001 ; 107 : 519–23.

[16] Boubred F, Vendemmnia M, Garcia-Merci P, Buffat C, Millet V, Simeoni U. Effects of maternally administered drugs on the fetal and neonatal kidney. Drug Saf 2006 ; 29 : 397–419.

[17] Ojala R, Ikonen S, Tammela O. Perinatal indomethacin treatment and neonatal complications in preterm infants. Eur J Pediatr 2000 ; 159 : 153–5.

[18] Blanford AT, Murphy BE. In vitro metabolism of prednisolone, dexamethasone, betamethasone, and cortisol by the human placenta. Am J Obstet Gynecol 1977 ; 127 : 264–7.

[19] Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías M. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts : a case-control study. Teratology 1998 ; 58 : 2–5.

[20] Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna G, Rosano A, Lisi A, Mastroiacovo P. First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. Birth defects research Part A : clinical and molecular. Teratology 2003 ; 67 : 968–70.

[21] Carmichael S, Shaw G, Ma C, Werler M, Rasmussen S, Lammer E, For the National Birth Defects Prevention Study. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. Am J Obstet Gynecol 2007 ; 197 : 585.e1–7.

[22] Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti M, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids : prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. Teratology 2000 ; 32 : 385–92.

[23] Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids : a prospective controlled study. Reprod Toxicol 2004 ; 18 : 93–101.

[24] Hviid A, Mølgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. Can Med Assoc J 2011 ; 183 : 796–804.

[25] Smith KD, Steinberger E, Rodriguez-Rigau LJ. Prednisone therapy and birth weight. Science 1979 ; 206 : 96–7.

[26] Ng P, Wong G, Lam C, Lee C, Fok T, Wong M, et al. Effect of multiple courses of antenatal corticosteroids on pituitary-adrenal function in preterm infants. Arch Dis Child 1999 ; 80 : 213F–6.

[27] Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. Pediatrics 2006 ; 117 : 1503–10.

[28] Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2008 ; 4 : CD00676.

Tableau 7.1. Utilisation des anti-inflammatoires stéroïdiens et des corticoïdes chez la femme enceinte

	Utilisation possible (données rassurantes ou bénéfice thérapeutique important)		À éviter par prudence (peu de données mais absence d'éléments inquiétants)	Déconseillé (données insuffisantes ou suspicion d'effets nocifs)	Contre-indiqué
	Première intention	Seconde intention			
AINS					
		Jusqu'à 12 SA : – diclofénac – ibuprofène – naproxène Entre 12 et 23 SA mais uniquement en traitement ponctuel : – diclofénac – ibuprofène – naproxène	Jusqu'à 24 SA : – acéclofénac – acide méfénamique – acide niflumique – acide tiaprofénique – alminoprofène – étodolac – fénoprofène – flurbiprofène – indométacine – kétoprofène – méloxicam – nabumétone – nimésulide – parécoxib – phénylbutazone – piroxicam – sulindac – ténoxicam		Célécoxib Étorixocib À partir de 24 SA : tous les AINS
Corticoïdes					
Corticoïdes voie orale	Prednisone Prednisolone Méthylprednisolone	Bétaméthasone Dexaméthasone			
Corticoïdes voie injectable	Prednisolone, Méthylprednisolone	Bétaméthasone Dexaméthasone Cortivazol Triamcinolone			
Hormone Glucocorticoïde	Hydrocortisone				

Cancérologie

Chapitre 8

C. Sgro, A. Dautriche, A.-P. Jonville-Béra

Outre leurs indications en cancérologie, certains antinéoplasiques (chlorambucil, cyclophosphamide, mitoxantrone, méthotrexate) sont indiqués dans des pathologies inflammatoires chroniques ou auto-immunes pouvant affecter la femme en âge de procréer. Le praticien peut donc être confronté à deux situations différentes. En oncologie, il s'agit le plus souvent d'une femme enceinte chez qui on découvre un cancer (1/1000 grossesses), et plus rarement d'une grossesse découverte au cours du traitement. Généralement, il y a peu d'alternative thérapeutique et il n'est souvent pas envisageable de retarder le traitement. Dans les pathologies non cancéreuses, il s'agit le plus souvent d'une patiente traitée au long cours qui exprime un désir de grossesse ou qui débute une grossesse pendant un traitement et dont il faudra évaluer les risques. L'utilisation des cytostatiques, particulièrement en dehors des indications cancérologiques, doit impérativement conduire à informer les patientes sur la nécessité d'une contraception efficace, de planifier toute grossesse et de respecter un délai minimum après l'arrêt du traitement avant d'envisager une conception, ce délai étant variable d'un médicament à l'autre, et fonction de sa demi-vie.

Antinéoplasiques utilisés dans des pathologies non cancéreuses

Chlorambucil

Cet agent alkylant est mutagène et tératogène chez l'animal. En clinique, deux cas d'agénésie rénale et urétérale unilatérale et un cas d'anomalie rétinienne ont été rapportés [1], ainsi que quelques cas de nouveau-nés sans anomalie malgré une exposition au 1er trimestre. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception pendant le traitement et il peut être conseillé d'attendre au moins un cycle ovulatoire après la fin du traitement avant d'envisager une conception.

Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est mutagène et tératogène dans toutes les espèces animales évaluées (squelette, SNC, face, crâne). Une trentaine de grossesses exposées au 1er trimestre dans le cadre d'un lupus ou d'un cancer du sein a été rapportée, dont onze étaient associées à des malformations majeures ou mineures (craniosténoses ; microcéphalie ; retard du développement ; dysmorphies faciales ; microtie ; aplasie ou hypoplasie des doigts, des orteils ou du radius ; anomalie des artères coronaires…), dix-sept à des nouveau-nés indemnes de malformations et deux à une mort fœtale [2, 3]. Lors de l'utilisation en fin de grossesse, une toxicité hématologique (anémie, pancytopénie) et cardiaque (troubles du rythme, insuffisance cardiaque) est possible chez le nouveau-né. En cancérologie, il est donc conseillé de programmer la naissance au moins 3 semaines après la dernière cure, et de réaliser une surveillance néonatale. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception pendant le traitement.

Méthotrexate

Le méthotrexate est mutagène et tératogène chez l'animal. En clinique, lors d'une exposition au 1er trimestre, il existe une augmentation du risque de FCS et de malformations. Ces dernières associent des

malformations réductionnelles des membres, du système nerveux (spina bifida, anencéphalie…), de l'appareil cardiovasculaire, du crâne (craniosténoses), de la face (fentes palatines, dysmorphies) et un RCIU [4]. Il ne semble pas exister de dose-seuil, car des malformations sont rapportées pour de faibles posologies dans les pathologies rhumatismales ou après échec du traitement médical d'une grossesse supposée extra-utérine, alors qu'il existe, à l'inverse, des cas d'exposition sans malformation malgré une forte dose en cancérologie. La période à risque se situerait entre la 8e et la 10e SA, mais certaines femmes enceintes exposées à cette période ont donné naissance à des nouveau-nés sans anomalie, alors que des anomalies compatibles avec le rôle du méthotrexate sont décrites pour des expositions plus précoces [5]. Dans une étude chez 28 patientes exposées à une faible posologie avant la 8e SA, le risque tératogène a été considéré comme faible, un seul nouveau-né ayant des malformations mineures [5]. Les patientes traitées au long cours doivent utiliser un moyen efficace de contraception durant le traitement et pendant les 3 mois suivant son arrêt. Cependant, dans la mesure où les données disponibles à ce jour ne permettent pas d'affirmer qu'il existe une augmentation du risque malformatif en cas de conception plus précoce, il convient, en cas de survenue d'une grossesse au cours de cette période, d'évaluer le risque potentiel au cas par cas en prenant avis auprès d'un centre spécialisé.

Mitoxantrone

La mitoxantrone est embryotoxique chez l'animal. Moins d'une dizaine de grossesses a été rapportée, dont une exposée au 1er trimestre sans malformation chez le nouveau-né [6]. En cas d'administration au 2e ou 3e trimestre, il existe un risque de RCIU pour lequel le rôle de la pathologie maternelle peut également être évoqué. Les quelques nouveau-nés pour lesquels les données sont disponibles avaient une numération formule sanguine normale à la naissance et ceux ayant eu un suivi à distance n'ont pas eu de complications [7]. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace le mois précédant le début du traitement, pendant le traitement et durant les 3 mois qui suivent son arrêt. Un test mensuel de grossesse est obligatoire lorsqu'elles sont traitées pour une sclérose en plaques.

Antinéoplasiques utilisés en cancérologie

Cytostatiques antinéoplasiques

La plupart des cytostatiques sont mutagènes et tératogènes chez l'animal et traversent le placenta. Il faut cependant noter que ce passage peut être limité pour certaines molécules en raison, par exemple, de la présence d'une protéine d'efflux placentaire qui rejette le médicament dans la circulation maternelle et protège théoriquement le fœtus. Ceci a été montré expérimentalement pour certaines anthracyclines, des vinca-alcaloïdes ou des taxanes [8].

Au 1er trimestre

Lors d'un traitement par cytostatique au 1ertrimestre, il existe un risque accru de FCS, de mort embryonnaire et de malformation [9]. Le risque malformatif dépend du(des) type(s) de cytostatique reçu, de la période d'exposition (l'embryon étant particulièrement vulnérable entre 2 et 8 semaines de grossesse), et éventuellement de la posologie. Le risque malformatif semble cependant très inférieur à celui prédit par les données animales [10]. Ainsi, pour certains auteurs, le risque de malformation majeure après exposition au 1er trimestre pourrait être estimé entre 10 et 20 %, mais il ne serait que d'environ 6 % après exclusion des cas exposés aux antimétabolites (5-fluorouracile, méthotrexate, cytarabine, thioguanine, mercaptopurine, pemetrexed…) avec lesquels une augmentation du risque malformatif est certaine ou fortement suspectée [11]. Les données disponibles à ce jour avec les autres cytostatiques sont peu nombreuses, mais ne vont pas dans le sens d'un risque tératogène majeur lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie et non associés à la radiothérapie, comme ceci est suggéré pour les anthracyclines ou les vinca-alcaloïdes [9–12].

Aux 2e et 3e trimestres

Après la période d'organogenèse, certains organes restent sensibles aux effets des cytostatiques comme le système nerveux central, les yeux, le cœur et le système hématopoïétique. Plusieurs études ont mis en évidence une augmentation du risque de RCIU et de faible poids de

naissance [13], mais dans une étude ayant suivi 231 femmes ayant reçu un cytostatique après le 1er trimestre, il n'existait pas d'augmentation du risque de prématurité, de RCIU ou d'anomalie congénitale par rapport à des femmes n'en ayant pas reçu [14]. Le passage transplacentaire du cytostatique peut cependant induire chez le fœtus une myélosuppression (qui peut atteindre un tiers des nouveau-nés exposés le dernier mois de grossesse), source d'infection néonatale ou d'hémorragie [12]. Le risque cardiaque fœtal évoqué avec les anthracyclines n'est pas confirmé à ce jour à l'exception de l'idarubicine. Ainsi, le suivi longitudinal régulier de 81 enfants exposés *in utero* à une anthracycline (doxorubicine dans 70 cas), suivi qui comportait un examen clinique cardiaque régulier ainsi qu'une échocardiographie tous les 5 ans, n'a révélé aucune conséquence notable [15]. Les effets à long terme de la chimiothérapie après exposition *in utero* sont mal connus. Une étude de cohorte ayant suivi pendant 18 ans en moyenne 84 enfants exposés *in utero* à une chimiothérapie dans un contexte d'hémopathie maligne maternelle, dont 38 au cours du 1er trimestre, ne mentionne pas de troubles du développement psychomoteur ou de la croissance, d'anomalies congénitales, de cancers ou d'hémopathies [16].

Stérilité et effets sur la descendance

En raison du risque éventuel d'atteinte des cellules ovariennes, qui peut se compliquer d'infertilité chez les femmes traitées (en particulier avec les alkylants et lors de greffe de cellules souches hématopoïétiques), il est indispensable de prendre en compte, chez une femme jeune, la nécessité éventuelle d'une préservation de gamètes [17]. Les études disponibles à ce jour portant sur des patients (hommes ou femmes) traités par cytostatique pour un cancer pendant l'enfance ou l'adolescence ne montrent pas d'augmentation du risque d'anomalies chromosomiques, de maladies génétiques ou de malformations dans la descendance [18, 19]. Il est généralement préconisé un délai théorique minimum de 6 mois pour l'homme et de 3 mois pour la femme entre la fin de la chimiothérapie et la conception, mais ce délai peut être plus long si le médicament a une longue demi-vie d'élimination.

Anti-angiogéniques : thalidomide, lénalidomide

Le thalidomide est l'un des plus puissants tératogènes dans l'espèce humaine. Les malformations portent sur les doigts (duplications, triplications), les orteils, les os longs (amélies et phocomélies), les yeux, la face, le cœur, le tube digestif et les voies génito-urinaires. La période la plus à risque se situerait entre 20 et 37 jours après la conception. Dans certaines séries, l'incidence des malformations est de 20 % [7]. Le lénalidomide, structurellement proche du thalidomide, induit chez l'animal des malformations identiques. Il partage donc les mêmes risques. Leur prescription chez la femme nécessite d'appliquer le programme de prévention de la grossesse (accord de soins, contraception efficace, tests de grossesse) et la contraception doit être poursuivie 1 mois après l'arrêt. En cas de grossesse pendant le traitement, il doit être arrêté et un avis multidisciplinaire est préconisé afin d'évaluer les risques pour le fœtus.

Anti-hormones : tamoxifène

Chez l'animal, le tamoxifène induit des anomalies de la différenciation sexuelle (masculinisation) et du tractus génital dont certaines rappellent celles observées avec le diéthylstilbestrol. En clinique, quelques cas d'anomalies isolées ont été publiés dont un cas d'ambiguïté sexuelle chez une fille exposée jusqu'à 20 semaines de grossesse et quelques cas d'anomalies craniofaciales, mais plusieurs nouveau-nés normaux après exposition *in utero* ont aussi été signalés [20, 21]. Chez la femme en âge de procréer, une contraception efficace, ne faisant pas appel à un dérivé estrogénique, est nécessaire pendant le traitement et 2 mois après son arrêt.

Inhibiteurs des tyrosines kinases : dasatinib, erlotinib, géfitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, sorafénib, sunitinib

Chez l'animal, les inhibiteurs des tyrosines kinases sont embryotoxiques et tératogènes (exencéphalie, encéphalocèle, anomalies des os du crâne). En clinique, les données sont relativement nombreuses

avec l'imatinib. En regroupant les cas isolés et ceux notifiés à la firme, un total de 151 grossesses évaluables, dont 134 exposées au moins au cours du 1er trimestre, a été recensé [22, 23]. Parmi elles, on retrouve 13 cas de malformation dont un méningocèle, deux hypospadias et trois cas de malformations complexes comportant des anomalies osseuses assez proches de celles décrites chez l'animal. Le caractère rétrospectif de ces signalements ne permet cependant aucune conclusion sur l'incidence des malformations. Les données sont pratiquement inexistantes pour les autres inhibiteurs des tyrosines kinases, limitées à quelques grossesses traitées par dasatinib sans anomalie néonatale rapportée à ce jour [24, 25]. Chez les femmes en âge de procréer, une contraception efficace est conseillée pendant le traitement. Cependant, avant d'interrompre l'imatinib dans l'optique d'une grossesse ou lors de la découverte d'une grossesse, il est indispensable de mettre en balance les risques pour l'enfant en cas de poursuite et le risque de rechute maternelle en cas d'interruption du traitement en raison du risque d'échappement thérapeutique lors de sa reprise [26].

En cancérologie, en raison de la gravité de la pathologie, la plupart des antinéoplasiques peuvent être prescrits pendant la grossesse eu égard au bénéfice maternel attendu. La possibilité d'utiliser un antinéoplasique dépend du type de médicament et de l'âge gestationnel au moment du traitement. Si la prise en charge maternelle le permet, il est préférable d'éviter leur utilisation au 1er trimestre, même si un effet tératogène n'a été mis évidence que pour certains d'entre eux (antimétabolites). La patiente doit être informée des risques potentiels pour le fœtus.

En dehors de la cancérologie, une femme en âge de procréer doit être informée des risques pour le fœtus si elle débute une grossesse pendant un traitement par antinéoplasique. Si une grossesse est désirée, le traitement est réévalué afin de choisir un médicament plus sûr pendant la grossesse. Si une grossesse débute pendant le traitement, l'indication d'interruption de grossesse n'est pas systématique et doit faire l'objet d'un avis multidisciplinaire.

Références

[1] Steege JF, Caldwell DS. Renal agenesis after first trimester exposure to chlorambucil. South Med J 1980 ; 73 : 1414–5.

[2] Matalon ST, Ornoy A, Lishner M. Review of the potential effects of three commonly used antineoplastic and immunosuppressive drugs (cyclophosphamide, azathioprine, doxorubicine) on the embryo and placenta. Reprod Toxicol 2004 ; 18 : 219–30.

[3] Paskulin GA, Ricardo P, Zen G, Camargo Pinto LL, Rosa R, Graziadio C. Combined chemotherapy and teratogenicity. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2005 ; 73 : 634–7.

[4] Lloyd ME, Carr M, McElhatton P, Hall GM, Hughes RA. The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation. QJM 1999 ; 92 : 551–63.

[5] Lewden B, Vial T, Elefant E, Nelva A, Carlier P, Descotes J. Low dose methotrexate in the first trimester of pregnancy : results of French collaborative study. J Rheumatol 2004 ; 31 : 2360–5.

[6] De Santis M, Straface G, Cavaliere AF, Rosati P, Batocchi AP, Caruso A. The first case of mitoxantrone exposure in early pregnancy. Neurotoxicology 2007 ; 28 : 696–7.

[7] Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to foetal and neonatal risk. 8th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2008. p. 1676–7.

[8] Van Calsteren K, Verbesselt R, Beijnen J, Devlieger R, De Catte L, Chai DC, et al. Transplacental transfer of anthracyclines, vinblastine, and 4-hydroxycyclophosphamide in a baboon model. Gynecol Oncol 2010 ; 119 : 594–600.

[9] Leslie KK, Koil C, Rayburn WF. Chemotherapeutic drugs in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2005 ; 32 : 627–40.

[10] Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. Lancet Oncol 2004 ; 5 : 283–91.

[11] Weisz B, Meirow D, Schiff E, Lishner M. Impact and treatment of cancer during pregnancy. Expert Rev Anticancer Ther 2004 ; 4 : 889–902.

[12] Pautier P, Lhommé C, Morice P. Cancer et grossesse : chimiothérapie pendant la grossesse. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2004 ; 33 (Suppl. 1) : 1S23–8.

[13] Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. Arch Intern Med 1992 ; 152 : 573–6.

[14] Cardonick E, Usmani A, Ghaffar S. Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy : results of an international registry. Am J Clin Oncol 2010 ; 33 : 221–8.

[15] Avilés A, Neri N, Nambo MJ. Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. Ann Oncol 2006 ; 17 : 286–8.

[16] Aviles A, Neri N. Hematologic malignancies and pregnancy : a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. Clin Lymphoma 2001 ; 2 : 173–7.

[17] Gauthier T, Piver P, Durand LM, Donadel L, Pech JC, Roux C, et al. Chimiothérapie et préservation de la fertilité féminine. Presse Med 2010 ; 39 : 786–93.

[18] Meistrich ML, Byrne J. Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer treated with potentially mutagenic therapies. Am J Hum Genet 2002 ; 70 : 1069–71.

[19] Perry MC. The chemotherapy source book. 4th ed. Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins ; 2008.

[20] Berger JC, Clericuzio CL. Pierre Robin sequence associated with first trimester fetal tamoxifen exposure. Am J Med Genet A 2008 ; 146A : 2141–44.

[21] Azim HA, Peccatori FA, Pavlidis N. Treatment of pregnant mother with cancer : a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine and targeted agents and immunotherapy during pregnancy : Part 1 solid tumors. Cancer Treat Rev 2010 ; 36 : 101–9.

[22] Ali R, Ozkalemkas F, Kimya Y, Koksal N, Ozkocaman V, Gulten T, et al. Imatinib use during pregnancy and breast feeding : a case report and review of the literature. Arch Gynecol Obstet 2009 ; 280 : 169–75.

[23] Pye SM, Cortes J, Ault P, Hatfield A, Kantarjian H, Pilot R, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. Blood 2008 ; 111 : 5505–8.

[24] Conchon M, Sanabani SS, Serpa M, Novaes MM, Nardinelli L, Ferreira PB, et al. Successful pregnancy and delivery in a patient with chronic myeloid leukemia while on dasatinib therapy. Adv Hematol 2010 ; 136252. Epub 2010 Mar 7.

[25] Kroll T, Ames MB, Pruett JA, Fenske TS. Successful management of pregnancy occurring in a patient with chronic myeloid leukemia on dasatinib. Leuk Lymphoma 2010 ; 51 : 1751–3.

[26] Kuwabara A, Babb A, Ibrahim A, Milojkovic D, Apperley J, Bua M, et al. Poor outcome after reintroduction of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia who interrupt therapy on account of pregnancy without having achieved an optimal response. Blood 2010 ; 116 : 1014–6.

Cardiologie

Chapitre 9

P. Carlier, J. Caron, S. Gautier, L. Lagarce, P. Lainé-Cessac, T. Vial

Anti-arythmiques (tableau 9.1)

Environ 1 % des femmes enceintes ont une cardiopathie, souvent associée à une arythmie, avec un risque d'aggravation en raison des changements hémodynamiques de la grossesse. Un traitement peut être nécessaire si l'arythmie devient sévère ou s'accompagne de troubles hémodynamiques pouvant compromettre la perfusion utéroplacentaire [1]. De plus, la plupart des anti-arythmiques passent le placenta, notamment la digoxine, le flécaïnide et la quinidine, ce qui explique leur utilisation pour certains troubles du rythme fœtaux. Les anti-arythmiques sont répartis en quatre classes. Les agents de classe II (bêtabloquants), le sotalol (bêtabloquant, agent de classe III) et les agents de classe IV comme le diltiazem et le vérapamil (inhibiteurs calciques) sont traités dans les chapitres correspondants.

Anti-arythmiques de classe I

Anti-arythmiques de classe Ia : disopyramide, hydroquinidine

Le disopyramide n'est pas tératogène chez l'animal. L'expérience clinique est limitée à quelques cas isolés de traitement pendant toute la grossesse, sans identification de malformation [2]. Il exercerait aussi un effet ocytocique et a des propriétés anticholinergiques. Son utilisation expose donc à un risque de prématurité et d'effets indésirables atropiniques chez le nouveau-né, ce qui justifie de l'éviter en fin de grossesse.

Pour la quinidine, l'expérience publiée est limitée à 17 cas d'exposition au 1er trimestre, avec un seul cas de malformation [2]. On peut cependant rappeler son utilisation dès 1930 dans les troubles du rythme maternel, sans qu'il soit fait mention de cas de malformations attribuables à ce médicament, mais aussi sans que de fortes doses soient associées à un effet abortif. Son passage placentaire étant important, elle a parfois été utilisée pour le traitement d'arythmies supraventriculaires fœtales. Aucun effet fœtotoxique spécifique n'a été rapporté dans ce contexte, à l'exception d'un cas de thrombopénie néonatale [3]. Peu utilisé actuellement, le recours à la quinidine peut être envisagé avec une surveillance des concentrations plasmatiques maternelles si une posologie élevée est nécessaire [4].

Anti-arythmiques de classe Ib : lidocaïne

La lidocaïne n'est pas tératogène chez l'animal. L'expérience de son utilisation en tant qu'anti-arythmique est beaucoup moins importante qu'en tant qu'anesthésique, contexte dans lequel aucun effet tératogène ou fœtotoxique n'a été mis en évidence. En cas d'acidose fœtale, la survenue d'un effet dépresseur neurologique central a été attribuée à une séquestration fœtale de la lidocaïne. Dans ces conditions, son utilisation est généralement déconseillée au cours d'un travail prolongé ou en cas de détresse fœtale.

Anti-arythmiques de classe Ic : flécaïnide, propafénone

Pour le flécaïnide (tératogène chez l'animal sur le cœur et le squelette à des doses 4 fois supérieures à celles utilisées chez l'homme) et la propafénone (non tératogène chez l'animal) [2], l'expérience clinique est trop limitée pour apprécier un éventuel risque tératogène [4]. De plus, la propafénone n'est que très peu utilisée au cours de la grossesse.

Le recours au flécaïnide doit rester très prudent en raison du peu de données disponibles au 1er trimestre, et d'un passage placentaire important

au 3e trimestre. En revanche, cette caractéristique en fait un médicament de choix en cas de tachycardie supraventriculaire fœtale, avec des données rassurantes dans ce contexte [5].

Autres anti-arythmiques de classe I : cibenzoline

Aucune donnée expérimentale ou clinique n'étant disponible avec cette molécule, son utilisation est déconseillée pendant la grossesse.

Anti-arythmiques de classe II : bêtabloquant

Voir chapitre 9 : cardiologie, bêtabloquants.

Anti-arythmiques de classe III : amiodarone, dronédarone, sotalol (voir chapitre 9 : cardiologie, bêtabloquants)

Sur la base de données animales négatives et d'une expérience clinique limitée à une trentaine de cas d'exposition au 1er trimestre de la grossesse, l'amiodarone ne semble pas exercer d'effet tératogène [6]. Toutefois, en raison d'une demi-vie d'élimination très longue (20 à 100 jours), des effets fœtotoxiques retardés sont possibles malgré un arrêt précoce du traitement en début de grossesse. Sa forte teneur en iode et son affinité pour le tissu fœtal thyroïdien, capable de fixer l'iode à partir de 14 SA, peuvent ainsi conduire à une hypothyroïdie, isolée ou associée à un goître, ou à une hyperthyroïdie. Le risque d'anomalie de la fonction thyroïdienne néonatale apparaît cependant modéré. Dans une série de 64 grossesses de mères traitées par amiodarone, seulement deux cas de goître néonatal avec hypothyroïdie ont été identifiés [6]. Sur quatre séries de cas comportant une évaluation systématique de la fonction thyroïdienne à la naissance, soit 28 femmes traitées pendant toute ou partie de leur grossesse, une hypothyroïdie était retrouvée chez trois nouveau-nés et une hyperthyroïdie chez deux autres [7]. Il s'agissait toujours d'anomalies biologiques régressant rapidement après la naissance, spontanément ou après un court traitement par lévothyroxine en cas d'hypothyroïdie. Le risque d'hypothyroïdie néonatale ne semble dépendre ni de la dose cumulée ni de la durée du traitement, ces manifestations pouvant être observées pour des doses cumulées modérées (26 g en moyenne) ou un traitement limité au 3e trimestre de la grossesse [6]. Une prématurité, un retard de croissance intra-utérin, une bradycardie néonatale ou un allongement du QT ont été parfois rapportés, faisant discuter aussi le rôle possible de la pathologie maternelle et/ou des traitements associés. Enfin, des conséquences sur le développement psychomoteur des enfants exposés *in utero* ont été évoquées mais restent à évaluer plus précisément. À ce jour, elles reposent essentiellement sur le suivi d'une dizaine d'enfants révélant des manifestations mineures évocatrices de troubles de l'apprentissage non verbal et sans modification du quotient intellectuel [8]. Plus récemment, un cas de retard de développement psychomoteur sévère, apparent à partir de l'âge de 12 mois, a été publié chez un enfant traité *in utero* à partir du 3e trimestre pour une tachycardie supraventriculaire fœtale, traitement poursuivi après la naissance [9]. Dans ces cas, la fonction thyroïdienne à la naissance était normale (sauf un cas d'hypothyroïdie transitoire), faisant suspecter un effet neurotoxique direct de l'amiodarone et non les conséquences d'une hypothyroïdie.

Ces données justifient de limiter l'utilisation de l'amiodarone aux seuls cas de troubles du rythme maternels ou fœtaux graves, après échec des autres traitements, et si possible sur une durée courte. Un traitement court semble en effet acceptable, car aucun cas d'hypothyroïdie néonatale n'a été rapporté pour des doses cumulées inférieures à 5 g [6]. Si un traitement prolongé est incontournable, il faut alors surveiller l'apparition éventuelle d'un goître fœtal.

En l'absence d'expérience clinique et en raison d'un effet tératogène chez l'animal, l'utilisation de la dronadérone pendant la grossesse est déconseillée.

Anti-arythmiques de classe IV : diltiazem et vérapamil

Voir chapitre 9 : cardiologie, inhibiteurs calciques.

Autres anti-arythmiques

Digoxine

La digoxine bénéficie d'une expérience ancienne et importante au cours de la grossesse. Elle

apparaît comme une molécule sûre, non tératogène chez l'animal ou en clinique, et pouvant être utilisée dans les troubles du rythme maternel relevant de ses indications, en traitement aigu ou chronique, et ce quel que soit le stade de la grossesse [1, 4]. Son passage placentaire important et sa bonne tolérance chez le fœtus et le nouveau-né en font un médicament de choix pour traiter certaines arythmies fœtales [10]. Un suivi des concentrations maternelles est alors recommandé car un surdosage peut conduire à une FCS ou une mort *in utero* [5]. Cette surveillance peut être gênée en fin de grossesse en raison de la présence de substances digoxine-like qui peuvent conduire à surestimer la digoxinémie [11].

Adénosine, adénosine triphosphate

Compte tenu du caractère ponctuel de leur utilisation dans la réduction des tachycardies paroxystiques supraventriculaires, de leur demi-vie d'élimination très brève et de l'absence de cas rapportés de complications fœtales, ces médicaments peuvent être utilisés si nécessaire quel que soit le terme de la grossesse [12].

La digoxine et les bêtabloquants sont les molécules de choix pour traiter les troubles du rythme de la femme enceinte, et le recours à la quinidine est envisageable. Le flécaïnide, malgré le peu de données, est l'anti-arythmique de classe Ic le mieux connu mais n'est pas un médicament de première intention en cas de troubles du rythme maternel. Son utilisation peut être discutée pour certains troubles du rythme ne répondant pas aux autres anti-arythmiques. Il reste surtout un médicament de choix pour traiter les arythmies fœtales. L'amiodarone est déconseillée sauf dans les situations d'urgence ou en cas d'échec des autres traitements, en raison de ses effets indésirables possibles sur la thyroïde fœtale.

Anti-hypertenseurs (tableau 9.1)

Environ 10 à 15 % des grossesses se compliquent d'une hypertension artérielle, avec une morbimortalité maternelle élevée et un risque fœtal et périnatal majoré. L'hypertension chez la femme enceinte se définit comme une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg et une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg. On distingue l'hypertension chronique, préexistante à la grossesse ou découverte avant 20 semaines de grossesse, l'hypertension artérielle gravidique (ou gestationnelle) qui se révèle après la 20e semaine, la pré-éclampsie qui associe une protéinurie (> 0,3 g/24 h) à l'hypertension, et l'éclampsie qui est une pré-éclampsie accompagnée de la survenue d'une crise convulsive en l'absence d'autres étiologies. La pré-éclampsie et l'éclampsie résultent d'une maladie placentaire avec anomalies trophoblastiques entraînant une hypoperfusion placentaire et le relargage de facteurs responsables d'une dysfonction endothéliale étendue conduisant à une atteinte multi-organique. Bien qu'il s'agisse d'une maladie indépendante, environ 20 à 25 % des hypertensions chroniques peuvent se compliquer d'une pré-éclampsie.

La pression artérielle diminuant physiologiquement en début de grossesse, il est possible, en cas d'hypertension chronique légère à modérée, de diminuer et parfois d'arrêter le traitement sous couvert d'un suivi régulier [13]. Une trop grande réduction de la pression artérielle a en effet été associée à un poids moyen de naissance plus faible et à une proportion plus importante de petits poids de naissance [14], la signification clinique de la différence observée (176 g par diminution de 10 mmHg) étant cependant discutable.

Les études disponibles ne permettent pas de préconiser un anti-hypertenseur particulier comme premier choix dans le traitement de l'hypertension artérielle gravidique. L'administration d'un seul anti-hypertenseur est à privilégier en s'orientant vers les médicaments les mieux étudiés et les plus sûrs comme le labétalol ou l'oxprénolol, la nifédipine ou la nicardipine, la clonidine ou la méthyldopa, cette dernière semblant cependant moins efficace et parfois moins bien tolérés que les bêtabloquants [15]. En revanche, certaines classes sont déconseillées (diurétiques) ou contre-indiquées (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, inhibiteurs de la rénine) après le 1er trimestre de la grossesse.

Alphabloquants

Ils sont à l'origine d'une vasodilatation artériolaire et leurs effets périphériques prépondérants permettent une bonne perfusion utéroplacentaire [16]. L'urapidil limite aussi la tachycardie réflexe observée avec ces médicaments.

Prazosine

En l'absence d'expérience clinique, seule la négativité des études animales permet de considérer la prazosine comme probablement non tératogène. Dans des petites séries de patientes ayant débuté ce traitement peu avant l'accouchement, généralement en association à des bêtabloquants ou à la méthyldopa, il n'a pas été noté de complications maternelles ou fœtales, et le suivi des nourrissons jusqu'à l'âge de 6 mois était normal [17]. La prasozine est donc à réserver en deuxième intention, généralement en complément d'un traitement par bêtabloquant ou méthyldopa. Il est alors prudent d'initier le traitement avec des doses faibles en raison d'une exposition systémique plus importante chez la femme enceinte.

Urapidil

L'urapidil n'est pas tératogène chez l'animal. Les rares données mentionnant son utilisation montrent une efficacité rapide et une exceptionnelle tachycardie réflexe qui en font une alternative possible à l'urgence hypertensive de la fin de grossesse [18]. Un cas de dépression respiratoire transitoire chez un prématuré a été cependant récemment publié [19].

Les alpha-1-bloquants sont parfois utilisés en complément d'un autre anti-hypertenseur. Leur utilisation est éventuellement justifiée en fin de grossesse, en cas d'échec des autres traitements ou dans l'urgence hypertensive, notamment l'urapidil injectable.

Anti-hypertenseurs centraux

Clonidine

La clonidine est tératogène dans une seule espèce (fentes palatines) mais à des doses maternotoxiques peu extrapolables à l'homme. Malgré une utilisation ancienne en France, les données d'exposition au 1er trimestre se limitent à une soixantaine d'observations, sans augmentation apparente du risque de malformation [2].

En fin de grossesse, l'expérience est importante, et il n'est pas observé d'hypotension significative chez le nouveau-né [20]. Seule une petite étude a noté une perturbation du sommeil chez certains nouveau-nés [21].

Méthyldopa

La méthyldopa n'est pas tératogène chez l'animal. Au 1er trimestre, les données portent sur un peu plus de 240 suivis prospectifs, sans augmentation du risque malformatif [2, 13].

Après le 1er trimestre, les données sont très nombreuses et rassurantes à la fois pour la mère, le fœtus et le nouveau-né [22]. De plus, plusieurs études ne montrent pas de fœtotoxicité ou de conséquences sur la croissance ou le développement mental à distance des enfants exposés *in utero* [2, 23]. La méthyldopa expose toutefois à des effets indésirables maternels rares mais sévères (atteinte hépatique aiguë, positivité du test de Coombs et parfois hémolyse clinique) et son efficacité dans l'hypertension sévère est jugée moindre qu'avec les bêtabloquants [15].

Autres anti-hypertenseurs centraux : moxonidine, rilménidine

Les données sont inexistantes pour la moxonidine et seules les études animales suggèrent une absence d'effet tératogène de la rilménidine.

La méthyldopa et, à moindre degré, la clonidine sont utilisées depuis très longtemps pour la prise en charge de l'hypertension artérielle gravidique. L'expérience reste insuffisante en début de grossesse et ce ne sont pas des traitements de première intention chez la femme en âge de procréer. Au-delà du 1er trimestre, le recul clinique est important, sans effet fœtotoxique ou néonatal notable identifié. Les principales limites à leur utilisation sont les possibles effets indésirables maternels, souvent gênants, et exceptionnellement graves pour la méthyldopa (hépatiques notamment). En l'absence d'expérience clinique, la moxonidine et la rilménidine n'ont pas de place au cours de la grossesse.

Anti-hypertenseurs vasodilatateurs

Dihydralazine

Les très rares données disponibles au 1er trimestre n'évoquent pas de risque malformatif [2].

Ce médicament a été longtemps considéré comme un traitement de choix de l'hypertension sévère de la grossesse, notamment en raison de son délai d'action rapide, avec des données rassurantes. Peu utilisée aujourd'hui, elle conserve une place dans la prise en charge de l'urgence hypertensive de l'hypertension gravidique mettant en jeu le pronostic vital [24]. Quelques publications avaient évoqué une incidence plus importante d'effets indésirables maternels (céphalées, palpitations, tachycardie, oligurie), fœtaux (bradycardie, retard de croissance intra-utérin) ou néonatals (score d'Apgar plus bas, thrombopénie), mais ces données n'ont pas toujours été confirmées dans d'autres études ou une méta-analyse [25, 26].

Minoxidil

En l'absence de données cliniques suffisantes, on peut rappeler que le minoxidil n'est pas tératogène chez l'animal. Des cas isolés de malformations ont été rapportés, y compris après application topique, mais sans que l'on puisse conclure à une relation de causalité [27, 28]. En revanche, des observations d'hypertrichose néonatale réversible en quelques semaines ont été attribuées à son utilisation par voie orale ou topique pendant toute la grossesse [27].

Chez la femme enceinte, la dihydralazine a aujourd'hui une place limitée à la prise en charge de l'urgence hypertensive. Le minoxidil est déconseillé en raison des effets indésirables potentiels chez la mère (hypotension orthostatique) ou le nouveau-né (hypertrichose).

Bêtabloquants : acébutolol, aténolol, bétaxolol, bisoprolol, céliprolol, labétalol, métoprolol, nadolol, nébivolol, oxprénolol, pindolol, propranolol, tertatolol, timolol

Tous les bêtabloquants traversent le placenta, avec un passage plus important et parfois supérieur aux concentrations maternelles pour les molécules lipophiles (p. ex. labétalol, propranolol) que pour les molécules hydrophiles (p. ex. aténolol, nadolol ou sotalol) [29]. Ceci peut conduire à un blocage plus ou moins marqué des récepteurs bêta-adrénergiques du fœtus, avec des conséquences possibles aux 2e et 3e trimestres et en période post-natale.

Au 1er trimestre

Les bêtabloquants ne sont pas tératogènes chez l'animal. Les données d'exposition au cours du 1er trimestre, jusque-là limitées à de faibles effectifs, ne montraient pas d'augmentation du risque malformatif. Une étude récente avec plus de 1000 patientes exposées en début de grossesse (essentiellement aténolol, labétalol, métoprolol et pindolol) indique cependant une majoration du risque de malformation cardiovasculaire après exclusion des patientes diabétiques [30]. Pour les bêtabloquants utilisés seuls (798 patientes), le risque relatif était de 2,76 [IC 95 % 1,8–4,1], mais il faut souligner que cette étude retrouve un risque similaire en considérant les anti-hypertenseurs dans leur ensemble, suggérant le rôle possible de la pathologie traitée. Une majoration du risque de FCS a aussi été décrite lors de l'exposition précoce à un bêtabloquant, mais ceci semble commun à tous les anti-hypertenseurs, suggérant là encore un rôle probable de l'hypertension maternelle [15].

Aux 2e et 3e trimestres

Dans le traitement de l'hypertension gravidique, les études sont nombreuses avec l'aténolol et le labétalol. Elles montrent que les bêtabloquants diminuent le risque d'hypertension sévère et le recours à d'autres molécules pour équilibrer la pression artérielle [31].

D'une façon générale, tous les bêtabloquants peuvent conduire à une diminution de la perfusion placentaire, à l'origine d'un possible RCIU, et d'effets cardiovasculaires chez le fœtus (bradycardie). Le risque de RCIU serait d'autant plus prononcé que l'exposition a débuté tôt au cours de la grossesse [31]. Un retentissement plus important de l'aténolol a été plus souvent décrit, ce qui conduit à déconseiller ce dernier pour la prise en charge de l'HTA gravidique [32]. Cependant, le suivi à un an d'enfants exposés *in utero* à l'aténolol ne montre pas de conséquences à distance [33].

En période prénatale

La prise d'un bêtabloquant en fin de grossesse peut conduire, chez environ un tiers des nouveau-nés, à des signes d'imprégnation avec hypoglycémie, bradycardie, hypotension artérielle, et rarement détresse respiratoire [34]. Il n'existe pas de données comparant la tolérance néonatale des différents bêtabloquants en fonction de leur sélectivité bêta-adrénergique et de leur activité sympathomimétique intrinsèque. Certaines molécules (nadolol, acébutolol et aténolol) induiraient un blocage bêta-adrénergique plus important avec des conséquences cardiorespiratoires plus marquées chez le nouveau-né [35].

Le labétalol, bien toléré et ayant par ailleurs un effet vasodilatateur, l'oxprénolol ou éventuellement le propranolol sont à privilégier dans le traitement de l'hypertension de la grossesse en raison d'une expérience clinique importante et de leur compatibilité avec l'allaitement. Cependant, chez une patiente hypertendue et bien équilibrée avant la grossesse par un autre bêtabloquant, la substitution n'est pas nécessaire, à l'exception de l'aténolol dont la poursuite mérite d'être réévaluée en raison d'un retentissement peut-être plus important sur la croissance fœtale et de risques potentiels en cas d'allaitement maternel.

En raison du risque d'effets indésirables chez le nouveau-né, il faut prévoir, dès la naissance, une surveillance de la glycémie, de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle qui doit se poursuivre au moins 24 à 48 h après la naissance.

Inhibiteurs calciques

Cette classe peut être déclinée en deux grandes familles selon leurs propriétés pharmacologiques :

- les dihydropyridines, avec un effet vasculaire prédominant entraînant une vasodilatation artérielle périphérique et coronaire ;
- le vérapamil et le diltiazem qui ont en plus un effet cardiaque en ralentissant la conduction auriculoventriculaire, expliquant leur appartenance à la classe des anti-arythmiques de classe IV. Le vérapamil a aussi un effet inotrope négatif.

En fonction de ces effets, ils ont des indications dans l'hypertension artérielle, l'insuffisance coronaire et certains troubles du rythme supraventriculaire. Par ailleurs, certains, tels que la nifédipine, la nicardipine ou le vérapamil, sont utilisés comme tocolytiques car ils entraînent une relaxation des fibres musculaires lisses.

Dihydropyridines : amlodipine, félodipine, isradipine, lacidipine, lercarnidipine, manidipine, nicardipine, nifédipine, nitrendipine

Au 1er trimestre

Chez l'animal, des anomalies digitales ont été rapportées avec certaines dihydropyridines (nifédipine, nitrendipine et félodipine), le mécanisme évoqué étant une réduction du flux sanguin utéroplacentaire par hypotension maternelle excessive liée aux fortes doses [36]. Des anomalies cardiaques ont également été décrites chez le rat exposé à la nifédipine [37].

En clinique, plusieurs études prospectives portant sur plus de 500 patientes exposées à une dihydropyridine au cours du 1er trimestre (majoritairement nifédipine et félodipine) n'ont pas retrouvé d'augmentation du risque malformatif global ou d'anomalies spécifiques [2, 30, 38]. De même, une étude cas-témoins n'a pas identifié d'association entre un traitement maternel par calcium–bloquant et différentes malformations spécifiques [39]. Le risque éventuel d'anomalies squelettiques n'est donc pas confirmé dans l'ensemble de ces études qui manquent encore de puissance pour l'écarter formellement.

Aux 2e et 3e trimestres, et en période prénatale

La nicardipine et la nifédipine sont largement préconisées dans le traitement de l'hypertension gravidique et comme tocolytique. Cette dernière utilisation est réservée au milieu obstétrical en l'absence d'AMM spécifique. Dans ce contexte, les données issues des études cliniques sont rassurantes, et ne révèlent pas d'effets secondaires fœtaux attribuables au traitement maternel [40]. Pour la nifédipine, il convient toutefois d'utiliser les formes à libération prolongée, car une souffrance fœtale aiguë due à une chute brutale du débit sanguin utérin, parallèle à la chute tensionnelle maternelle, est possible après administration par voie sublinguale [41]. Des cas d'œdème aigu du poumon ont aussi été rapportés avec la nicardipine et la nifédipine au cours du traitement d'une menace d'accouchement prématuré [42], mais l'existence d'autres facteurs de risque ne permet pas de les imputer formellement à ces seuls traitements.

Vérapamil

Des malformations cardiaques ont été retrouvées chez le rat exposé à des fortes doses [37]. En clinique, les données reposent sur le suivi prospectif d'environ 250 femmes exposées au cours du 1er trimestre, sans augmentation identifiée du risque de malformation majeure par rapport à des groupes témoins ou à la population générale [2, 30, 38].

L'utilisation du vérapamil dans le traitement de l'hypertension artérielle ou d'une menace d'accouchement prématuré a été rapportée chez plusieurs centaines de patientes sans qu'aucun élément inquiétant ne soit soulevé. Il est aussi parfois utilisé par voie orale pour traiter *in utero* les troubles du rythme fœtaux, la voie intraveineuse ou l'injection directe au cordon étant à proscrire en raison du risque d'hypotension artérielle ou de mort fœtale.

Diltiazem

Des anomalies squelettiques ont été rapportées chez l'animal [5]. En clinique, le suivi prospectif de seulement 78 patientes exposées au 1er trimestre n'apporte aucun élément inquiétant [2, 38]. En raison des anomalies rapportées chez l'animal et du peu de données humaines disponibles, il reste encore prudent d'éviter ce médicament en début de grossesse.

Au-delà du 1er trimestre, les données humaines sont peu nombreuses mais non inquiétantes, sans effet indésirable fœtal imputable au diltiazem à ce jour. Certains auteurs ont proposé son utilisation en cas de maladie rénale chronique afin de diminuer le risque de protéinurie [43].

Si une grossesse est découverte chez une patiente traitée par un inhibiteur calcique, il convient d'être rassurant, car les incertitudes liées aux données expérimentales ne sont actuellement pas confirmées par l'expérience clinique disponible. Les inhibiteurs calciques peuvent être utilisés après le 1er trimestre en préférant la nicardipine ou la nifédipine. Le vérapamil peut aussi être utilisé, notamment pour le traitement de certaines arythmies fœtales.

Chez une femme en âge de procréer, lorsqu'un traitement au long cours est envisagé, la préférence devrait cependant aller vers la félodipine, la nifédipine ou le vérapamil en raison de données rassurantes plus nombreuses qu'avec les autres inhibiteurs calciques.

Inhibiteurs du système rénine–angiotensine

Cette classe regroupe les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et l'aliskiren, un inhibiteur de la rénine. Tous partagent les mêmes propriétés pharmacologiques avec un risque identique à partir du 2e trimestre.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) : bénazépril, captopril, cilazapril, énalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, périndopril, quinapril, ramipril, trandolapril, zofénopril

Les IEC sont actuellement largement utilisés dans la prise en charge de l'hypertension artérielle ou de la néphropathie diabétique, notamment chez les sujets jeunes et donc chez la femme en âge de procréer.

Au 1er trimestre

Alors que les IEC étaient jusque-là considérés sans risque en cas d'exposition au 1er trimestre, une étude portant sur 209 femmes traitées par IEC a identifié une augmentation du taux des malformations globales par rapport à des grossesses non exposées à un anti-hypertenseur, avec un risque estimé à 2,7 (7,1 % *versus* à 2,6 %) [44]. Au sein des 18 cas de malformations identifiées, les cardiopathies, et plus particulièrement les communications interauriculaires, ainsi que des anomalies du système nerveux central étaient plus fréquentes. Cette étude a été sujette à de nombreuses critiques, soulignant notamment la non-prise en compte de facteurs confondants importants (antécédents familiaux, consommation d'alcool, diabète latent…). Ce risque n'avait d'ailleurs pas été retrouvé dans des publications antérieures concernant le captopril et l'énalapril, et n'a pas été retrouvé dans des études plus récentes. Ainsi, et après exclusion des patientes diabétiques, une étude prospective française n'a pas confirmé ce risque pour 159 grossesses exposées à un IEC au cours du 1er trimestre en comparaison à un groupe témoin [45]. Une autre étude ne retrouve qu'un seul cas de malformation majeure (craniosynostose) pour 71 grossesses exposées [46]. Enfin, le rôle propre de la maladie hypertensive plutôt que celui des anti-hypertenseurs est aussi indirectement suggéré dans deux études récentes qui retrouvent un excès de malformation cardiaque chez les hypertendues traitées au cours de la grossesse, sans qu'il soit réellement possible d'individualiser une classe particulière d'anti-hypertenseurs à risque [30, 47].

Aux 2e et 3e trimestres, et en période prénatale

Les propriétés pharmacologiques des IEC sont à l'origine d'une hypotension fœtale et d'une diminution du flux sanguin rénal, avec pour conséquence une toxicité sur le rein fœtal [48]. Tous sont donc formellement contre-indiqués au cours des deux derniers trimestres. Cette toxicité se présente sous la forme d'une dysplasie tubulaire rénale qui peut conduire à une insuffisance rénale grave, voire irréversible et non viable. Le tableau le plus classique est marqué par un oligoamnios ou un anamnios secondaire à l'atteinte rénale fœtale, avec un risque de mort fœtale *in utero* ou d'insuffisance rénale néonatale grave. Une hypoplasie des os de la voûte crânienne, une déformation de la face et des extrémités, et une hypoplasie pulmonaire sont parfois associées et peuvent être la conséquence de l'anamnios [49].

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) : candésartan, éprosartan, irbésartan, losartan, olmésartan, telmisartan, valsartan

Les données utiles à l'évaluation des risques d'une exposition à un sartan au 1er trimestre se limitent à une soixantaine de grossesses suivies prospectivement, sans augmentation apparente du risque de malformation majeure [46, 50]. Malgré ces maigres données, l'absence de démonstration d'un effet tératogène chez l'animal permet toutefois de rassurer une femme exposée en début de grossesse à l'une de ces molécules.

Au-delà du 1er trimestre, et en raison d'effets pharmacologiques comparables, les sartans exposent aux mêmes effets fœtaux que les IEC (voir chapitre 9 ; cardiologie, antihypertenseurs, inhibiteurs de l'enzyme de conversion), et de telles observations sont malheureusement régulièrement rapportées avec tous les sartans [49–52].

Inhibiteur de la rénine : aliskiren

L'aliskiren est le seul représentant de cette nouvelle famille. Il n'est pas tératogène chez l'animal mais, en raison d'effets pharmacologiques comparables, il expose aux mêmes risques fœtaux que les IEC et les sartans après le 1er trimestre.

Il n'existe actuellement pas d'éléments indiquant un risque malformatif en cas de grossesse débutant chez une femme traitée par inhibiteur du système rénine–angiotensine. Bien que les données permettant de rejeter un risque important soient plus nombreuses avec les IEC, il convient donc de rassurer ces patientes quel que soit le médicament concerné.

En raison du risque fœtal et néonatal majeur au-delà du 1er trimestre, tous ces médicaments sont formellement contre-indiqués au cours des deux derniers trimestres de grossesse. Bien qu'un oligohydramnios même découvert tardivement évolue parfois favorablement à

l'arrêt du traitement et sous surveillance étroite, il est indispensable d'interrompre ce type de médicament dès la découverte de la grossesse.

Malgré des mises en garde répétées, de nouveaux cas de toxicité fœtale sont régulièrement notifiés ou publiés. Afin d'anticiper le risque d'une poursuite « accidentelle » de l'un de ces médicaments après le 1er trimestre, il est donc judicieux de préférer une autre famille d'anti-hypertenseurs chez toute femme en âge de procréer, afin de prévenir l'oubli toujours possible de l'arrêt précoce du traitement après le début d'une grossesse. Si cela n'est pas possible, il est alors indispensable de s'assurer que la patiente a bien compris les risques encourus en cas de grossesse, en insistant sur la nécessité d'interrompre ce traitement le plus rapidement possible après le diagnostic de grossesse. Après réévaluation de l'hypertension, un relais par un autre traitement peut alors être proposé.

Diurétiques (tableau 9.1)

Les diurétiques sont classés en trois catégories : diurétiques de l'anse (furosémide, bumétamide, pirétanide), thiazidiques et apparentés (altizide, bendrofluméthiazide, ciclétanine, hydrochlorothiazide, méthyclothiazide, indapamide) et épargneurs potassiques (amiloride, canrénoate de potassium, spironolactone, triamtérène). Ils exercent une action salidiurétique et des effets anti-hypertenseurs qui entraînent une hypovolémie d'apparition précoce, habituellement transitoire et variable selon le diurétique (importante avec les diurétiques de l'anse, modérée avec les thiazidiques, et relativement minime avec les épargneurs potassiques). Ils sont le plus souvent associés entre eux ou avec d'autres anti-hypertenseurs, ce qui nécessite de vérifier attentivement la composition de chaque spécialité. Au cours de la grossesse, les données d'utilisation concernent surtout le furosémide, l'hydrochlorothiazide et la spironolactone.

Au 1er trimestre

Chez l'animal, le furosémide entraîne des anomalies squelettiques, et les fortes doses de spironolactone un risque de féminisation des organes génitaux en raison de ses propriétés anti-androgéniques. Les diurétiques thiazidiques et apparentés, ainsi que le bumétamide et l'amiloride, ne sont pas tératogènes chez l'animal [2].

Pour le furosémide, la seule étude prospective connue porte sur 350 nouveau-nés exposés au cours du 1er trimestre et ne mentionne pas d'augmentation apparente du risque global de malformation [2]. Ces données rassurantes sont confirmées par une étude cas-témoins qui n'a pas montré d'association entre furosémide et risque malformatif [53]. Les autres données concernent surtout l'hydrochlorothiazide ou ses dérivés et ne relèvent pas d'augmentation du risque malformatif pour un peu plus de 800 femmes exposées au 1er trimestre [2]. Enfin, aucune observation de féminisation d'un fœtus mâle n'a été identifiée avec la spironolactone, mais le faible niveau d'exposition ne permet pas de conclure à l'absence de risque.

Aux 2e et 3e trimestres, et en période prénatale

L'expérience clinique est relativement importante et rassurante, en particulier pour les diurétiques thiazidiques et le furosémide, ce dernier étant plus volontiers utilisé dans l'insuffisance cardiaque congestive et l'œdème pulmonaire [54]. En raison de ses effets sexuels potentiels, la spironolactone n'est pas utilisée en première intention, malgré une expérience clinique rassurante [55]. Les données sont très limitées avec les autres diurétiques et, par prudence, ils ne doivent donc pas être prescrits à la femme enceinte.

Tous les diurétiques traversent le placenta avec, par exemple, des concentrations fœtales de furosémide et d'hydrochlorothiazide comparables aux concentrations maternelles. Ce passage placentaire expose à d'éventuels effets indésirables hydro-électrolytiques ou métaboliques chez le nouveau-né. Ainsi, des anomalies ioniques – à type d'hyponatrémie et d'hypokaliémie pour le furosémide et l'hydrochlorothiazide, d'hyperkaliémie pour la spironolactone et l'amiloride, ou d'hyperglycémie pour le furosémide, l'hydrochlorothiazide et l'indapamide – peuvent être constatées à la naissance, ce qui justifie une surveillance du ionogramme du nouveau-né dans les premiers jours de vie [54]. De façon anecdotique, des cas de thrombopénies ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques.

Dans l'hypertension artérielle chronique, l'utilisation des diurétiques est déconseillée pendant la grossesse en raison de l'hypovolémie induite, même modérée et transitoire, car elle pourrait diminuer la perfusion placentaire et se révéler préjudiciable, notamment en cas de prééclampsie ou d'éclampsie. Cependant les diurétiques gardent une place dans des situations cliniques particulières comme l'insuffisance cardiaque, les œdèmes d'origine hépatique ou cardiaque, qui peuvent justifier leur maintien au cours de la grossesse.

Références

[1] Kron J, Conti JB. Arrhythmias in the pregnant patient : currents concepts in evaluation and management. J Interv Card Electrophysiol 2007 ; 19 : 95–107.

[2] Briggs G, Freeman R, Yaffe S. Drugs in Pregnancy and Lactation. A reference guide to foetal and neonatal risk. 8th ed. Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins ; 2008.

[3] Rotmensch HH, Elkayam U, Frishman W. Antiarrhythmic drug therapy during pregnancy. Ann Intern Med 1983 ; 98 : 487–97.

[4] Ferrero S, Colombo BM, Ragni N. Maternal arrhythmias during pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2004 ; 269 : 244–53.

[5] Tan HL, Lie KI. Treatment of tachyarrythmias during pregnancy and lactation. Eur Heart J 2001 ; 22 : 458–64.

[6] Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE, Martino E. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid fucntion and subsequent neurodevelopment. J Endocrinol Invest 2001 ; 24 : 116–30.

[7] Magee LA, Downar E, Sermer M, Boulton BC, Allen LC, Koren G. Pregnancy outcome after gestational exposure to amiodarone in Canada. Am J Obstet Gynecol 1995 ; 172 : 1307–11.

[8] Magee LA, Nulman I, Rovet JF, Koren G. Neurodevelopment after in utero amiodarone exposure. Neurotoxicol Teratol 1999 ; 21 : 261–5.

[9] Mikovic Z, Karadzov N, Jovanovic I, Milic V, Tomovic B, Egic A, et al. Developmental delay associated with normal thyroid function and long-term amiodarone therapy during fetal and neonatal life. Biomed Pharmacother 2010 ; 64 : 396–8.

[10] Luxford AM, Kellaway GSM. Pharmacokinetics of digoxin in pregnancy. Eur J Clin Pharmacol 1983 ; 25 : 117–21.

[11] Gonzalez AR, Phelps SJ, Cochran EB, et al. Digoxin-like immunoreactive substance in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1987 ; 157 : 660–4.

[12] Trappe HJ. Emergency therapy of maternal and fetal arrhythmias during pregnancy. J Emerg Trauma Shock 2010 ; 3 : 153–9.

[13] Podymow T, August P. Uptade on the use of antihypertensive drugs in pregnancy. Hypertension 2008 ; 51 : 960–9.

[14] Von Dadelszen P, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension : an updated metaregression analysis. J Obstet Gynaecol Can 2002 ; 24 : 941–5.

[15] Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2007 ; (1) CD002252.

[16] Dommisse J, Davey DA, Roos PJ. Prazosin and oxprenolol therapy in pregnancy hypertension. S Afr Med J 1983 ; 64 : 231–3.

[17] Hall DR, Odendall HJ, Steyn DW, Smith M. Nifedipine or prazosin as a second agent to control early severe hypertension in pregnancy : a randomised controlled trial. Br J Obstet Gynaecol 2000 ; 107 : 759–65.

[18] Wacker JR, Wagner BK, Briese V, Schauf B, Heilmann L, Bartz C, et al. Antihypertensive therapy in patients with pre-eclampsia : a prospective randomised multicentre study comparing hydralazine with urapidil. Eur J Obstet Gynecol 2006 ; 127 : 160–5.

[19] Vanhaesebrouck S, Hanssens M. Neonatal transient respiratory depression after maternal urapidil infusion for hypertension. Eur J Pediatr 2009 ; 168 : 221–3.

[20] Henderson-Smart DJ, Horvath JS, Philippard A, Korda A, Child A, Duggin GG, et al. Effect of antihypertensive drugs on neonatal blood pressure. Clin Exp Pharmacol Physiol 1984 ; 11 : 351–4.

[21] Huisjes HJ, Hadders-Algra M, Touwen BC. Is clonidine a behavioural teratogen in the human ? Early Hum Dev 1986 ; 14 : 43–8.

[22] Magee L, Ornstein M, von Dadelszen P. Management of hypertension in pregnancy. Br Med J 1999 ; 318 : 1332–6.

[23] Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CWG. Final report of study on hypertension during pregnancy ; the effects of specific treatment on the growth and development of the children. Lancet 1982 ; 1 (8273) : 647–9.

[24] Magee LA, von Dadelszen P. The management of severe hypertension. Semin Perinatol 2009 ; 33 : 138–42.

[25] Magee LA, Cham C, Watermann EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy : meta-analysis. Br Med J 2003 ; 327 : 955–7.

[26] Vigil-De Gracia P, Lasso M, Ruiz E, Vega-Malek JC, Tem de Mena F, Lopez JC. Severe hypertension in pregnancy : hydralazine or labetalol. A randomized clinical trial. Eur J Obstet Gynecol 2006 ; 128 : 157–62.

[27] Rosa FW, Indanpaan-Heikkila J, Asanti R. Fetal minoxidil exposure. Pediatrics 1987 ; 80 : 120.

[28] Smorlesi C, Caldarella A, Caramelli L, Di Lollo S, Moroni F. Topically applied minoxidil may cause fetal malformation : a case-report. Birth Defects Res 2003 ; 67 : 997–1001.

[29] Schneider H, Proegler M. Placental transfer of beta-adrenergic antagonists studied in an in-vitro perfusion system of human placental tissue. Am J Obstet Gynecol 1988 ; 159 : 42–7.

[30] Lennestal R, Otterblad Olausson P, Källén B. Maternal use of antihypertensive drugs in early pregnancy and delivery outcome, notably the presence of congenital heart defects in the infants. Eur J Clin Pharmacol 2009 ; 65 : 615–25.

[31] Magee L, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2003 ; 3 : CD002863.

[32] Lip G, Beevers M, Churchill D, Shaffer L, Beevers D. Effect of atenolol on birth weight. Am J Cardiol 1997 ; 79 : 1436–8.

[33] Reynolds B, Butters L, Evans J, Adams T, Rubin PC. First year of life after the use of atenolol in pregnancy associated hypertension. Arch Dis Child 1984; 59 : 1061–3.

[34] Cissoko H, Jonville-Béra AP, Swortfiguer D, Giraudeau B, Autret-Leca E. Neonatal outcome after exposure to beta adrenergic blockers late in pregnancy. Arch Pediatr 2005 ; 12 : 543–7.

[35] Fox RE, Marx C, Stark AR. Neonatal effects of maternal nadolol therapy. Am J Obstet Gynecol 1985 ; 152 : 1045–6.

[36] Danielsson BR, Reiland S, Rundqvist E, Danielson M. Digital defects induced by vasodilating agents : relationship to reduction in uteroplacental blood flow. Teratology 1989 ; 40 : 351–8.

[37] Scott WJ, Resnick E, Hummler H, Clozel JP, Burgin H. Cardiovascular alterations in rat fetuses exposed to calcium channel blockers. Reprod Toxicol 1997 ; 11 : 207–14.

[38] Weber-Schoendorfer C, Hannemann D, Meister R, Elefant E, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Arnon J, et al. The safety of calcium channel blockers during pregnancy : a prospective, multicenter, observational study. Reprod Toxicol 2008 ; 26 : 24–30.

[39] Sorensen HT, Czeizel AE, Rockenbauer M, Steffensen FH, Olsen J. The risk of limb deficiencies and other congenital abnormalities in children exposed in utero to calcium channel blockers. Acta Obstet Gynecol Scand 2001 ; 80 : 397–401.

[40] Tranquilli AL, Giannubilo SR. Use and safety of calcium channel blockers in obstetrics. Curr Med Chem 2009 ; 16 : 3330–40.

[41] Van Veen AJ, Pelinck MJ, van Pampus MG, Erwich JJ. Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. Br J Obstet Gynaecol 2005 ; 112 : 509–10.

[42] Philippe HJ, Le Trong A, Pigeau H, Demeure D, Desjars P, Esbelin J, et al. Acute pulmonary edema occurred during tocolytic treatment using nicardipine in a twin pregnancy. Report of three cases. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2009 ; 38 : 89–93.

[43] Khandelwal M, Kumanova M, Gaughan JP, Reece EA. Role of diltiazem in pregnant women with chronic renal disease. J Matern Fetal Neonatal Med 2002 ; 12 : 408–12.

[44] Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. N Engl J Med 2006 ; 354 : 2443–51.

[45] Cournot MP, Vial T, Carlier P, Jonville-Bera AP, Alt M, Elefant E, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors during first trimester of pregnancy : a French prospective collaborative study. Drug Saf 2006 ; 29 : 922.

[46] Karthikeyan VJ, Ferner RE, Baghdadi S, Lane DA, Lip GY, Beevers DG. Are angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers safe in pregnancy : a report of ninety-one pregnancies. J Hypertens 2011 ; 29 : 396–9.

[47] Caton AR, Bell EM, Druschel CM, Werler MM, Lin AE, Browne ML, et al. Antihypertensive medication use during pregnancy and the risk of cardiovascular malformations. Hypertension 2009 ; 54 : 63–70.

[48] Barr M. Teratogen update : angiotensin-converting enzyme inhibitors. Teratology 1994 ; 50 : 399–409.

[49] Quan A. Fetopathy associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. Early Hum Dev 2006 ; 82 : 23–8.

[50] Schaefer C. Angiotensin II receptor antagonists ; further evidence of fetotoxicity but not teratogenicity. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2003 ; 67 : 591–4.

[51] Serreau R, Luton D, Macher MA, Delezoïde AL, Garel C, Jacz-Aigrain E. Developmental toxicity of the angiotensin II type 1 receptor antagonists during human pregnancy a report of 10 cases. Br J Obstet Gynæcol 2005 ; 112 : 710–2.

[52] Roger N, Popovic I, Madelanat P, Mahieu-Caputo D. Toxicité foetale des antagonistes de l'angiotensine II. À propos d'un cas. Gynecol Obstet Fertil 2007 ; 35 : 556–60.

[53] Czeizel AE, Rockenbauer M. A population-based case-control teratological study of furosemide treatment during pregnancy. Clin Invest Drug 1999 ; 18 : 307–15.

[54] Al-Balas M, Bozzo P, Einarson A. Use of diuretics during pregnancy. Can Fam Physician 2009 ; 55 : 44–5.

[55] Groves TD, Corenblum B. Spironolactone therapy during human pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1995 ; 172 : 1655–6.

Tableau 9.1. Utilisation des anti-arythmiques, des antihypertenseurs et des diurétiques chez la femme enceinte

	Utilisation possible (données rassurantes ou bénéfice thérapeutique important)		À éviter par prudence (peu de données mais absence d'éléments inquiétants)	Déconseillé (données insuffisantes ou suspicion d'effets nocifs)	Contre-indiqué
	Première intention	Seconde intention			
Anti-arythmiques					
Classe Ia Classe Ib Classe Ic Autres classe I		Quinidine Lidocaïne Flécaïnide[1]	Disopyramide Flécaïnide Propafénone	Cibenzoline	
Classe II	Voir bêtabloquants				
Classe III		Sotalol		Amiodarone[2] Dronédarone	
Classe IV	Voir inhibiteurs calciques				
Autres anti-arythmiques	Digoxine	Adénosine Adénosine triphosphate			
Anti-hypertenseurs					
Alphabloquants		Après T1 : – prazosine – urapidil	À T1 : – prazosine – urapidil		
Anti-hypertenseurs centraux	Méthyldopa	Clonidine	Rilménidine	Moxonidine	
Anti-hypertenseurs vasodilatateurs		Dihydralazine		Minoxidil	
Bêtabloquants	Labétalol Oxprénolol Propranolol	Métoprolol Pindolol	Acébutolol Bétaxolol Bisoprolol Céliprolol Nadolol Nébivolol Tertatolol Timolol	Aténolol	

Calcium–bloquants (hors indication obstétricale)	Après T1 : – nicardipine – nifédipine – vérapamil	Félodipine[3] À T1[3] : – nifédipine – vérapamil	Amlodipine Diltiazem Isradipine Lacidipine Lercanidipine Manidipine À T1 : nicardipine		
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion			Au cours de T1 : tous		Après T1 : tous
Antagonistes de l'angiotensine II			Au cours de T1 : tous		Après T1 : tous
Inhibiteur de la rénine			Au cours de T1 : aliskiren		Après T1 : aliskiren
Diurétiques					
		Furosémide[4] Hydrochlorothiazide[4]	Furosémide Hydrochlorothiazide	Amiloride Bumétamide Canrénoate Ciclétanine Indapamide Pirétanide Spironolactone Triamtérène	

(1) En cas d'arythmie fœtale.
(2) Sauf en cas d'urgence ou d'échec des autres traitements.
(3) Si un calcium–bloquant doit être poursuivi pendant le 1er trimestre.
(4) En cas d'insuffisance cardiaque ou d'œdèmes d'origine hépatique ou cardiaque.

Dermatologie

CHAPITRE 10

M.-J. Jean-Pastor, A.-P. Jonville-Béra

Anti-acnéiques (tableau 10.1)

La grossesse, du fait des modifications hormonales qu'elle induit, peut entraîner l'apparition ou l'aggravation d'une acné, en particulier au 3e trimestre, en raison de l'augmentation de la sécrétion sébacée.

Anti-acnéiques par voie générale

En cours de grossesse, l'acné nécessite rarement un traitement par voie générale.

Cyclines

Voir chapitre 15.1 : antibiotiques, tétracyclines.

Dans le cadre du traitement de l'acné, les cyclines n'ont pas leur place chez la femme enceinte. Il est en revanche légitime de rassurer une femme ayant poursuivi une cycline en début de grossesse et interrompre rapidement le traitement.

Isotrétinoïne

Ce rétinoïde de synthèse dérivé de la vitamine A est, comme tous les rétinoïdes par voie orale, formellement contre-indiqué pendant la grossesse.

En effet, l'isotrétinoïne par voie orale est un puissant tératogène chez l'homme [1], à l'origine d'avortements spontanés et d'un risque tératogène évalué entre 18 et 37 % selon les études [2, 3]. Le syndrome polymalformatif, identique à celui décrit chez l'animal, comprend [4] : des anomalies du système nerveux central (hydrocéphalie, hypoplasie et agénésie cérébelleuse, microcéphalie…), des anomalies du massif craniofacial (aplasie du pavillon de l'oreille, atrésie ou sténose du conduit auditif externe), une dysmorphie faciale (micrognathie, microphtalmie, fentes palpébrales étroites, hypertélorisme, occiput proéminent, front fuyant, dépression nasale, parfois fente palatine), des anomalies cardiovasculaires (tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux, communication interventriculaire, tronc artériel commun, hypoplasie de l'aorte, artères sous-clavières aberrantes), du thymus (aplasie ou hypoplasie), du squelette et des membres (doigts, vertèbres, agénésie des membres). Le diagnostic échographique peut être tardif et certaines anomalies sévères (cécité, surdité, anomalies des paires crâniennes…) ne sont pas visibles. De plus, des atteintes fonctionnelles à type de retard global du développement, de difficultés d'apprentissage et de déficit de l'attention sont rapportées [5]. À ce jour, aucune dose-seuil n'a été déterminée. De plus, la période critique d'exposition au cours du 1er trimestre n'est pas clairement définie, mais se situerait entre la 2e et la 5e semaine de grossesse. Ces malformations majeures conduisent le plus souvent les femmes concernées à choisir d'interrompre leur grossesse. En prenant en compte une durée d'élimination totale de l'isotrétinoïne et de ses métabolites (10 jours après son arrêt), tout traitement poursuivi au-delà de la date de conception doit donc être considéré à haut risque.

Ainsi, un test de grossesse doit être pratiqué avant toute prescription qui sera soumise à des conditions particulières chez la femme en âge de procréer dans le cadre d'un Programme de prévention des grossesses [6]. Une contraception efficace est impérative avec au minimum une méthode (pilule sans oubli, stérilet, implant, patch) et de préférence deux méthodes complémentaires dont une mécanique (préservatifs par exemple), aucune méthode contraceptive n'étant efficace à 100 %. La contraception doit être débutée 1 mois avant le début du traitement et poursuivie 1 mois après son arrêt. La

prescription à une femme en âge de procréer, qui aura été informée du risque tératogène et l'aura compris, doit se limiter à 30 jours. La poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription subordonnée à chaque fois à la présentation d'un test sérologique de grossesse négatif, qui doit être réalisé dans les 3 jours précédant la prescription. La délivrance d'isotrétinoïne doit avoir lieu dans les 7 jours au maximum suivant sa prescription. Depuis 1996, des enquêtes françaises successives ont montré la persistance de grossesses exposées à l'isotrétinoïne, voire une augmentation (+ 30 %) dans la dernière [7]. Ces grossesses sont presque toujours évitables, car secondaires à un non-respect des conditions de prescription et de délivrance. Depuis 2009 un « carnet–patiente » doit lui être remis, et présenté à chaque consultation et délivrance [6]. Les mentions obligatoires à y reporter sont la date et le résultat du test sérologique de grossesse, ainsi que la méthode de contraception. Si ces conditions ne sont pas respectées, la délivrance ne doit pas avoir lieu. Avant toute prescription chez une femme en âge de procréer, un accord de soins et de contraception doit avoir été lu, compris, signé par la patiente et un exemplaire conservé dans le « carnet–patiente ».

La grossesse est une contre-indication absolue au traitement par isotrétinoïne. La survenue, en dépit des mesures contraceptives, d'une grossesse au cours d'un traitement par isotrétinoïne ou dans le mois qui suit son arrêt comporte un risque très élevé de malformations majeures chez le fœtus. Le traitement doit alors être interrompu et la patiente doit être adressée à un médecin spécialiste ou compétent en tératologie pour évaluation et conseil.

Zinc

Le zinc a une efficacité modérée sur la composante inflammatoire de l'acné. Les données cliniques, encore limitées, ne sont pas en faveur d'un risque tératogène ou fœtotoxique aux posologies utilisées dans l'acné [8]. Si le traitement de l'acné par voie générale ne peut être reporté après l'accouchement, l'utilisation de gluconate de zinc est envisageable après le 1er trimestre en tenant compte des autres apports éventuels de zinc.

Dans l'acrodermatite entéropathique, l'administration de zinc est indispensable et doit être poursuivie pendant la grossesse. Dans l'acné, en raison des données limitées, il est préférable, par mesure de prudence, d'éviter d'utiliser le gluconate de zinc au 1er trimestre. Aux 2e et 3e trimestres, son utilisation est envisageable.

Érythromycine

Voir chapitre 15.1 : antibiotiques, macrolides.

L'utilisation de l'érythromycine peut être envisagée, sa large utilisation au cours de la grossesse n'ayant pas révélé d'effet malformatif ou fœtotoxique.

En cas de poussée inflammatoire d'acné importante et résistante aux traitements locaux, une antibiothérapie générale par érythromycine peut éventuellement être prescrite.

Anti-acnéiques par voie locale

Il s'agit de spécialités contenant un antibactérien (antibiotique, acide azélaïque, peroxyde de benzoyle) ou un dérivé rétinoïde (trétinoïne, adapalène, isotrétinoïne).

Antibactériens

Érythromycine locale

L'utilisation d'érythromycine par voie orale étant possible, la voie locale l'est également et ces antibactériens locaux peuvent donc être utilisés quel que soit le terme de la grossesse.

Clindamycine locale

Voir chapitre 15.1 : antibiotiques, lincosamides.

En raison des données très limitées et de l'existence d'alternatives thérapeutiques dans cette indication, il est préférable de ne pas l'utiliser en cours de grossesse.

Acide azélaïque local

En l'absence de données cliniques, on peut rappeler que cette substance n'est pas tératogène ou fœtotoxique chez l'animal et que son passage

systémique par voie locale est faible, sans modification des concentrations physiologiques d'acide azélaïque endogène ou provenant de l'alimentation [9]. Si par manque de donnée, il est préférable de ne pas l'utiliser pendant la grossesse, il convient de rassurer une patiente exposée quant au risque malformatif.

Peroxyde de benzoyle

Le peroxyde de benzoyle est un antibactérien et accessoirement un kératolytique. Il est métabolisé dans les couches inférieures de la peau en acide benzoïque. Après utilisation de peroxyde de benzoyle par voie locale, 5 % de la quantité passe dans la circulation systémique.

Il n'y a pas de donnée chez l'animal et les données cliniques sont peu nombreuses. Cependant aucun problème inquiétant n'a été déclaré à ce jour. Selon les recommandations, il est préférable de ne pas l'utiliser pendant la grossesse en l'absence de données.

Dérivés rétinoïdes

Adapalène

Chez l'animal, l'adapalène par voie orale est tératogène, avec des malformations proches de celles des autres rétinoïdes. Cet effet tératogène n'a toutefois pas été retrouvé après application locale à des doses 200 fois supérieures aux posologies thérapeutiques humaines. Un seul cas de malformation associant agénésie des globes oculaires et du chiasma optique et absence du corps calleux a été rapporté après application jusqu'à 15 SA [10]. Compte tenu de l'existence d'un passage percutané, même faible, et de l'absence de données cliniques, l'utilisation de l'adapalène est déconseillée pendant la grossesse.

Isotrétinoïne locale

Les études animales par voie cutanée, avec des doses plusieurs fois supérieures à la dose thérapeutique humaine, n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de l'isotrétinoïne. Dans une étude prospective sur les rétinoïdes topiques ayant inclus 132 grossesses dont 41 exposées à l'isotrétinoïne locale au 1er trimestre, l'incidence des avortements spontanés et des malformations n'était pas augmentée [11]. Dans une étude plus récente, l'incidence des malformations n'était pas augmentée pour les 235 grossesses exposées à un rétinoïde topique dont 52 à l'isotrétinoïne, par rapport aux témoins [12]. Si les données disponibles incitent à ne pas utiliser ces préparations pendant la grossesse, elles permettent d'être rassurant en cas d'exposition à dose thérapeutique lors d'une grossesse méconnue.

Trétinoïne locale

La trétinoïne a un effet kératolytique local. Son passage percutané est faible (< 5 %) mais peut atteindre 30 % si la surface traitée est grande ou en cas de lésions excoriées. Chez l'animal, la trétinoïne par voie orale à forte dose induit des malformations osseuses mineures. Quelques observations de malformations faisant évoquer les anomalies associées à l'isotrétinoïne ont été rapportées chez des nouveau-nés exposés à la trétinoïne au 1er trimestre [13–15]. Cependant, trois études portant sur un total de 415 femmes exposées à la trétinoïne locale au 1er trimestre n'ont pas retrouvé d'augmentation du risque de malformation par rapport aux témoins non exposés [16–18]. Les effets tératogènes chez l'animal et les quelques cas rapportés conduisent à déconseiller les préparations locales à base de trétinoïne pendant la grossesse. Cependant, les données disponibles à ce jour permettent d'être rassurant en cas d'exposition à dose thérapeutique lors d'une grossesse méconnue.

Un antibactérien local à base d'érythromycine peut être utilisé quel que soit le terme de la grossesse. Il est préférable de ne pas utiliser les préparations à base de clindamycine, d'acide azélaïque ou de peroxyde de benzoyle pendant la grossesse en l'absence de données. En raison d'un effet tératogène par voie orale, et même si ce risque n'est pas démontré avec la voie locale, les préparations topiques à base d'adapalène, d'isotrétinoïne ou de trétinoïne sont déconseillées pendant la grossesse. Cependant, les données disponibles permettent d'être rassurant en cas de découverte d'une grossesse au cours du traitement.

Antibactériens locaux

(tableau 10.1)

Acide fusidique

Voir chapitre 15.1 : antibiotiques, autres antibiotiques.

Par voie locale, l'acide fusidique est indiqué dans les infections de la peau à staphylocoque ou à streptocoque. Il n'existe pas de données animales et humaines fiables permettant d'évaluer les éventuelles conséquences de ce traitement pendant la grossesse.

Autres antibiotiques locaux : chlortétracycline, mupirocine, sulfadiazine argentique

Les données cliniques restent insuffisantes pour évaluer les conséquences d'une exposition à l'un de ces antibiotiques locaux au 1er trimestre. Cependant, en raison des données animales rassurantes, l'utilisation de mupirocine peut être envisagée si besoin au cours de la grossesse, quel qu'en soit le terme. Même si le passage systémique est probablement faible, l'utilisation de la sulfadiazine pourrait, en théorie, favoriser l'apparition d'un ictère nucléaire en cas de traitement prolongé, étendu ou sur une peau lésée.

Povidone iodée

S'il existe un faible passage systémique de la povidone appliquée sur la peau, celui-ci devient important en cas d'application prolongée sur une peau lésée ou sur une surface étendue. En clinique, il n'existe pas de données pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif de la povidone iodée au 1er trimestre. Après la 12e semaine de grossesse, la thyroïde fœtale commence à fixer l'iode et toute surcharge iodée peut entraîner une hypothyroïdie fœtale, biologique ou clinique [19]. Celle-ci est réversible si l'administration a lieu au cours du 2e trimestre mais, en fin de grossesse, elle peut donner lieu à un goître. Ces cas sont le plus souvent rapportés après application d'antiseptiques iodés sur les muqueuses maternelles au moment de l'accouchement [20]. Seul un cas d'hypothyroïdie a été rapporté chez le nouveau-né d'une mère ayant utilisé la povidone iodée par voie cutanée durant toute la grossesse sur une surface étendue [21]. L'application cutanée de povidone iodée reste donc possible pendant la grossesse, si elle est ponctuelle et sur une zone intacte et peu étendue.

Au cours de la grossesse, l'utilisation de mupirocine peut être envisagée, alors que celle de povidone iodée doit être ponctuelle et sur une zone peu étendue de peau intacte. Le passage systémique de dérivés iodés pouvant entraîner une hypothyroïdie néonatale transitoire, l'utilisation prolongée de povidone iodée est contre-indiquée à partir du 2e trimestre.

Antifongiques locaux (tableau 10.1)

Imidazolés : bifonazole, éconazole, fenticonazole, isoconazole, kétoconazole, miconazole, omoconazole, oriconazole, sertaconazole, sulconazole, tioconazole

Voir chapitre 15.2 : infectiologie, antifungiques systémiques.

Les imidazolés sont les antifongiques locaux utilisés par voie cutanée les mieux évalués au cours de la grossesse. Leur pénétration transdermique est très faible, voire indétectable. Les données les plus nombreuses concernent le miconazole qui n'est pas tératogène chez l'animal et avec lequel aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'a été rapporté en clinique [22]. Compte tenu de l'absorption négligeable du sertaconazole par voie locale et de l'absence d'effet tératogène chez l'animal, il peut éventuellement être utilisé pendant la grossesse. En dehors du sulconazole, non recommandé en raison d'une suspicion d'effet embryotoxique chez l'animal, les autres imidazolés ne sont utilisés qu'en deuxième intention ou s'ils présentent un avantage thérapeutique par rapport aux précédents.

Terbinafine

Voir chapitre 15.2 : infectiologie, antifungiques systémiques.

La terbinafine n'est pas tératogène chez l'animal [22]. Malgré une faible absorption après application cutanée (< 5 % de la dose administrée), son utilisation est à éviter en raison de l'existence d'alternatives et de l'absence de données pertinentes en clinique humaine.

Autres antifongiques locaux : amorolfine, ciclopirox

Ces traitements locaux des onychomycoses peuvent être utilisés quel que soit le terme de la grossesse en raison des faibles quantités des produits appliqués (vernis le plus souvent) et d'un passage systémique négligeable.

Anti-herpétiques locaux : aciclovir (tableau 10.1)

Voir chapitre 15.3 : infectiologie, antiviraux.

L'aciclovir est un antiviral utilisé dans les infections à herpès virus. Une étude ayant identifié 995 grossesses exposées à l'aciclovir topique ne montre pas de conséquences sur le risque de fausse couche spontanée, de malformation, de petit poids de naissance ou de prématurité par rapport à la population non exposée. Il peut donc être utilisé pour le traitement local des infections herpétiques [23].

Antiparasitaires externes

(tableau 10.1)

Traitement de la gale : benzoate de benzyle–sulfiram, esdépalléthrine–butoxyde de pipéronyle

Le passage systémique de ces produits est vraisemblablement faible. Par ailleurs, il n'existe pas de données en faveur d'une augmentation du risque tératogène après leur application. Leur utilisation est possible chez la femme enceinte, quel que soit le terme de la grossesse à raison d'une seule application d'une durée < 12 h, afin de minimiser le passage systémique. En effet, une étude a retrouvé une diminution des tests de performance cognitifs et moteurs chez des enfants de 36 mois, nés de mères exposées quotidiennement au 3e trimestre à des concentrations élevées de butoxyde de pipéronyle dans l'air ambiant [24].

L'Ascabiol® et le Sprégal® peuvent être utilisés quel que soit le terme de la grossesse à raison d'une seule application d'une durée < 12 h. Par ailleurs, les données disponibles avec l'ivermectine *per os* étant rassurantes, elle peut être utilisée pendant la grossesse si nécessaire en seconde intention (voir chapitre 15.2 : infectiologie, anti-parasitaires).

Traitement des pédiculoses : malathion, malathion–pyrèthres, pyrèthres

Les données d'une étude portant sur 7450 femmes enceintes exposées lors de pulvérisations aériennes au malathion au 1er trimestre n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque malformatif [25]. L'utilisation de pyrèthres, en particulier après le 1er trismestre, est possible comme le suggèrent les données rassurantes d'une étude ayant inclus 196 grossesses exposées, dont 130 après le 1er trimestre [26].

En raison de la toxicité potentielle du malathion, l'utilisation des solutions à base de pyréthrine est à préférer pendant la grossesse.

Antiprurigineux par voie locale : diphénhydramine, prométhazine, crotamiton, mélanges terpéniques (tableau 10.1)

Les antiprurigineux locaux sont à base d'anti-histaminiques H1, d'antiparasitaires ou de mélanges de plusieurs principes actifs comprenant toujours des terpènes.

En dehors des anti-histaminiques H1 (voir chapitre 4 : allergologie, anti-histaminiques), il n'y a aucune donnée avec les autres produits. Les anti-histaminiques H1 par voie topique exposent à des effets indésirables (sensibilisation cutanée ou photosensibilisation).

Pour toutes ces raisons, il est préférable de ne pas utiliser ces médicaments pendant la grossesse et de choisir des émollients ou des dermocorticoïdes en quantité et durée raisonnables.

Corticoïdes par voie topique (dermocorticoïdes) (tableau 10.1)

Voir chapitre 7 : anti-inflammatoires, corticoïdes.

Les dermocorticoïdes sont classés selon leur puissance (faible, modérée, forte ou très forte) dont dépendent leurs indications. La pénétration du dermocorticoïde dans la peau dépend de la puissance du dermocorticoïde, de la nature de l'excipient, du lieu et des conditions d'application, et de la nature de la dermatose traitée. Une petite étude cas-témoins a mis en évidence une augmentation du risque de fente faciale après corticothérapie topique au 1er trimestre [27]. Mais cette étude souffrait de biais méthodologiques et les données cliniques sur un grand nombre de grossesses exposées par voie systémique aux corticoïdes n'ont pas mis en évidence d'augmentation du taux global de malformations.

L'utilisation d'un dermocorticoïde peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin, quel qu'en soit le terme, en évitant un traitement prolongé sur une surface étendue.

Kératolytiques par voie orale (tableau 10.1)

Acitrétine

L'acitrétine, métabolite actif de l'étrétinate, est indiquée dans les formes sévères de psoriasis, les dermatoses liées à des troubles sévères de la kératinisation et les formes sévères de lichen plan en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.

L'acitrétine est un rétinoïde dont il partage les effets tératogènes, avec plusieurs cas de syndrome malformatif rapportés après exposition *in utero* [28, 29]. Il n'existe pas d'études ayant estimé l'augmentation du risque tératogène lié à l'acitrétine, mais il est probablement similaire à celui de l'isotrétinoïne. L'acitrétine est donc formellement contre-indiquée pendant la grossesse et chez la femme en âge de procréer sans contraception efficace. De plus, le risque tératogène persiste environ 2 ans après son arrêt. Ceci s'explique par la longue demi-vie d'élimination de l'acitrétine et de son métabolite, mais surtout par sa transformation, en cas de consommation d'alcool, en étrétinate (demi-vie de 168 jours) qui est également tératogène, et par son stockage pendant plusieurs années dans les tissus adipeux avec relargage dans la circulation. Ainsi, chez la femme en âge de procréer, un moyen efficace de contraception est impératif 1 mois avant, pendant toute la durée du traitement et, par mesure de précaution, pendant les 2 ans qui suivent son arrêt. De plus, la consommation d'alcool est formellement déconseillée pendant toute la durée du traitement et pendant les 2 mois qui suivent son arrêt. En cas de découverte d'une grossesse pendant le traitement, ou moins de 2 mois après l'arrêt du traitement, une analyse au cas par cas est envisagée, et un suivi échographique soigneux mis en œuvre dans le cas où la patiente désire poursuivre sa grossesse. En cas de grossesse débutée plus de 2 mois mais moins de 2 ans après l'arrêt du traitement, le risque doit être évalué en fonction de la présence ou non d'étrétinate dans la circulation et de la présence de facteurs de risque (consommation alcoolique, masse graisseuse élevée, fonte graisseuse brutale et récente).

La grossesse est une contre-indication absolue au traitement par acitrétine. La survenue, en dépit des mesures contraceptives, d'une grossesse au cours d'un traitement par acitrétine ou dans les 2 mois qui suivent son arrêt, comporte un risque très élevé de malformations majeures. Le traitement doit alors être interrompu et la patiente adressée à un médecin spécialiste ou compétent en tératologie pour évaluation et conseil. Les risques inhérents à une grossesse débutant moins de 2 ans après l'arrêt doivent faire l'objet d'une évaluation au cas par cas.

Alitrétinoïne

L'alitrétinoïne est un rétinoïde indiqué dans l'eczéma chronique sévère des mains résistant aux dermocorticoïdes puissants. Les études animales

ont mis en évidence un effet tératogène similaire à celui des autres rétinoïdes. Il n'existe pas à ce jour de données cliniques, mais le même risque que les autres rétinoïdes par voie orale est attendu. Ceci justifie une contre-indication pendant la grossesse. Chez la femme en âge de procréer, sa prescription doit respecter les conditions du Programme de prévention de la grossesse (contraception efficace obligatoire, prescription limitée à 30 jours, test de grossesse mensuel…). La survenue, en dépit des mesures contraceptives, d'une grossesse au cours du traitement ou dans le mois qui suit son arrêt, comporte un risque très élevé de malformations majeures chez le fœtus.

La grossesse est une contre-indication absolue au traitement par alitrétinoïne. La survenue, en dépit des mesures contraceptives, d'une grossesse au cours du traitement ou dans le mois qui suit son arrêt, comporte un risque très élevé de malformations majeures. Le traitement doit alors être interrompu et la patiente doit être adressée à un médecin spécialiste ou compétent en tératologie pour évaluation et conseil.

Kératolytiques par voie locale : trétinoïne

Voir chapitre 10 dermatologie, anti-acnéiques.

Psoriasis (tableau 10.1)

Acitrétine

Voir chapitre 10 : dermatologie, kératolytiques.

Immunosuppresseurs

Voir chapitre 24 : système immunitaire et protéines thérapeutiques, immunosuppresseurs.

Méthotrexate

Voir chapitre 8 : cancérologie, antinéoplasiques utilisés dans des pathologies non cancéreuses.

Méthoxsalène

Le méthoxsalène est un photosensibilisant utilisé en association à la puvathérapie ou à la photochimiothérapie dans le traitement de diverses pathologies cutanées sévères. Chez l'animal, il augmente l'incidence des morts fœtales, des anomalies congénitales et des retards de croissance. Les données cliniques totalisent environ 59 grossesses exposées à une photochimiothérapie comprenant du méthoxsalène au moment de la conception ou pendant la grossesse, sans qu'il soit relevé d'anomalie congénitale [30, 31]. Ainsi, l'insuffisance des données justifie d'éviter le traitement par méthoxsalène pendant la grossesse, mais il est possible de rassurer une patiente exposée accidentellement en début de grossesse.

Analogues de la vitamine D : calcipotriol, calcitriol

Ces produits sont des analogues structurels de la vitamine D. Leur absorption percutanée après application répétée est comprise, en fonction des spécialités, entre 0,5 et 10 % de la dose administrée. Les études animales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène avec ces spécialités. Malgré l'absence de données cliniques, leur faible passage systémique et leur structure proche de la vitamine D sont des éléments rassurants. En conséquence, en raison du bénéfice attendu, leur utilisation pendant la grossesse peut être autorisée en seconde intention.

Chlorméthine

La chlorméthine est un cytostatique de la famille des alkylants. En l'absence de données animales, pharmacocinétiques et cliniques fiables permettant d'évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de ce médicament lorsqu'il est administré par voie locale pendant la grossesse, et s'agissant d'un cytostatique, son utilisation est déconseillée pendant la grossesse. Une grossesse débutée pendant le traitement doit faire l'objet d'une évaluation au cas par cas.

Rétinoïdes : tazarotène

Le tazarotène est un rétinoïde. Après une application unique de gel à 0,1 % sous pansement occlusif sur une peau normale, environ 5 % de la dose est absorbée. Chez l'animal, il entraîne des effets tératogènes et embryotoxiques par voie orale,

et des altérations du squelette après application cutanée [32]. Les données cliniques portent sur huit grossesses au cours d'essais cliniques ayant donné naissance à des nouveau-nés sans anomalie. Mais en l'absence d'informations sur la période d'exposition, la dose reçue…, ces données ne permettent pas d'évaluer le risque [33]. Le tazarotène est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer sans contraception. Un test de grossesse doit être réalisé au cours des 2 semaines précédant le début du traitement et les femmes doivent utiliser une contraception pendant le traitement. Si la patiente débute une grossesse alors qu'elle prend ce médicament, le traitement doit être arrêté et la patiente informée des risques potentiels pour le fœtus.

L'acitrétine et le méthotrexate étant tératogènes, il est indispensable que les patientes traitées planifient leur grossesse et respectent les délais préconisés après l'arrêt pour la débuter. Le tazarotène est contre-indiqué chez la femme en âge de procréer sans contraception et l'insuffisance de données justifie d'éviter le traitement par méthoxsalène pendant la grossesse.

La prise en charge du psoriasis chez la femme enceinte doit prendre en compte les bénéfices attendus et les risques pour le fœtus. En cas de lésions localisées, l'utilisation d'un traitement local par corticothérapie et, en seconde intention, par analogue de la vitamine D est possible. En cas de lésions généralisées, la photothérapie, la ciclosporine et la puvathérapie sont les traitements de choix [32, 34].

Rosacée (tableau 10.1)

Doxycycline par voie générale

Voir chapitre 15.1 : antibiotiques, tétracyclines.

Acide azélaïque voie locale

Voir chapitre 10 : dermatologie, anti-acnéiques.

Métronidazole voie locale

Voir chapitre 15.2 : infectiologie, antiparasitaires.

Toxine botulique de type A

(tableau 10.1)

La toxine botulique A est produite par *Clostridium botulinum*. Si, sans doute en raison d'un poids moléculaire élevé, certaines données animales n'indiquent pas de passage placentaire, d'autres ont mis en évidence selon les espèces, des malformations, une diminution du poids fœtal et un retard d'ossification, mais toujours pour des doses élevées. Dans les indications neurologiques, quelques cas isolés et une petite série portant sur 19 grossesses, dont 12 exposées au 1er trimestre, ne montrent pas d'anomalies chez les 17 nouveau-nés [35, 36].

Au total, il n'existe pas de données pertinentes concernant les risques liés à l'utilisation de la toxine botulinique de type A chez la femme enceinte. En conséquence, son utilisation est déconseillée pendant la grossesse, sauf dans les indications où le bénéfice maternel est supérieur aux risques théoriques encourus par le fœtus.

Références

[1] Kalters H. Teratology in the 20th century; environnemental causes of congenital malformations in humans ans how they were established. Neurotoxicol Teratol 2003; 25 : 131–282.

[2] Dai WS, LaBraico JM, Stern RS. Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. J Am Acad Dermatol 1992; 26 : 599–606.

[3] Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, et al. Retinoic acid embryopathy. N Engl J Med 1985; 313 : 837–41.

[4] Guillonneau M, Jacqz-Aigrain E. Les effets tératogènes de la vitamine A et de ses dérivés. Arch Pediatr 1997; 4 : 867–74.

[5] Adams J, Lammer EJ. Neurobehavioral teratology of isotretinoin. Reprod Toxicol 1993; 7 : 175–7.

[6] Isotrétinoïne orale et «carnet-patiente». Renforcement du Programme de prévention des grossesses. Afssaps; 9 mars 2010.

[7] Autret-Leca E, Kreft-Jais C, Elefant E, Cissoko H, Darrouzain F, et al. Isotretinoin exposure during pregnancy : assessment of spontaneous reports in France. Drug Saf 2010; 33 : 659–65.

[8] Dréno B, Blouin E. Acné de la femme enceinte et ses sels de zinc : revue de la littérature. Ann Dermatol Venereol 2008; 135 : 27–33.

[9] Akhavan A, Bershad S. Topical acne drugs : review of clinical properties, systemic exposure and safety. Am J Clin Dermatol 2003 ; 4 : 473–92.

[10] Autret E, Berjot M, Jonville-Béra AP, Aubry MC, Moraine C. Anophthalmia and agenesis of optic chiasma associated with adapalene gel in early pregnancy. Lancet 1997 ; 9074 : 339.

[11] Carlier P, Choulika S, Dally S. Topical retinoids in pregnancy. Cooperative study from January 1992 to April 1997 : 132 cases and 94 with known pregnancy outcome (abstract). Therapie 1998 ; 53 : 180.

[12] Panchaud A, Stahl B, Schaefer C, Berlin M, De Santis M, Vial T, et al. Topical retinoids exposure during the first trimester of pregnancy. In : IXth World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics. 27 juillet–1 août Québec; 2008 (Communication orale).

[13] Camera G, Pregliasco P. Ear malformation in baby born to mother using tretinoïne cream. Lancet 1992 ; 339 : 687.

[14] Lipson A, Collins F, Webster W. Multiple congenital defects associated with maternal use of topical tretinoïne. Lancet 1993 ; 341 : 1352–3.

[15] Rosa F. Holosoprosencephaly with first trimester topical tretinoin. Teratology 1994 ; 49 : 418.

[16] Jick S, Terris B, Jick H. First trimester topical tretinoin and congenital disorders. Lancet 1993 ; 341 : 1181–2.

[17] Shapiro L, Pastuszak A, Curto G, Koren G. Safety of first-trimester exposure to topical tretinoin : prospective cohort study. Lancet 1997 ; 350 : 1143–4.

[18] Loureiro KD, Kao KK, Jones KL, Alvarado S, Chavez C, Dick L, et al. Minor malformations characteristic of the retinoic acid embryopathy and other birth outcomes in children of women exposed to topical tretinoin during early pregnancy. Am J Med Genet A 2005 ; 136A : 117–21.

[19] Bachrach LK, Burrow GN, Gare DJ. Maternal-fetal absorption of povidone-iodine. J Pediatr 1984 ; 104 : 158–9.

[20] Koga Y, Sano H, Kikukawa Y, Ishigouoka T, Kawamura M. Effect on neonatal thyroid function of povidone-iodine used on mothers during perinatal period. J Obstet Gynaecol 1995 ; 21 : 581–5.

[21] Danziger Y, Pertzelan A, Mimouni M. Transient congenital hypothyroidism after topical iodine in pregnancy and lactation. Arch Dis Child 1987 ; 62 : 295–6.

[22] Shepard T, Lemire R. In : Catalog of teratogenic agents n° 2002. 11th éd. The Johns Hopkins University Press ; 2004.

[23] Ratanajamit C, Vinther Skriver M, Jepsen P, Chongsuvivatwong V, Olsen J, Sorensen HT. Adverse pregnancy outcome in women exposed to acyclovir during pregnancy : a population-based observational study. Scand J Infect Dis 2003 ; 35 : 255–9.

[24] Horton MK, Rundle A, Camann DE, Boyd Barr D, Rauh VA, Whyatt RM. Impact of prenatal exposure to piperonyl butoxide and permethrin on 36-month neurodevelopment. Pediatrics 2011 ; 127 : e699–706.

[25] Thomas DC, Petitti DB, Goldhaber M, Swan SH, Rappaport EB, Hertz-Picciotto I. Reproductive outcomes in relation to malathion spraying in the San Francisco Bay Area, 1981–1982. Epidemiology 1992 ; 3 : 32–9.

[26] Mytton OT, Mc Gready R, Lee SJ, Roberts CH, Ashley EA, Carrara VI et al. Safety of benzyl benzoate lotion and permethrin in pregnancy : a restrospective matched cohort study. BJOG 2007 ; 114 : 582–7.

[27] Edwards M, Agho K, Attia J, Diaz P, Hayes T, Illingworth A, et al. Case-control study of cleft lip or palate after maternal use of topical corticosteroids during pregnancy. Am J Med Genet A 2003 ; 120 : 459–63.

[28] Geiger JM, Baudin M, Saurat JH. Teratogenic risk with etretinate and acitretin treatment. Dermatology 1994 ; 189 : 109–16.

[29] Maradit H, Geiger JM. Potential risk of birth defects after acitretin discontinuation. Dermatology 1999 ; 198 : 34.

[30] Gunnarskog JG, Kallen AJ, Lindelof BG, Sigurgeirsson B. Psoralen photochemotherapy (PUVA) and pregnancy. Arch Dermatol 1993 ; 129 : 320–3.

[31] Garbis H, Elefant E, Bertolotti E, Robert E, Serafini MA, Prapas N. Pregnancy outcome after periconceptional and first trimester exposure to methoxsalen photochemotherapy. Arch Dermatol 1995 ; 131 : 492–3.

[32] Lam J, Polifka JE, Dohil MA. Safety of dermatologic drugs used in pregnant patients with psoriasis and other inflammatory skin diseases. J Am Acad Dermatol 2008 ; 59 : 295–315.

[33] Menter A. Pharmacokinetics and safety of tazarotene. J Am Acad Dermatol 2000 ; 43 : S31–5.

[34] Tauscher AE, Fleischer Jr AB, Phelps KC, Feldman SR. Psoriasis and pregnancy. J Cutan Med Surg 2002 ; 6 : 561–70.

[35] Newman WJ, Davis TL, Padaliya BB, Covington CD, Gill CE, Abramovitch AI, et al. Botulinum toxin type A therapy during pregnancy. Mov Disord 2004 ; 19 : 1384–5.

[36] Morgan JC, Iyer SS, Moser ET, Singer C, Sethi KD. Botulinum toxin A during pregnancy : a survey of treating physicians. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 ; 77 : 117–9.

Tableau 10.1. Utilisation des médicaments à visée dermatologique chez la femme enceinte

	Utilisation possible (données rassurantes ou bénéfice thérapeutique important)		À éviter par prudence (peu de données mais absence d'éléments inquiétants)	Déconseillé (données insuffisantes ou suspicion d'effets nocifs)	Contre-indiqué
	Première intention	Seconde intention			
Anti-acnéiques					
Anti-acnéiques par voie générale	Érythromycine	Après T1 : zinc	À T1 : – zinc – cyclines		Isotrétinoïne À T2 et T3 : cyclines
Anti-acnéiques par voie locale	Érythromycine		Acide azélaïque Clindamycine Peroxyde de benzoyle	Adapalène Isotrétinoïne Trétinoïne	
Anti-infectieux locaux					
Antibactériens locaux	Si traitement court : povidone iodée	Mupirocine	Acide fusidique Chlortétracycline Sulfadiazine argentique		À T2 et T3 si prolongé : povidone iodée
Antifongiques locaux		Miconazole Amorolfine Ciclopirox	Kétoconazole Éconazole *2e intention :* – bifonazole – fenticonazole – isoconazole – omoconazole – oriconazole – sertaconazole – terbinafine – tioconazole	Sulconazole	
Anti-herpétiques locaux		Aciclovir			
Antiparasitaires externes					
Gale	Ascabiol® Sprégal®	Ivermectine			
Pédiculose	Item antipoux® Para spécial poux® Spraypax®	Paraplus® Prioderm®			

Antiprurigineux locaux					
			Borostyrol® Butix® Eurax® Phénergan® Synthol®		
Dermocorticoïdes					
	Bétaméthasone Clobétasol Hydrocortisone Désonide Diflucortolone				
Kératolytiques					
Kératolytiques par voie orale					Acitrétine Alitrétinoïne
Kératolytiques par voie locale				Trétinoïne	
Psoriasis					
Psoriasis	Dermocorticoïdes	Calcipotriol Calcitriol Tacalcitol Ciclosporine	Méthoxsalène	Chlorméthine	Acitrétine Méthotrexate Tazarotène
Divers					
Rosacée	Métronidazole		Acide azélaïque À T1 : doxycycline		À T2 et T3 : doxycycline
Toxine botulique			Toxine botulique A		

Endocrinologie

Chapitre 11

A. Spreux, N. Bernard, T. Vial

Hormones de croissance : mécasermine, somatropine

(tableau 11.1)

La mécasermine et la somatropine sont utilisées dans le retard de croissance, le traitement substitutif des adultes porteurs d'un déficit somatotrope sévère et pour restaurer la fertilité lors d'un déficit acquis en hormone de croissance. Ces substances ne sont pas tératogènes chez l'animal. Quelques cas isolés font état de leur poursuite jusqu'au diagnostic de la grossesse, voire jusqu'au début du 3e trimestre dans 12 cas, sans qu'il soit mentionné de conséquences néfastes pour le nouveau-né [1]. Lors d'une grossesse normale, le taux d'hormone de croissance diminue fortement après 22 SA, celle-ci étant remplacée presque entièrement par l'hormone de croissance placentaire vers la 30e SA. En conséquence, en cas de carence en hormone de croissance, une substitution ne devrait pas être nécessaire pendant le 3e trimestre.

Antagonistes ou inhibiteurs de l'hormone de croissance : lanréotide, octréotide, pegvisomant (tableau 11.1)

Le lanréotide et l'octréotide sont des analogues de la somatostatine utilisés pour traiter les symptômes de certaines tumeurs endocrines. Ils ne sont pas tératogènes chez l'animal et le passage placentaire de l'octréotide a été démontré [2]. Dans plusieurs publications totalisant un peu plus de 30 patientes suivies pour acromégalie, la poursuite de l'octréotide jusqu'au diagnostic de la grossesse, puis parfois pendant toute la grossesse, a été sans conséquence notable pour les nouveau-nés, sans malformation majeure rapportée [3, 4]. Un RCIU ou une hypotrophie néonatale ont été parfois observés, mais le développement ultérieur de ces enfants était normal [5]. Ces premières données devraient permettre de rassurer une patiente exposée en début de grossesse.

Le pegvisomant est un antagoniste des récepteurs de l'hormone de croissance indiqué dans l'acromégalie. Son utilisation continue pendant la grossesse n'a été décrite que dans un seul cas, avec naissance d'un enfant normal et sans trouble du développement à 6 mois. Le dosage de pegvisomant au sang du cordon suggérait un passage placentaire minimal ou absent [6].

Hormones antidiurétiques : desmopressine (tableau 11.1)

La desmopressine est un analogue de synthèse de l'hormone antidiurétique (vasopressine) indiquée dans le diabète insipide, la nycturie avec polyurie nocturne, et dans l'hémophilie A bénigne ou la maladie de von Willebrand car elle favorise le relargage des facteurs de la coagulation. Un diabète insipide peut survenir ou s'aggraver au cours de la grossesse, surtout les formes partielles. En raison d'une production placentaire de vasopressinase qui dégrade la vasopressine, mais pas la desmopressine, ceci peut justifier son utilisation dans certains cas.

La desmopressine n'est pas tératogène chez l'animal et son passage placentaire semble faible chez l'homme [7]. Toutes utilisations confondues, l'expérience est limitée à une centaine d'expositions au 1er ou au début du 2e trimestre, dont environ la moitié pendant toute la grossesse, sans qu'il soit mentionné d'anomalies attribuables à ce traitement

chez le nouveau-né [8, 9]. De même, son utilisation à titre systématique et à plus forte dose en fin de grossesse pour la prévention des risques hémorragiques ne s'est accompagnée d'aucune conséquence néonatale chez les nouveau-nés évaluables (environ 150) [9].

La desmopressine peut être utilisée pendant la grossesse en cas d'indication majeure, sous réserve d'une surveillance maternelle clinique et biologique stricte (poids, diurèse, natrémie) et du respect des consignes de restriction hydrique. En cas de diabète insipide partiel, les besoins en desmopressine peuvent être majorés pendant la grossesse.

Inhibiteur de la parathormone : cinacalcet (tableau 11.1)

Le cinacalcet diminue le taux de PTH et donc la calcémie. Il est indiqué dans le traitement de l'hyperparathyroïdie primaire ou secondaire. Au cours de la grossesse, l'hypercalcémie tend à être plus modérée mais des complications obstétricales (FCS, hyperémèse gravidique, prématurité, pré-éclampsie) et néonatales (convulsions par hypocalcémie) sont possibles. Ce médicament n'est pas tératogène chez l'animal et la seule expérience clinique repose sur son utilisation avec succès en fin de grossesse chez une patiente [10].

Inhibiteurs de la prolactine : bromocriptine, cabergoline, lisuride, quinagolide (tableau 11.1)

Ils sont indiqués dans les hyperprolactinémies (idiopathiques ou dues à un adénome hypophysaire), dans l'inhibition de la lactation (bromocriptine, lisuride) et la maladie de Parkinson (bromocriptine). Avec la bromocriptine, la cabergoline et le lisuride, dérivés de l'ergot de seigle, des accidents vasculaires sont possibles. Aucun n'est tératogène chez l'animal.

Au cours de la grossesse, l'hyperprolactinémie due à un microadénome hypophysaire est sans conséquence pour la mère et le fœtus. Cependant, la taille de la tumeur peut augmenter et entraîner une compression, qui est fréquente (30 % des cas) s'il s'agit d'un macroadénome et plus rare (< 5 %) en cas de microadénome.

Bromocriptine

Des données portant sur 2587 patientes qui avaient le plus souvent arrêté la bromocriptine lors du diagnostic de grossesse (soit avant 10 SA) indiquent un taux de malformations, de FCS et de grossesses multiples conforme aux taux attendus, sans organe cible particulier identifié parmi les nouveau-nés malformés [11]. La durée moyenne d'exposition à la bromocriptine était identique que les nouveau-nés aient ou non une malformation. De plus, sur environ 150 nouveau-nés exposés au-delà du 1er trimestre et parfois jusqu'à l'accouchement, aucune conséquence n'a été signalée [12, 13]. Enfin, le suivi de 546 enfants âgés de 4 à 108 mois, dont 105 exposés pendant toute la grossesse, retrouve une croissance normale [11].

Cabergoline

Elle est réputée plus efficace et mieux tolérée que la bromocriptine dans la prise en charge des hyperprolactinémies, et sa longue demi-vie permet une administration hebdomadaire. Quatre études totalisant environ 500 grossesses exposées à la cabergoline, généralement au cours des deux premiers mois, ne montrent pas d'augmentation du risque tératogène [14–17]. En revanche, peu de cas d'exposition au-delà du 1er trimestre sont mentionnés, mais aucune conséquence fœtale ou néonatale particulière n'a été signalée à ce jour [16, 17]. Il n'a pas non plus été retrouvé de retentissement à distance chez des enfants exposés *in utero*, mais ceux-ci n'avaient le plus souvent été exposés qu'en début de grossesse [15, 17].

Lisuride

Le lisuride n'est pas tératogène chez l'animal mais aucune donnée clinique n'est disponible.

Quinagolide

Chez 176 patientes pour lesquelles le quinagolide a été poursuivi pendant une durée médiane de 37 jours après le début de la grossesse, sept cas de

malformations non chromosomiques ont été rapportés, suggérant un risque proche de celui de la population générale [18]. Par ailleurs, une étude randomisée ayant évalué l'intérêt du quinagolide pendant 17 à 19 jours en post-implantation en prévention du syndrome d'hyperstimulation ovarienne après fécondation *in vitro* mentionne cinq cas de malformations non chromosomiques chez 85 nouveau-nés [19]. Dans ces deux études, la diversité des anomalies rapportées et l'absence de tableau malformatif particulier plaident contre un effet tératogène spécifique de ce médicament. Enfin, aucune anomalie n'a été constatée chez quatre nouveau-nés exposés de façon prolongée [20].

En cas d'adénome hypophysaire, et si le traitement ne peut être interrompu ou doit être repris au cours de la grossesse, la bromocriptine et, éventuellement, la cabergoline peuvent être utilisées en raison du large recul dont elles bénéficient. En cas de facteur de risque vasculaire, le quinagolide est un recours possible. Dans tous les cas, ces patientes doivent être suivies étroitement, surtout en cas de macroadénome, afin de reprendre rapidement le traitement en cas de signe d'évolution clinique ou d'expansion tumorale à l'imagerie.

Dans le cas exceptionnel d'une maladie de Parkinson, la bromocriptine peut être poursuivie.

Médicaments de l'axe hypophysogonadique (tableau 11.1)

Anti-androgènes : cyprotérone

Ce progestatif de synthèse est utilisé en association avec l'étinylestradiol à faible dose pour le traitement de l'acné ou à forte dose pour l'hirsutisme majeur. Le risque de féminisation d'un fœtus mâle, attendu en raison des propriétés anti-androgéniques de la cyprotérone, a été confirmé chez l'animal. De fortes doses ont aussi été associées à des fentes palatines et des anomalies urinaires ou pulmonaires chez la souris. Si l'on ne peut exclure ce risque en clinique, les données sont actuellement rassurantes, sans identification de cas de féminisation chez des nouveau-nés de sexe masculin, mais ceci ne repose que sur une quarantaine de patientes ayant poursuivi la cyprotérone au début ou au cours de la différenciation sexuelle (8 SA), le plus souvent à de faibles doses, et sans suivi à distance de la naissance [21– 23]. L' expérience du Centre de référence sur les agents tératogènes repose sur un nombre plus important d'enfants (environ 50 enfants exposés à une forte dose et plus de 100 à une faible dose) et confirme ces données actuellement rassurantes (www.lecrat.org).

Si une grossesse est découverte pendant le traitement par cyprotérone, il doit être immédiatement interrompu. En cas de poursuite accidentelle à l'approche ou pendant la période de différenciation sexuelle (8 SA), le risque semble faible pour un fœtus de sexe masculin, surtout si une faible dose a été utilisée. Cependant, une échographie orientée sur les organes génitaux externes des fœtus masculins est nécessaire.

Gonadotrophines et analogues de la GnRH

Voir chapitre 13 : gynécologie, stérilité.

Médicaments de l'axe hypophysosurrénalien

(tableau 11.1)

Anticortisoliques : métyrapone

La métyrapone est un inhibiteur réversible de la synthèse du cortisol utilisé à titre diagnostic ou thérapeutique dans le syndrome de Cushing. Sur la base de quelques patientes traitées au cours du 2e ou du 3e trimestre, il a été proposé par certains auteurs comme traitement médical possible dans l'attente d'une chirurgie, car le syndrome de Cushing non contrôlé s'accompagne de fréquentes complications maternofœtales [24]. Une insuffisance surrénalienne transitoire est toutefois possible chez le nouveau-né [25].

Hormones glucocorticoïdes

Voir chapitre 7 : anti-inflammatoires, corticoïdes.

Hormones minéralocorticoïdes : désoxycortone, fludrocortisone

Elles sont utilisées, associées à un glucocorticoïde, dans le traitement substitutif de l'insuffisance surrénale. Il n'existe pas de données publiées faisant état de suivis de grossesses exposées aux minéralocorticoïdes. Cependant, s'agissant d'hormones naturelles il n'y a pas d'arguments en faveur d'un effet délétère pour le fœtus. De plus, leur poursuite pendant la grossesse est indispensable à la mère. Les posologies habituelles d'hydrocortisone et de fludrocortisone sont maintenues pendant la grossesse, mais une surveillance particulière est nécessaire afin d'éviter tout surdosage ou sous-dosage. En fin de grossesse, une diminution des doses peut être nécessaire en cas d'hypertension, d'œdèmes ou de tachycardie, et la fludrocortisone doit être interrompue en cas de toxémie gravidique. Lors de l'accouchement, une prise en charge spécifique avec, en particulier, une augmentation des doses est indispensable en raison du risque d'insuffisance surrénale aiguë [26]. Une surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique (ionogramme) du nouveau-né est préconisée.

Médicaments de l'axe hypophysothyroïdien

(tableau 11.1)

Antithyroïdiens

Les antithyroïdiens de synthèse sont utilisés dans la maladie de Basedow qui touche avec prédilection la femme jeune et affecte 0,1 à 0,4 % des femmes enceintes. Les conséquences d'une hyperthyroïdie non traitée ou mal équilibrée sont préjudiciables pour la mère (FCS, crise aiguë thyrotoxique, insuffisance cardiaque, pré-éclampsie…) et le fœtus (mort *in utero*, prématurité, hypotrophie, tachycardie, anasarque, goître, hyper- ou hypothyroïdie…)

Dérivés imidazolés soufrés : carbimazole, méthimazole ou thiamazole

Le carbimazole est rapidement métabolisé en méthimazole, métabolite actif qui traverse le placenta [27].

Au 1er trimestre

Sur la base d'une cinquantaine de cas isolés, un tableau malformatif spécifique a été attribué au carbimazole, même à faible dose [28–30]. Celui-ci comprend un aplasia cutis congénital (agénésie partielle du cuir chevelu rarement associé à un déficit osseux sous-jacent), une atrésie des choanes pouvant toucher les choanes osseux et/ou membraneux (parfois bilatérale et responsable de détresse respiratoire néonatale) et une dysmorphie faciale. Les formes unilatérales d'atrésie des choanes, les plus fréquentes, doivent faire l'objet d'une recherche systématique à la naissance car elles peuvent passer inaperçues. Les autres malformations rapportées sont des anomalies de fermeture de la paroi abdominale antérieure (omphalocèle ou laparoschisis), une atrésie de l'œsophage, une fistule trachéo-œsophagienne, des anomalies mamelonnaires (absence, hypoplasie ou mamelon surnuméraire), un colobome de la rétine ou de l'iris, et des malformations cardiaques ou de l'aorte. Ces malformations s'intègrent parfois dans un syndrome polymalformatif évocateur associant atrésie des choanes et/ou atrésie œsophagienne, syndrome dysmorphique et retard de développement [29, 30]. En raison de la diversité des malformations, il n'est pas possible de définir une période à risque qui semble couvrir les deux premiers mois de grossesse.

Le rôle propre de l'hyperthyroïdie maternelle a aussi été évoqué, car certaines de ces anomalies ont parfois été observées en cas d'hyperthyroïdie maternelle non traitée [31–33]. Cependant, la grande rareté de certaines malformations et le fait que de nombreux cas aient été observés chez des patientes euthyroïdiennes sont en faveur du rôle du carbimazole [28]. De plus, des études cas-témoins ont récemment confirmé une association forte entre une exposition au carbimazole et le risque d'atrésie des choanes ou d'omphalocèle [31, 34]. L'incidence de ces anomalies n'est pas déterminée à ce jour et le risque individuel demeure faible. Ainsi, trois études (une prospective et deux cohortes rétrospectives) ne retrouvent pas d'augmentation de l'incidence globale des malformations majeures chez 483 nouveau-nés exposés au 1ertrimestre [32, 35, 36], mais un cas d'atrésie des choanes et un cas d'atrésie œsophagienne ont été retrouvés parmi les 204 nouveau-nés de l'étude prospective [35].

Aux 2e et 3e trimestres, et en période prénatale

La thyroïde fœtale commençant à fixer l'iode à partir de 14 SA, la survenue d'un goître fœtal doit être surveillée lors des échographies obstétricales. Une atteinte thyroïdienne fonctionnelle et transitoire à type d'hypothyroïdie et de goître est aussi possible chez le nouveau-né et doit être recherchée systématiquement [29]. Une meilleure prise en charge maternelle fondée sur un suivi biologique régulier a permis de prévenir la survenue de goître volumineux, jadis responsable de détresse respiratoire par compression trachéale, ou d'hypothyroïdie sévère. Enfin, le suivi à distance d'enfants ou d'adolescents exposés pendant toute ou partie de la grossesse n'a pas montré d'anomalies de développement physique ou mental [29, 37].

Thiouraciles : benzylthiouracile, propylthiouracile

Le propylthiouracile (PTU) est un inhibiteur de la synthèse des hormones thyroïdiennes et de la transformation périphérique de la lévothyroxine (T4) en liothyronine (T3). Contrairement à certaines idées reçues, il traverse le placenta en proportion équivalente au carbimazole [27].

Des études anciennes portant souvent sur de petits effectifs ont conclu à l'absence probable de risque malformatif avec le PTU [29]. Une cohorte rétrospective ancienne n'avait pas montré d'augmentation du risque de malformation chez 99 nouveau-nés [36], ce qui a été confirmé plus récemment dans une étude prospective chez 80 fœtus ou nouveau-nés exposés pendant la période d'organogenèse [38].

Comme pour le carbimazole, la poursuite du PTU jusqu'en fin de grossesse peut s'accompagner d'une dysthyroïdie fœtale ou néonatale associée ou non à un goître. Dans une étude ayant examiné la fonction thyroïdienne des fœtus et nouveau-nés exposés après le début de la fonctionnalisation de la thyroïde, l'incidence globale des hypothyroïdies était de 9,5 % chez les fœtus et nouveau-nés, dont un peu plus de la moitié étaient accompagnées d'un goître [38]. Ces anomalies étaient réversibles *in utero* après modification de la dose de PTU, ou après la naissance, spontanément ou avec de la thyroxine. Une autre étude indique que le risque d'anomalie thyroïdienne néonatale n'est pas différent selon que la mère soit traitée par PTU ou méthimazole [39]. Enfin, les rares études ayant examiné le développement physique et intellectuel ultérieur des enfants exposés ne retrouvent pas d'anomalies notables [29, 37].

En cas de désir de grossesse et au 1er trimestre, le PTU offre le meilleur profil de sécurité et une efficacité comparable au carbimazole ou au thiamazole. Aucune information n'est disponible pour le benzylthiouracile.

Chez une femme traitée par carbimazole ou thiamazole, si le diagnostic de grossesse est posé suffisamment tôt, il est souhaitable de les substituer par le PTU. Si la grossesse est découverte tardivement, malgré un effet tératogène probable, le risque individuel est faible, et probablement proche de celui attendu dans la population générale. Ceci justifie de rassurer la patiente en proposant une échographie morphologique fœtale soigneuse. En cas d'inefficacité ou d'effet indésirable lié au PTU, la reprise du carbimazole ou du méthimazole reste possible, de préférence après le 1er trimestre.

Dans tous les cas, il est nécessaire d'adapter la posologie de l'antithyroïdien de synthèse pour obtenir un dosage de T4L maternel à la limite supérieure de la normale afin de maintenir une légère hyperthyroïdie maternelle et de protéger l'enfant du risque d'hypothyroïdie. Des échographies fœtales régulières à la recherche d'un goître et un bilan thyroïdien néonatal devront compléter cette surveillance.

Enfin, l'association d'hormones thyroïdiennes aux antithyroïdiens de synthèse doit être impérativement évitée car ceci conduit à administrer de plus fortes doses d'antithyroïdien de synthèse dont le passage placentaire important n'est pas compensé par le plus faible passage de lévothyroxine ou de liothyronine, ce qui peut être source d'hypothyroïdie fœtale.

Hormones thyroïdiennes : lévothyroxine, lévothyroxine–liothyronine

La lévothyroxine (T4) et la liothyronine (T3), hormones naturelles, sont également produites par le fœtus à partir de la 14e SA. Lorsque les taux

plasmatiques maternels ne dépassent pas les valeurs physiologiques, la T4 et la T3 traversent très peu le placenta, mais de petites quantités peuvent être retrouvées chez l'embryon et le fœtus pendant toute la gestation.

L'hypothyroïdie maternelle augmente le risque de complications obstétricales (FCS, hypertension et pré-éclampsie, hématome rétroplacentaire, prématurité) et favorise les troubles de développement intellectuel et moteur des enfants (diminution du QI, troubles de l'attention et du langage). Les études ayant évalué les effets de la lévothyroxine sur le risque de malformation congénitale sont rassurantes, et les rares cas de malformations rapportés concernaient des patientes co-exposées à un antithyroïdien [40]. Une large étude prospective montre un faible taux de complications obstétricales chez les mères traitées par rapport à la population de référence, et très peu de complications parmi les quelques 10 000 nouveau-nés exposés *in utero*, avec cependant un taux d'hyperthyroïdie néonatale plus élevé qu'attendu et un taux de malformations augmenté de façon marginale, ceci pouvant traduire un mauvais équilibre du traitement maternel [41]. Les données sont beaucoup moins nombreuses avec la liothyronine, mais rien ne permet de suggérer que le risque soit différent. Les besoins en lévothyroxine augmentent dès la 7e SA pour atteindre un plateau au milieu de la grossesse ce qui nécessite d'augmenter la posologie de 30 à 50 % en moyenne [42]. Un dosage régulier de TSH, T4 libre et/ou T3 libre est nécessaire, une adaptation posologique étant indispensable, même en l'absence de signes évocateurs d'hypothyroïdie.

Pendant la grossesse, l'hypothyroïdie impose une surveillance stricte, en particulier un contrôle plus fréquent de la fonction thyroïdienne afin de maintenir l'euthyroïdie maternelle. Le traitement substitutif par lévothyroxine doit être maintenu pendant toute la grossesse, une adaptation rapide des doses après le début de la grossesse étant souvent nécessaire en raison d'une augmentation des besoins. Un contrôle de la fonction thyroïdienne du nouveau-né devra être réalisé. La liothyronine est peu utilisée en raison de sa courte durée d'action.

Références

[1] Sakai S, Wakasugi T, Yagi K, Ohnishi A, Ito N, Takeda Y, et al. Successful pregnancy and delivery in a patient with adult GH deficiency : role of GH replacement therapy. Endocr J 2011 ; 58 : 65–8.

[2] Caron P, Gerbeau C, Pradayrol L. Maternal-fetal transfer of octreotide. N Engl J Med 1995 ; 333 : 601–2.

[3] Caron P, Broussaud S, Bertherat J, Borson-Chazot F, Brue T, Cortet-Rudelli C, et al. Acromegaly and pregnancy : a retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women. J Clin Endocrinol Metab 2010 ; 95 : 4680–7.

[4] Maffei P, Tamagno G, Nardelli GB, Videau C, Menegazzo C, et al. Effects of octreotide exposure during pregnancy in acromegaly. Clin Endocrinol *(Oxf)* 2010 ; 72 : 668–77.

[5] Fassnacht M, Capeller B, Arlt W, Steck T, Allolio B. Octreotide LAR treatment throughout pregnancy in an acromegalic woman. Clin Endocrinol (Oxf) 2001 ; 55 : 411–5.

[6] Brian SR, Bidlingmaier M, Wajnrajch MP, Weinzimer SA, Inzucchi SE. Treatment of acromegaly with pegvisomant during pregnancy : maternal and fetal effects. J Clin Endocrinol Metab 2007 ; 92 : 3374–7.

[7] Ray JG, Boskovic R, Knie B, Hard M, Portnoi G, Koren G. In vitro analysis of human transplacental transport of desmopressin. Clin Biochem 2004 ; 37 : 10–3.

[8] Ray JG. DDAVP use during pregnancy : an analysis of its safety for mother and child. Obstet Gynecol Surv 1998 ; 53 : 450–5.

[9] Trigg DE, Stergiotou I, Peitsidis P, Kadir RA. The use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy - a systematic review. Haemophilia May 30 2011 ; [Epub ahead of print].

[10] Horjus C, Groot I, Telting D, van Setten P, van Sorge A, Kovacs CS, et al. Cinacalcet for hyperparathyroidism in pregnancy and puerperium. J Pediatr Endocrinol Metab 2009 ; 22 : 741–9.

[11] Krupp P, Monka C. Bromocriptine in pregnancy : safety aspects. Klin Wochenschr 1987 ; 65 : 823–7.

[12] Weil C. The safety of bromocriptine in hyperprolactinaemic female infertility : a literature review. Curr Med Res Opin 1986 ; 10 : 172–95.

[13] Raymond JP, Goldstein E, Konopka P, Leleu MF, Merceron RE, Loria Y. Follow-up of children born of bromocriptine-treated mothers. Horm Res 1985 ; 22 : 239–46.

[14] Colao A, Abs R, Barcena DG, Chanson P, Paulus W, Kleinberg DL. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment : extended results from a 12-year observational study. Clin Endocrinol 2008 ; 68 : 66–71.

[15] Lebbe M, Hubinont C, Bernard P, Maiter D. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women. Clin Endocrinol 2010 ; 73 : 236–42.

[16] Ricci E, Parazzini F, Motta T, Ferrari CI, Colao A, Clavenna A, et al. Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. Reprod Toxicol 2002 ; 16 : 791–3.

[17] Stalldecker G, Mallea-Gil MS, Guitelman M, Alfieri A, Ballarino MC, Boero L, et al. Effects of cabergoline on pregnancy and embryo-fetal development : retrospective study on 103 pregnancies and a review of the literature. Pituitary 2010 ; 13 : 345–50.

[18] Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. Drug Saf 1996 ; 14 : 228–38.

[19] Busso C, Fernandez-Sanchez M, García-Velasco JA, Landeras J, Ballesteros A, Munoz E, et al. The non-ergot derived dopamine agonist quinagolide in prevention of early ovarian hyperstimulation syndrome in IVF patients : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Hum Reprod 2010 ; 25 : 995–1004.

[20] Morange I, Barlier A, Pellegrini I, Brue T, Enjalbert A, Jaquet P. Prolactinomas resistant to bromocriptine : long-term efficacy of quinagolide and outcome of pregnancy. Eur J Endocrinol 1996 ; 135 : 413–20.

[21] Rodriguez Pinilla E, Weber-Schöndorfer C. Hormones. In : Schaefer C, Peters P, Miller RK, editors. Drugs during pregnancy and lactation. Treatment option and risk assessment. 2nd ed. Amsterdam : Elsevier BV ; 2007. 409 p.

[22] Le Marec B, Journel H, Pape D, Allain H, Goedert F. Faut-il interrompre la grossesse des fœtus mâles pour traitement intempestif par l'acétate de cyprotérone ? J Genet Hum 1987 ; 35 : 75.

[23] Flangakis-Barbe S, Peyrière H, Roch I, Navarre-Belhassen C, Hillaire-Buys D, Blayac JP. Report of two cases of exposure to high dose antiandrogen during pregnancy : a successful outcome. Thérapie 1998 ; 53 : 179.

[24] Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, Nieman LK. Cushing's syndrome during pregnancy : personal experience and review of the literature. J Clin Endocrinol Metab 2005 ; 90 : 3077–83.

[25] Wallace C, Toth EL, Lewanczuk RZ, Siminoski K. Pregnancy-induced Cushing's syndrome in multiple pregnancies. J Clin Endocrinol Metab 1996 ; 81 : 15–21.

[26] Bertherat J, Billaud B, Guilhaume B. Pathologie de l'axe corticotrope et grossese. Ann Endocrinol 2002 ; 63 : 452–6.

[27] Clark SM, Saade GR, Snodgrass WR, Hankins GD. Pharmacokinetic and pharmacotherapy of thionamides in pregnancy. Ther Drug Monit 2006 ; 28 : 477–3.

[28] Bowman P, Osborne NJ, Sturley R, Vaidya B. Carbimazole embryopathy : implications for the choice of antithyroid drugs in pregnancy. Q J Med Jan 21 2011 ; [Epub ahead of print].

[29] Diav-Citrin O, Omoy A. Teratogen update : antithyroïd drugs – Methimazole, carbimazole and propylthiouracil. Teratology 2002 ; 65 : 38–44.

[30] Köenig D, Spreux A, Hiéronimus S, Chichmanian RM, Bastiani F, Fénichel P, et al. Birth defects observed with maternal carbimazole treatment : six cases reported to Nice's Pharmacovigilance Center. Ann Endocrinol 2010 ; 71 : 535–42.

[31] Barbero P, Valdez R, Rodriguez H, Tiscornia C, Mansilla E, Allons A, et al. Choanal atresia associated with maternal hyperthyroïdism treated with methimazole : a case control study. Am J Med Genet A 2008 ; 146A : 2390–95.

[32] Momotani M, Kunihiko I, Hamada N, Ban Y, Nishikawa Y, Mimura T. Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the offspring. Clin Endocrinol 1984 ; 20 : 695–700.

[33] Seoud M, Nassar A, Usta L, Mansour M, Salti I, Younes K. Gastrointestinal malformations in two infants born to women with hyperthyroidism untreated in the first trimester. Am J Perinatol 2003 ; 20 : 59–62.

[34] Clementi M, Di Gianantonio E, Cassina M, Leonci E, Botto LD, Mastroiacovo P. Treatement of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects. J Clin Endocrinol Metab 2010 ; 95 : E337–41.

[35] Di Gianantonio E, Schaefer C, Mastroiacovo PP, Cournot MP, Benedicenti F, Reuvers M, et al. Adverse effects of prenatal methimazole exposure. Teratology 2001 ; 64 : 262–6.

[36] Wing DA, Millar LK, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. A comparison of propylthiouracil versus methimazol in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1994 ; 170 : 90–5.

[37] Azizi F, Khamseh ME, Bahreynian M, Hedayati M. Thyroid function and intellectual development of children of mothers taking methimazole during pregnancy. J Endocrinol Invest 2002 ; 25 : 586–9.

[38] Rosenfeld H, Ornoy A, Shechtman S, Diav-Citrin O. Pregnancy outcome, thyroid dysfunction and foetal goiter after in utero exposure to propylthiouracil : a controlled cohort study. Br J Clin Pharmacol 2009 ; 68 : 609–17.

[39] Momotani N, Noh JY, Ishikawa N, Ito K. Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1997 ; 82 : 3633–6.

[40] Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. A Reference guide to foetal and neonatal risk. 8th ed Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2008. p. 1045–8.

[41] Wikner BN, Sparre LS, Stiller CO, Källén B, Asker C. Maternal use of thyroid hormones in pregnancy and neonatal outcome. Acta Obstet Gynecol Scand 2008 ; 87 : 617–27.

[42] Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Reed Larsen P, et al. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. N Engl J Med 2004 ; 351 : 241–9.

Tableau 11.1. Utilisation des médicaments à visée endocrinologique chez la femme enceinte

	Utilisation possible (données rassurantes ou bénéfice thérapeutique important)		À éviter par prudence (peu de données mais absence d'éléments inquiétants)	Déconseillé (données insuffisantes ou suspicion d'effets nocifs)	Contre-indiqué
	Première intention	Seconde intention			
Médicaments de l'axe hypophysosurrénalien					
Minéralocorticoïdes	Désoxycortone Fludrocortisone Hydrocortisone				
Anticortisolique			Métyrapone		
Médicaments de l'axe hypophysothyroïdien					
Antithyroïdiens	Propylthiouracile	Benzylthiouracile À T2 et T3 : – carbimazole – thiamazole	À T1[1] : – carbimazole – thiamazole		
Hormones thyroïdiennes	Lévothyroxine	Liothyronine			
Divers					
Hormone de croissance			Mécasermine Somatropine		
Antagonistes ou inhibiteurs de l'hormone de croissance			Lanréotide Octréotide	Pegvisomant	
Hormone antidiurétique		Desmopressine			
Inhibiteurs de la parathormone				Cinacalcet	
Inhibiteurs de la prolactine	Bromocriptine	Cabergoline	Lisuride Quinagolide		

(1) Sauf en cas d'intolérance ou d'inefficacité du PTU.

Gastroentérologie

CHAPITRE 12

P. Carlier, T. Vial

Anti-acides et pansements gastro-intestinaux (tableau 12.1)

Anti-acides

Des brûlures d'estomac sont ressenties par 30 à 50 % des femmes enceintes, le plus souvent à partir du 2e trimestre, et avec une prédominance au cours des derniers mois de la grossesse. Si le recours à des anti-acides est fréquent au cours de la grossesse, peu d'études ont évalué leur efficacité et leur tolérance dans ce contexte.

Les anti-acides commercialisés associent de façon variable des sels d'aluminium, de calcium, de magnésium ou de sodium qui neutralisent l'acidité gastrique. Bien tolérés habituellement, ils ont l'inconvénient de diminuer l'absorption d'autres médicaments pris simultanément, ce qui nécessite de les prendre à distance.

L'absorption digestive des sels d'aluminium est négligeable et conduit à une augmentation très modeste des taux sériques physiologiques si la fonction rénale est normale. La constipation est leur principal inconvénient chez la femme enceinte. De même, l'absorption du calcium et du magnésium est modérée, sans risque d'accumulation en cas de fonction rénale normale.

Anti-acides d'action locale

Malgré une large utilisation, très peu de données sont disponibles chez la femme enceinte [1]. Il n'a cependant pas été observé d'augmentation du risque de malformation dans une étude rétrospective ayant analysé ces anti-acides [2] et aucune complication maternofœtale n'a été signalée lors de l'utilisation à dose thérapeutique. Ils peuvent donc être prescrits pendant la grossesse en préférant ceux à base de calcium ou de magnésium.

Anti-acides associés à des alginates

Ces spécialités associent aux anti-acides précédents des alginates et/ou de la silice colloïdale, substances dont l'absorption digestive est pratiquement nulle. Les recommandations d'utilisation sont donc identiques à celles des anti-acides.

Associations diverses

Ces préparations associent aux anti-acides précédents des adsorbants (kaolin, gomme guar, montmorillonite, siméticone) et/ou des anesthésiques de contact (articaïne, oxétacaïne).

Pour la siméticone, une étude observationnelle sur 248 femmes exposées au cours du 1er trimestre retrouve un excès de cas de malformations cardiovasculaires (six *versus* deux attendus) [3], mais la relation avec le traitement, non absorbé par voie digestive, semble peu probable.

Malgré l'absence de données spécifiques pour les autres adsorbants, leur utilisation ancienne, sans signalement de toxicité embryofœtale ou néonatale, permet de les considérer comme probablement sans risque avec les mêmes recommandations d'utilisation que pour les anti-acides. Il faut aussi tenir compte d'une diminution possible de l'absorption digestive d'autres médicaments, de sels minéraux et de vitamines en raison de la présence d'adsorbants.

Pansements gastro-intestinaux et adsorbants

Ces spécialités à base d'argiles et apparentés (comme l'attapulgite ou la montmorillonite), de silicate d'aluminium ou de magnésium (Smecta®), de povidone, de gomme karaya (voir chapitre 12 : gastroentérologie,

laxatifs) ou de siméticone (voir chapitre 12 : gastroentérologie, anti-acides) exercent une action uniquement locale. L'absence d'absorption digestive, y compris de ceux contenant de la povidone (dérivé iodé), et leur ancienneté d'utilisation sans conséquence connue permettent de les autoriser chez la femme enceinte en tenant compte du risque potentiel de diminution de l'absorption digestive d'autres substances, et en réservant le Smecta® en seconde intention en raison de la présence de silicate d'aluminium.

En cas d'échec des mesures hygiénodiététiques (éviter les repas abondants, riches en graisses ou très épicés, repos avec la tête surélevée…), l'utilisation d'anti-acides ou de pansements digestifs est possible, quel que soit le terme de la grossesse. Il faut éviter les prises prolongées ou à forte dose d'anti-acides, surtout en cas d'altération de la fonction rénale, et attirer l'attention des patientes sur les risques d'une automédication inappropriée.

Sur la base d'un meilleur profil de sécurité, une conférence de consensus européenne préconise l'utilisation préférentielle d'anti-acides à base de calcium ou de magnésium aux dépens de ceux contenant de l'aluminium [4]. Pour les pansements digestifs, le recours aux différentes spécialités disponibles est envisageable en raison de l'absence d'absorption.

Antidiarrhéiques et ralentisseurs du transit (tableau 12.1)

Antibactériens intestinaux : colistine, nifuroxazide

Si moins de 1 % de la dose de colistine est absorbée *per os*, le risque d'effets indésirables systémiques en cas de posologie élevée ou d'insuffisance rénale n'est pas exclu (voir chapitre 15.1 : antibiotiques, autres antibiotiques), ce qui conduit à éviter son utilisation dans la diarrhée aiguë de la femme enceinte.

L'utilisation du nifuroxazide pourrait s'envisager chez la femme enceinte en raison de données animales négatives et d'une utilisation ancienne et importante sans risque embryofœtal signalé, mais il faut rappeler un intérêt mal établi dans cette indication.

Antisécrétoires intestinaux : racécadotril

Malgré la négativité des études animales, l'absence de données cliniques invite à éviter de principe son utilisation chez la femme enceinte.

Argiles

Voir chapitre 12 : gastroentérologie, anti-acides.

Ralentisseurs du transit

Lopéramide

Cet analogue des opiacés n'est pas tératogène chez l'animal. Les données regroupées de trois études prospectives portant sur plus de 850 grossesses exposées ne retrouvent pas d'excès de risque malformatif, et les cas d'hypospadias ou de malformations cardiovasculaires relevés dans deux études reposent sur des associations statistiques fragiles et évoquent plutôt des associations fortuites [3, 5, 6]. En raison de ses propriétés opiacées, sa prise en fin de grossesse expose cependant au risque de manifestations néonatales de type morphinique.

Opium

Pour l'opium, les données sont très peu nombreuses, mais sans risque identifié en cas d'exposition en début de grossesse [7]. Ses effets étant attribués à la morphine, il est légitime d'extrapoler les données de cet opiacé sans risque tératogène identifié mais pouvant être à l'origine de signes d'imprégnation ou d'un sevrage néonatal en cas de prise en fin de grossesse. Cependant, la spécialité commercialisée comme antidiarrhéique (Parégorique Lafran®) contient aussi des dérivés terpéniques, pour lesquels aucune donnée relative à la grossesse n'est disponible. Il est donc préférable d'éviter ce médicament chez la femme enceinte.

Autres antidiarrhéiques

Aucune donnée n'est disponible pour ces préparations à base de substances d'origine microbienne, de lactoprotéines et de salicaire. Non absorbées par voie orale, elles sont probablement sans risque, mais leur utilité est discutable en raison d'une efficacité limitée.

En cas de diarrhée aiguë ou chronique pendant la grossesse pouvant relever d'un traitement médicamenteux, la préférence devrait aller à l'utilisation de spécialités à base d'argile. Malgré les incertitudes relatives au lopéramide, son utilisation ponctuelle apparaît possible en cours de grossesse. En revanche, les antisécrétoires et l'opium, non évalués chez la femme enceinte, et les antiseptiques digestifs, sans utilité démontrée dans les diarrhées banales, sont à éviter.

Anti-émétiques (tableau 12.1)

Jusqu'à 75 à 80 % des femmes enceintes présentent des nausées ou des vomissements. Les symptômes débutent souvent vers la 6e semaine de grossesse, s'estompent après la 12e semaine, mais peuvent persister au-delà chez environ 20 % des patientes. Leur impact potentiel sur la qualité de vie justifie une prise en charge adaptée. Les formes les plus sévères (vomissements incoercibles de la grossesse) concernent 1 à 3 % de ces patientes et nécessitent souvent une prise en charge hospitalière.

Antagonistes de la dopamine : alizapride, dompéridone, métoclopramide, métopimazine

Malgré des études animales négatives avec l'alizapride, l'absence d'expérience clinique et l'existence d'alternatives mieux évaluées amènent à recommander d'éviter ce médicament.

Pour la dompéridone, son effet tératogène identifié dans les études animales est d'interprétation difficile car observé dans une seule espèce et à des doses maternotoxiques. Les seules données cliniques disponibles reposent sur une étude prospective de 146 grossesses traitées au 1er trimestre qui ne retrouve pas d'augmentation du risque d'anomalie congénitale [8]. S'il reste donc encore prudent de l'éviter au 1er trimestre, son utilisation semble possible au-delà car elle est largement utilisée chez la femme enceinte, sans signalement d'effet indésirable particulier.

Les données concernant le métoclopramide sont très nombreuses. Ainsi, aucune augmentation du risque de malformation majeure n'a été identifiée dans quatre études de cohortes prospectives ou rétrospectives, soit plus de 4800 patientes exposées au 1er trimestre [9, 10]. Bien que les données soient moins nombreuses, aucune complication materno-fœtale ou néonatale n'a été attribuée à la poursuite du métoclopramide pendant toute la grossesse, y compris lorsqu'il est prescrit avant une anesthésie générale pour césarienne [3]. Il s'agit donc de l'un des médicaments de référence pendant la grossesse, avec au moins une étude confirmant une efficacité supérieure à d'autres anti-émétiques lorsqu'il est prescrit en association à la pyridoxine au cours du 1er trimestre [11]. Il faut cependant rappeler un risque de réaction dystonique aiguë, d'ailleurs observé chez l'une des 59 patientes de cet essai clinique.

Pour le métopimazine, et en l'absence de données cliniques, on peut rappeler l'absence d'effet tératogène chez l'animal et une utilisation ancienne sans conséquence signalée.

Anti-histaminiques H1 : dimenhydrinate, diphénhydramine, doxylamine, méclozine

Parmi ces anti-histaminiques H1, seul le dimenhydrinate (Nausicalm®) a une indication officielle dans les nausées et les vomissements. Les autres sont indiqués, selon les spécialités, dans la prévention ou le traitement du mal des transports, le traitement symptomatique de la crise vertigineuse ou l'insomnie occasionnelle. Ils sont cependant largement utilisés dans d'autres pays pour le traitement des nausées et vomissements gravidiques.

De nombreuses études épidémiologiques ont montré que les anti-histaminiques H1, en tant que classe, ne majorent pas le risque de malformation. Une méta-analyse de 24 études portant sur plus de 200 000 grossesses, dont environ 30 000 exposées à un anti-histaminique H1 au 1er trimestre, a même montré une réduction du risque de malformation majeure en faveur de cette classe thérapeutique [12], effet qui traduirait en fait plutôt un meilleur pronostic de la grossesse en cas de nausées et vomissements gravidiques. Les deux médicaments les mieux étudiés de cette classe sont la doxylamine et la méclozine.

Pour la doxylamine, de nombreuses études de cohortes comparatives portant sur plus de 15 000 patientes exposées ont largement établi sa sécurité d'utilisation, sans augmentation du risque de malformation [13]. De même, aucune

étude rétrospective n'a retrouvé d'association significative entre la doxylamine et diverses malformations spécifiques. Enfin, un essai clinique récent *versus* placebo a confirmé la supériorité et la bonne tolérance de l'association doxylamine (20–40 mg/j)–pyridoxine (20–40 mg/j) pendant 14 jours sur les nausées, les vomissements et la qualité de vie de 256 patientes enceintes de 9 semaines en moyenne à l'inclusion [14].

La méclozine a également été très étudiée, sans augmentation du risque de malformation après l'analyse de plusieurs milliers de grossesses exposées dans diverses études épidémiologiques [9, 12].

Le dimenhydrinate, non tératogène chez l'animal, a le bénéfice de données rassurantes dans une étude prospective chez 319 femmes exposées au 1er trimestre [7], et de l'expérience acquise et jugée rassurante avec la diphénhydramine dont il est un dérivé (voir chapitre 4 : allergologie, anti-histaminiques).

Pour l'ensemble de ces anti-histaminiques H1, on ne retrouve pas non plus d'incidence négative sur le déroulement de la grossesse en cas de traitement au-delà du 1er trimestre. Une étude a même retrouvé une réduction significative de l'incidence des accouchements prématurés ou des petits poids de naissance avec la méclozine [9], effet positif sans doute témoin indirect d'une meilleure prise en charge obstétricale de ces patientes.

En cas de traitement poursuivi jusqu'au terme, on rappellera cependant la nécessité de prendre en compte les effets sédatifs et/ou atropiniques potentiels de ces anti-histaminiques H1 (voir chapitre 4 : allergologie, anti-histaminiques).

Antagonistes des récepteurs 5HT3 : granisétron, ondansétron, tropisétron

Malgré des indications réservées à la chimiothérapie, la radiothérapie ou en postopératoire, ces médicaments peuvent avoir une place en cas d'hyperémèse gravidique.

L'ondansétron n'est pas tératogène chez l'animal. Son passage placentaire est de l'ordre de 40 %. Il n'a pas été retrouvé d'excès du risque de malformation ou de fausse couche spontanée dans deux études totalisant 209 patientes exposées au 1er trimestre [9, 15], mais sa supériorité par rapport à un traitement de référence dans l'hyperémèse gravidique n'a pas été confirmée dans une petite étude en double aveugle chez 30 patientes [16]. En revanche, aucune donnée autre que la négativité des études de tératogénèse animale n'est disponible pour le granisétron et le tropisétron.

En cas de nausées ou de vomissements au cours de la grossesse, et si les mesures diététiques (repas légers et fréquents en évitant les mets épicés, gras, frits ou très odorants, boissons fréquentes en dehors des repas) et d'hygiène de vie (repos, sieste, éviter les endroits chauds…) ne suffisent pas, le recours à un anti-émétique est nécessaire. Bien qu'elle n'ait pas l'AMM en France dans cette indication, la doxylamine reste le traitement de référence dans de nombreux pays. Les alternatives sont les autres anti-histaminiques H1 en préférant la méclozine, elle aussi sans AMM française pour cette indication, ou le métoclopramide, qui peuvent aussi être prescrits en association en cas d'échec d'une monothérapie. Dans les formes sévères avec vomissements incoercibles, une hospitalisation est souvent nécessaire pour mettre en place une réhydratation et envisager d'autres traitements.

Anti-ulcéreux (tableau 12.1)

Anti-histaminiques H2 : cimétidine, famotidine, ranitidine

La cimétidine n'est pas tératogène chez l'animal, mais des effets de type anti-androgénique sont discutés pour des traitements prolongés. En revanche, les données cliniques sont assez nombreuses, sans différence de l'incidence ou du type de malformation en comparaison à la population générale ou à un groupe témoin dans des études portant sur un peu plus de 800 grossesses exposées au 1er trimestre [3, 17]. Plusieurs publications indiquent aussi son utilisation dans la prévention du syndrome de Mendelson, sans mention d'effet indésirable néonatal attribuable à ce traitement [3].

Les données sont moins nombreuses pour la famotidine, toutefois non tératogène chez l'animal et sans augmentation du risque malformatif identifié dans des études regroupant un total d'environ 180 grossesses [3, 17].

En revanche, la ranitidine est bien évaluée, avec des études prospectives permettant de regrouper plus de

1400 patientes traitées au cours du 1ertrimestre et qui ne retrouvent pas d'augmentation du risque de malformation ou de tableau malformatif spécifique [3, 17]. De plus, deux petites études randomisées chez des patientes enceintes de plus de 20 semaines ont confirmé la supériorité de la ranitidine (150 à 300 mg/j), seule ou associée à un anti-acide, par rapport au placebo dans la réduction de l'intensité des brûlures gastriques, sans mentionner de conséquences maternofœtales délétères [18]. Comme pour la cimétidine, son intérêt a aussi été montré dans des études de prévention du syndrome de Mendelson, sans effet indésirable particulier chez le nouveau-né [3].

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Oméprazole

Une méta-analyse de sept études regroupant des données sur un total de 1530 patientes exposées à un IPP au début de la grossesse, dont 1341 à l'oméprazole [19] n'indique pas d'excès de risque de malformation majeure, de fausse couche spontanée ou de prématurité pour les IPP dans leur ensemble ou en restreignant l'analyse à l'oméprazole. Deux autres études non prises en compte dans cette méta-analyse indiquent aussi l'absence de conséquences sur les caractéristiques néonatales et le risque malformatif chez plus de 2600 patientes exposées à l'oméprazole au 1er trimestre, et confirment aussi l'absence d'association avec diverses malformations spécifiques [20, 21]. De même, aucune complication obstétricale ou fœtale n'est mentionnée lors de traitements prolongés au-delà du 1er trimestre [20].

Administré en fin de grossesse, l'oméprazole passe dans la circulation fœtale pour atteindre environ 50 % de la concentration maternelle. Plusieurs études ayant évalué son intérêt en prévention de l'inhalation de liquide gastrique lors d'une césarienne ne mentionnent pas d'effets indésirables attribuables au traitement chez le nouveau-né [3].

Autres IPP : ésoméprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabéprazole

Les données cliniques avec ces IPP sont plus limitées mais suggèrent un profil de tolérance comparable à celui de l'oméprazole. Ainsi, une étude de cohorte apporte des informations rassurantes pour la plupart de ces IPP en cas d'exposition au 1er trimestre, notamment pour l'ésoméprazole (439 grossesses), le lansoprazole (541) ou le pantoprazole (392), les données avec le rabéprazole (32 grossesses) étant insuffisantes pour conclure [21]. On peut enfin rappeler que l'ésoméprazole, énantiomère S de l'oméprazole, bénéfice *a priori* des données rassurantes de ce dernier.

Misoprostol

Le risque tératogène potentiel du misoprostol, évoqué au Brésil en 1991, a été confirmé par plusieurs études [22]. Il s'agit de malformations rares avec une séquence de Möbius (paralysie de certains nerfs crâniens, le plus souvent 6e et 7e paires), souvent associée à des anomalies transversales des membres (anomalies réductionnelles, arthrogrypose, pieds varus équin…) et des anomalies craniofaciales. Des malformations du système nerveux central (hydrocéphalie, holoprosencéphalie) sont également rapportées [23]. Ce tableau a été décrit pour des expositions survenues au cours des trois premiers mois de la grossesse, quelle que soit la dose ingérée, par voie orale ou vaginale, et sans que l'on puisse définir une période à risque plus précise. Surtout décrit dans le cadre d'une utilisation à visée abortive, il a aussi été rapporté lors d'indications médicales validées. Le mécanisme pourrait faire intervenir un effet utérotonique et/ou vasoconstricteur du misoprostol entraînant des lésions ischémiques et hypoxiques au niveau du tronc cérébral fœtal [24].

Le misoprostol est formellement contre-indiqué au cours de la grossesse, en dehors d'indications obstétricales particulières. L'évaluation du risque se pose donc en cas de prise accidentelle ou d'échec d'IVG en début de grossesse. Sur la base d'une méta-analyse d'études cas-témoins, le risque est multiplié par 25,3 [IC_{95} % : 11,1–57,6] pour la séquence de Möbius et par 11,9 [IC_{95} % : 4,9–28,9] pour les anomalies transverses des extrémités des membres [22]. Cependant, ces malformations étant exceptionnelles (environ 1/50 000 pour le syndrome de Möbius et 5/10 000 pour les anomalies réductionnelles des membres), le risque individuel en cas d'exposition au cours du 1er trimestre peut être considéré comme très faible, probablement de l'ordre de 1 % pour ce tableau spécifique. À côté de ces données rétrospectives, trois études prospectives ayant inclus des patientes exposées en début de grossesse de façon ponctuelle ou

répétée retrouvent un taux de malformation majeure de 2 à 4 %, et donc équivalent à celui attendu dans la population générale [25]. Il faut cependant souligner la présence dans ces études de quatre cas de malformations compatibles avec un effet tératogène du misoprostol. Enfin, une autre étude a confirmé que la prise de misoprostol en début de grossesse était associée à un risque relatif de mort fœtale de 2,6 [IC_{95} % : 1,2–5,9] [26].

Au total, si le misoprostol augmente fortement le risque de certaines malformations rares, il n'augmente pas le risque global de malformation majeure. Toute patiente exposée pendant cette période, quelles que soient la dose et la durée du traitement, doit donc bénéficier d'une échographie morphologique soigneuse orientée sur le massif facial, les membres et le système nerveux central, avec si possible un examen de la motilité faciale. La survenue de contractions utérines répétées ou de saignements après l'exposition peut être considérée comme le témoin de l'effet utérotonique du misoprostol, et ce même si la relation entre ces symptômes cliniques et le risque malformatif attribuable au misoprostol n'est pas démontrée.

Sucralfate

L'absorption digestive de ce sel hydrosoluble d'aluminium est très faible, conduisant à des taux d'aluminium négligeables en cas de fonction rénale normale. Il n'est pas tératogène chez l'animal et les données cliniques portant sur 183 nouveau-nés exposés en début de grossesse sont rassurantes [3].

Si le recours à un antisécrétoire gastrique ou un anti-ulcéreux est nécessaire au cours de la grossesse, la ranitidine et l'oméprazole (et par extrapolation l'ésoméprazole), sont les deux molécules de choix, en première intention ou après échec d'un anti-acide à base de calcium et de magnésium, et ce quel que soit le terme de la grossesse. Le lansoprazole ou le pantoprazole peuvent être utilisés en cas d'échec ou d'intolérance des médicaments précédents.

En raison d'incertitudes sur d'éventuels effets cliniques anti-androgéniques de la cimétidine et d'un recul insuffisant avec la famotidine, le rabéprazole et le sucralfate, il est préférable de les éviter au cours de la grossesse.

Laxatifs et préparations aux investigations coliques

(tableau 12.1)

La constipation, spontanément plus fréquente chez la femme et aggravée au cours de la grossesse, s'observe chez environ un tiers des femmes enceintes. Bien que les laxatifs soient largement utilisés, les données chez la femme enceinte sont souvent très limitées.

Laxatifs de lest ou mucilages : karaya, ispaghul

Les mucilages ne sont pas absorbés par voie digestive. Selon les spécialités, ils sont présents seuls, associés à du kaolin et des sels de magnésium ou à du méprobamate. Un délai d'action retardé et une intolérance digestive sont les principales limites à leur utilisation.

Les seules données cliniques concernent l'ispaghul, sans augmentation identifiée du risque de malformation sur une centaine de grossesses exposées au 1er trimestre [27]. En l'absence de passage systémique du karaya, et compte tenu d'une large utilisation sans risque signalé chez la femme enceinte, ces spécialités sont utilisables, sauf le Kaologeais® en raison de la présence de méprobamate (voir chapitre 21 : psychiatrie). Pour le Karayal®, il faut prendre en compte la présence de kaolin (sel d'aluminium hydraté) dont l'utilisation prolongée peut chélater le fer et favoriser une anémie par carence martiale.

Laxatifs lubrifiants : paraffine ou vaseline

La paraffine ou la vaseline constituant ces spécialités y sont présentes seules, associées à des mucilages et du lactose, ou à de l'hydroxyde de magnésium. Malgré une utilisation ancienne et importante, il n'y a pas de données sur leur utilisation pendant la grossesse. Ils devraient être réservés à une utilisation ponctuelle, car, à forte dose ou sur une durée prolongée, ils risquent de diminuer l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K).

Laxatifs osmotiques : sel de magnésium, sucres et polyols, polyéthylène glycol

Cette classe hétérogène est constituée : de laxatifs salins à base de magnésium (voir antiacides), de sucres de synthèse comme le lactitol ou le lactulose pouvant être associés à des laxatifs lubrifiants ; de polyols comme le sorbitol seul ou associé à différentes autres substances ; de polyéthylène glycol (PEG) de haut poids moléculaire seul ou associé à des électrolytes.

En l'absence de données expérimentales ou cliniques, on peut rappeler que le sorbitol est transformé en fructose et en glucose et que les sucres de synthèse ou le PEG sont non ou très peu absorbés. Ces substances sont donc *a priori* sans danger attendu pour le fœtus, et éventuellement utiles pour des traitements intermittents en raison de leur délai d'action rapide.

Laxatifs administrés par voie rectale : sels de sodium, bisacodyl

Les spécialités disponibles sont des solutés hypertoniques à base de sels de sodium, qui agissent en stimulant le réflexe d'exonération et sont ponctuellement utilisables malgré l'absence de données spécifiques chez la femme enceinte, et un laxatif irritant à base de bisacodyl qu'il est préférable d'éviter pendant la grossesse (voir laxatifs stimulants).

Laxatifs stimulants : anthracéniques, bisacodyl, docusate de sodium, picosulfate de sodium

Les laxatifs anthracéniques sont dérivés de diverses plantes (aloès, anis, boldo, bourdaine, cascara, fucus, séné et dérivés, tamarin), irritantes pour le tube digestif. Plusieurs spécialités les associent entre elles ou avec des mucilages (voir tableau 12.1). D'une façon générale, et bien que ces dérivés soient d'utilisation ancienne et sans répercussion identifiée lors de l'utilisation en cours de grossesse, l'absence ou l'insuffisance des données animales ou cliniques, leur caractère irritant, et le risque de troubles métaboliques auxquels ils exposent lors d'une utilisation prolongée en font des laxatifs à éviter de principe chez la femme enceinte.

Pour le bisacodyl et le picosulfate de sodium, l'absence de données expérimentales ou cliniques amène à les déconseiller au cours de la grossesse, d'autant qu'ils exposent au risque de côlon irritable.

Le docusate de sodium est le mieux étudié de cette classe, sans risque malformatif identifié sur plus de 1100 grossesses dans diverses études prospectives mentionnant une exposition au cours du 1er trimestre [3, 7, 27, 28]. Ceci conduit à le préférer parmi les laxatifs stimulants, mais uniquement en cas de prise ponctuelle.

Au cours de la grossesse, la prise en charge de la constipation fait d'abord appel à des mesures hygiénodiététiques en privilégiant une alimentation riche en fibres (fruits frais, légumes…), une hydratation suffisante (au moins 1,5 litre d'eau par jour) et la marche à pied. Le recours à des laxatifs peut s'envisager en cas d'échec de ces mesures.

Pour des traitements ponctuels et d'action rapide, les laxatifs osmotiques salins et de type PEG peuvent être proposés en première intention et les laxatifs osmotiques à base de sucre ou de polyols en seconde intention en raison d'une efficacité jugée inférieure [4]. Le recours à un laxatif stimulant à base de docusate de sodium ou à un laxatif lubrifiant peut aussi être proposé en cas de constipation opiniâtre, mais uniquement en prise ponctuelle.

Si des prises répétées s'imposent, le recours à des mucilages, d'action lente, est à préférer. En revanche, il faut éviter les laxatifs lubrifiants, osmotiques ou stimulants.

Enfin, si une coloscopie s'avère nécessaire pendant la grossesse, la préparation colique peut se faire avec les préparations à base de PEG avec ou sans électrolytes (Colopeg®, Fortrans®, Klean-Prep®, Moviprep®), de préférence aux purgatifs anthracéniques (X-Prep®) ou aux purgatifs salins (Citrafleet®, Colokit®, Fleet Phospho-soda®).

Médicaments des maladies hépatiques et pancréatiques

(tableau 12.1)

Acide ursodésoxycholique

Indiqué dans la cirrhose biliaire primitive, la cholangite sclérosante et les lithiases biliaires, l'acide ursodésoxycholique est aussi utilisé dans la cholestase gravidique, complication associée à un risque majoré de mort fœtale et de prématurité.

Il n'est pas tératogène ou fœtotoxique chez l'animal et une petite étude prospective n'a pas identifié d'anomalie congénitale parmi les 20 nouveau-nés de mères traitées au cours du 1er trimestre [29]. Au-delà du 1er trimestre, son intérêt dans la cholestase gravidique (réduction du prurit et des marqueurs biologiques, et réduction du risque de prématurité dans une étude) a été confirmé dans des études randomisées chez des patientes traitées pendant 15 ou 21 jours, sans effet indésirable fœtal ou néonatal identifié [30, 31].

En cas d'exposition à l'acide ursodésoxycholique en début de grossesse, il est licite d'être rassurant et d'envisager la poursuite du traitement pendant toute la grossesse si l'indication le justifie (cirrhose biliaire primitive ou cholangite sclérosante).

L'intérêt de ce médicament dans l'amélioration des signes cliniques et biologiques de la cholestase gravidique de la femme enceinte est confirmé par plusieurs études. Ce traitement peut donc être prescrit après le 1er trimestre de la grossesse.

Hépatites virales chroniques

Les antiviraux utilisés dans le traitement des hépatites virales chroniques B et C sont traités dans le chapitre 15 : infectiologie : antiviraux.

L'interféron alpha est traité dans le chapitre 24 : système immunitaire et protéines thérapeutiques, cytokines recombinantes.

Médicaments de l'insuffisance pancréatique

Ces préparations enzymatiques substitutives sont réservées à la pancréatite chronique ou la mucoviscidose, pathologies rares chez la femme enceinte. En l'absence d'alternative et malgré des données insuffisantes, leur utilisation est possible au cours de la grossesse.

Médicaments des maladies inflammatoires intestinales

La maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique sont des maladies inflammatoires cryptogénétiques intestinales (MICI) touchant surtout une population jeune, et donc les femmes en âge de procréer. Les interrelations entre la maladie, la fertilité, le pronostic de la grossesse et l'influence des traitements ont fait l'objet d'une synthèse récente à l'occasion d'une réunion de consensus européenne [32].

Environ 80 à 85 % des patientes porteuses d'une MICI auront une grossesse normale, surtout si celle-ci survient en période de rémission de la maladie, mais il est établi qu'une maladie active au moment de la conception est un facteur de risque de rechute ou d'aggravation, le plus souvent au cours du 1er trimestre, et donc de complications obstétricales ultérieures. Ceci est bien montré dans une méta-analyse de 12 études, soit 3907 patientes traitées pour une MICI (maladie de Crohn dans 63 % des cas), qui montre un doublement du risque de prématurité ou d'hypotrophie néonatale pour ces grossesses [33]. Une autre étude a confirmé une corrélation entre la sévérité de la pathologie maternelle et l'augmentation du risque de prématurité, au moins dans la maladie de Crohn [34]. L'augmentation du risque de malformation (OR : 2,37) observé dans la méta-analyse est controversée, mais il a été suggéré que la recto-colite hémorragique serait associée à un risque plus important de certaines anomalies congénitales (anomalies des membres, maladies urinaires obstructives, ou malformations multiples) [32].

Anti-TNF

Voir chapitre 24 : système immunitaire et protéines thérapeutiques, anticorps monoclonaux et protéines de fusion.

Corticoïdes à visée digestive

Voir chapitre 7 : anti-inflammatoires, corticoïdes.

Deux formes de corticoïdes sont disponibles : le budésonide par voie orale dont la forme gastro-résistante permet l'absorption au niveau de l'iléon et du côlon ascendant et la bétaméthasone et l'hydrocortisone sous forme de solution rectale. Peu de données sont disponibles pour le budésonide par voie orale et seule une petite série de huit patientes exposées pendant la grossesse sans conséquence pour le nouveau-né a été rapportée [32]. Cependant, le budésonide par voie rectale a une biodisponibilité proche de la forme inhalée, pour laquelle les données sont nombreuses et rassurantes. L'hydrocortisone peut être utilisée pendant la grossesse. En revanche, en raison de son passage transplacentaire plus important, la bétaméthasone est à utiliser en seconde intention.

Dérivés de l'acide aminosalicylique ou aminosalicylés : mésalazine, olsalazine, para-aminosalicylate de sodium, sulfasalazine

Ces spécialités sont utilisées par voie orale et/ou rectale. La sulfasalazine est constituée d'un sulfamide (sulfapyridine) et de mésalazine (acide 5-aminosalicylique), fraction active du médicament, et partiellement absorbée par voie orale et peu par voie rectale. L'olsalazine est transformée en mésalazine et peut donc être assimilée à cette dernière. Enfin, le para-aminosalicylate de sodium (acide 4-aminosalicylique) est faiblement absorbé.

Au 1er trimestre

De nombreuses études ont évalué l'impact d'un traitement par un dérivé aminosalicylé sur le devenir de la grossesse, avec des résultats souvent divergents pour le pronostic fœtal et néonatal selon la nature du groupe témoin. Une étude de cohorte ayant identifié 900 grossesses évolutives chez des mères affectées d'une maladie de Crohn, dont 628 non traitées pendant la grossesse et 179 traitées par un dérivé aminosalicylé, ne retrouve pas de différence entre ces groupes pour le risque de prématurité, d'hypotrophie néonatale ou de malformation, suggérant ainsi que ces médicaments n'ont pas d'influence négative sur le déroulement de la grossesse [35]. Des données rassurantes sur ces mêmes critères et sur le risque de fausse couche spontanée ont été confirmées dans une méta-analyse ayant comparé le devenir de la grossesse de 642 patientes traitées par mésalazine, olsalazine ou sulfasalazine à des témoins non exposées [36], mais d'éventuelles différences selon le dérivé ou la posologie utilisés n'ont pas été examinées.

Les études disponibles à ce jour ne permettent pas de considérer les dérivés aminosalicylés comme facteur de risque de malformation, mais les informations les plus nombreuses ne concernent que la sulfasalazine et la mésalazine (plusieurs centaines de grossesses exposées). Ces données rassurantes peuvent probablement être extrapolées à l'olsalazine. En revanche, les données restent très limitées pour l'acide 4-aminosalicylique qu'il est préférable d'éviter, en rappelant qu'il n'est pas tératogène chez l'animal ce qui permet de rassurer une patiente exposée en début de grossesse.

Aux 2e et 3e trimestres de la grossesse

Des complications fœtales et/ou néonatales ont été décrites sous la forme de cas isolés.

Pour la mésalazine, on retrouve ainsi un cas d'hyperéchogénicité du rein fœtal détectée à 21 SA, alors que la mère avait reçu 4 g/j puis 2 g/j entre 15 et 26 SA [37]. Le nouveau-né présentait une insuffisance rénale, et une biopsie au 6e mois de vie retrouvait une fibrose interstitielle avec atrophie tubulaire et sclérose glomérulaire. Cette observation a fait discuter le rôle de la mésalazine en raison de l'aspect des lésions histologiques, proches de celles décrites avec les AINS, et de la prise des fortes doses de mésalazine au moment de la morphogenèse rénale. On peut cependant mentionner une étude qui ne retrouve pas d'atteinte rénale fœtale chez 20 patientes traitées par 3 g/j pendant toute la grossesse ou au cours du 3e trimestre [38]. Un cas de neutropénie sévère asymptomatique a aussi été constaté au 5e jour de vie chez un nouveau-né allaité dont la mère recevait de la mésalazine depuis la 20e semaine de grossesse, celle-ci se normalisant après arrêt de l'allaitement [39].

Pour la sulfasalazine, un cas d'anémie hémolytique fœtale, nécessitant trois transfusions fœtales puis une césarienne à 31 SA, a été attribué au traitement maternel [40]. La guérison a pu être obtenue après des transfusions répétées dans les premiers jours de vie du nouveau-né. En revanche, le risque théorique d'ictère néonatal par déplacement de la bilirubine de sa liaison à l'albumine par la sulfapyridine paraît improbable. Il a en effet été montré que sa concentration au cordon après une dernière prise maternelle quelques heures avant l'accouchement était insuffisante pour provoquer ce déplacement [41], et aucun cas d'ictère néonatal n'a d'ailleurs été publié.

En cas de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, l'équilibre de la maladie maternelle avant et pendant toute la grossesse est essentiel à obtenir afin de limiter le risque de complications obstétricales et néonatales. Ainsi, la planification d'une conception pendant une période de rémission de la maladie, la poursuite d'un traitement de fond efficace au cours de la grossesse, et le traitement actif de toute rechute au cours de la grossesse sont autant d'éléments qui augmenteront les chances d'observer un déroulement normal de la grossesse. Il faut souligner que certaines rechutes au cours de la grossesse pourraient être favorisées par une mauvaise observance du traitement d'entretien, notion d'autant plus importante à prendre en compte qu'une étude a montré que 84 % des patientes atteintes de MICI ont une perception négative du risque des médicaments prescrits pour leur maladie [42].

La sulfasalazine et les dérivés 5-aminosalicylique sont les molécules de première intention chez la femme enceinte et peuvent être utilisés pendant toute la grossesse. Pour la mésalazine, il est recommandé d'éviter les posologies de plus de 2 g/j, de surveiller le développement du rein fœtal par échographie, et de privilégier l'utilisation de sulfasalazine ou d'une autre alternative si de fortes doses de mésalazine sont nécessaires à l'équilibre de la maladie maternelle. Le seul cas clinique d'atteinte rénale fœtale a cependant été observé avec 4 g/j, et une posologie de 3 g/j semble sans inconvénient. La sulfasalazine pouvant interférer avec le métabolisme de l'acide folique, il est recommandé de lui associer une supplémentation en acide folique chez toute femme en âge de procréer et de la poursuivre pendant toute la grossesse.

Les corticoïdes par voie orale (en préférant prednisone, prednisolone ou méthylprednisolone) ou rectale (en préférant budésonide ou hydrocortisone) sont utilisables pendant toute la grossesse.

Les anti-TNF comme l'adalimumab ou l'infliximab sont à réserver aux formes très actives et ne répondant pas aux traitements précédents et devraient être évités dans la deuxième partie de la grossesse (voir chapitre 24 : système immunitaire et protéines thérapeutiques).

Autres médicaments en gastro-entéro-hépatologie (tableau 12.1)

Antifongiques digestifs : amphotéricine B, nystatine

L'amphotéricine B administrée par voie orale est absorbée de façon négligeable, même en cas de posologie élevée. Si nécessaire, cette voie d'administration peut donc être utilisée chez la femme enceinte (voir chapitre 15.2 : infectiologie, antifongiques systémiques).

L'absorption digestive de la nystatine est faible ou nulle selon les auteurs. Plusieurs études épidémiologiques ayant évalué son utilisation obstétricale par voie vaginale (plus de 1800 grossesses exposées au 1er trimestre) n'ont pas retrouvé d'augmentation du risque tératogène [3, 43]. Compte tenu de sa très faible absorption par voie orale ou vaginale, et de son utilisation ancienne et fréquente en obstétrique sans signal identifié, le recours à la nystatine est envisageable au cours de la grossesse.

Anti-hémorroïdaires

Anti-hémorroïdaires par voie topique

Les spécialités commercialisées associent de façon variable un anesthésique local (benzocaïne, cinchocaïne, lidocaïne, pramocaïne, quinisocaïne), un anticoagulant (héparine, hirudine), un anti-inflammatoire glucocorticoïde (désonide, fluo-

cortolone, prednisolone) ou non (énoxolone), un antiseptique (cétrimide, dodéclonium), un antispasmodique (trimébutine), un cicatrisant (vitamine A), un protecteur cutané (oxyde de zinc) et/ou un veinotonique (escluloside, ruscoside). Si l'absence de données relatives à la grossesse doit en principe conduire à les déconseiller chez la femme enceinte, leur utilisation limitée en durée et en quantité est possible en cas de crise hémorroïdaire en raison d'un effet purement local et *a priori* sans passage systémique significatif de la plupart de ces substances, et des faibles quantités de principe actif délivrées par application.

Anti-hémorroïdaires par voie générale

Ce sont les mêmes veinotoniques et vasculoprotecteurs que ceux utilisés dans l'insuffisance veineuse. Malgré un usage répandu et ancien, sans effet néfaste signalé au cours de la grossesse, aucune information suffisante n'est disponible avec ces médicaments souvent à base de plantes, de flavonoïdes et de divers vasodilatateurs dont l'intérêt thérapeutique est limité. Parmi les nombreuses spécialités commercialisées, et si un traitement est estimé nécessaire, il faut alors s'orienter vers celles dont les principes actifs ne sont pas tératogènes chez l'animal tels qu'acide flavodique, diosmine, ginko biloba, heptaminol, leucocianidol, rutoside et troxérutine, et éviter de principe les autres spécialités, au moins au cours du 1er trimestre.

Médicaments des troubles fonctionnels digestifs

Antispasmodiques à visée digestive

Les molécules utilisées sont des atropiniques (clidinium) ou des antispasmodiques musculotropes (alvérine, mébévérine, papavérine, phloroglucinol, bromure de pinavérium). Dans les spécialités commercialisées, ils sont présents seuls ou associés à un adsorbant (siméticone), du charbon activé ou une benzodiazépine (chlordiazépoxide).

Les données cliniques sont inexistantes ou très pauvres, et seules les données expérimentales permettent de les hiérarchiser en termes de risque. Ainsi les spécialités contenant de la mébévérine, du phloroglucinol ou de la papavérine, non tératogènes ni fœtotoxiques chez l'animal, sont à préférer à celles contenant de l'alvérine, du clidinium ou du bromure de pinavérium pour lesquelles aucune donnée n'est disponible.

Seule une utilisation fréquente en obstétrique, sans inconvénient signalé à ce jour, autorise l'utilisation du phloroglucinol au cours du 1er trimestre de la grossesse. Cette molécule a par ailleurs une indication formelle dans le traitement adjuvant des contractions au cours de la grossesse en complément du repos. Les autres molécules devraient être évitées par prudence. Enfin, et en raison des autres alternatives dans cette indication, l'association clidinium et chlordiazépoxide (Librax®) est à déconseiller chez la femme enceinte, particulièrement en fin de grossesse en raison des effets indésirables atropiniques et sédatifs respectifs de ces composants.

Charbon

Dans les spécialités commercialisées, le charbon activé peut être présent seul, associé à de la papavérine (voir *supra*), de la siméticone (voir chapitre 12 : gastroentérologie, anti-acides et pansements gastro-intestinaux) ou de la levure.

Le charbon activé n'est pas absorbé et son seul risque en cas de prises répétées est celui d'une diminution de l'abortion digestive d'autres médicaments, de sels minéraux ou de vitamines, ce qui justifie de limiter sa durée d'utilisation.

Cholérétiques et hépatotropes

Ces spécialités à base d'anétholtrithione, de chlorydrate d'arginine, de citrate de bétaïne, de dimécrotate de magnésium, d'extraits de chardon Marie, d'hymécromone ou de sorbitol (voir chapitre 12 : gastroentérologie, laxatifs) sont proposées en traitement d'appoint des troubles dyspeptiques.

Si les études de tératogenèse animale sont négatives avec l'hymécromone, aucune donnée fiable n'existe avec les autres substances. À l'exception du sorbitol, il est donc préférable, par précaution et en raison d'un intérêt thérapeutique limité, d'éviter l'hymécromone et de déconseiller les autres pendant la grossesse.

Enzymes digestives

L'insuffisance de données animales avec ces médicaments à base d'amylase végétale, de cellulase fongique ou de suc de fruit de papayer et l'absence de données cliniques suffisamment pertinentes conduisent à les éviter de principe chez la femme enceinte.

Trimébutine

La trimébutine n'a pas d'effet tératogène ou fœtotoxique chez l'animal, seule donnée disponible en l'absence d'expérience publiée chez la femme enceinte. Si par prudence son utilisation est à éviter au cours du 1er trimestre, son profil de sécurité rassurant autorise sa prescription pour la suite de la grossesse.

Autres médicaments des troubles dyspeptiques

Ce sont des produits homéopathiques ou encore à base de citrates, de sels de sodium ou de magnésium et pouvant alors être associés à de la boldine, de la choline ou de l'éséridine, un anticholinestérasique.

Aucune donnée suffisante n'est disponible pour l'ensemble de ces médicaments d'efficacité non démontrée mais d'usage ancien et sans problème rapporté pendant la grossesse. Par précaution, il est raisonnable de les éviter à titre systématique et de déconseiller les spécialités qui contiennent des quantités non négligeables d'alcool telles que Choléodoron®, Désintex-Choline®, Digestodoron®, Elixir Bonjean®, L 107®, Schoum®.

Références

[1] Richter JE. Review article : the management of heartburn in pregnancy. Aliment Pharmacol Ther 2005 ; 22 : 749–57.

[2] Nelson MM, Forfar JO. Association between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities. Br Med J 1971 ; 1 : 523–7.

[3] Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference guide to foetal and neonatal risk. 8th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2008. p. 1676–7.

[4] Tytgat GN, Heading RC, Müller-Lissner S, Kamm MA, Schölmerich J, Berstad A, et al. Contemporary understanding and management of reflux and constipation in the general population and pregnancy : a consensus meeting. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 ; 18 : 291–301.

[5] Einarson A, Mastroiacovo P, Arnon J, Ornoy A, Addis A, Malm H, et al. Prospective, controlled, multicentre study of loperamide in pregnancy. Can J Gastroenterol 2000 ; 14 : 185–7.

[6] Källen B, Nilsson E, Olausson PO. Maternal use of loperamide in early pregnancy and delivery outcome. Acta Pædiatrica 2008 ; 97 : 541–5.

[7] Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, MA : Publishing Sciences Group ; 1997.

[8] Choi JS, Han JY, Ahn HK, Lee SW, Kim MH, Chung JH, et al. Fetal outcome after exposure to domperidone in early pregnancy. Birth Defects Res (Part A) 2009 ; 85 : 496.

[9] Asker C, Wikner BN, Källen B. Use of antiemetic drugs during pregnancy in Sweden. Eur J Clin Pharmacol 2005 ; 61 : 889–906.

[10] Matok I, Gorodisher R, Koren G, Sheiner E, Wiznitzer A, Levy A. The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy. N Engl J Med 2009 ; 360 : 2528–35.

[11] Bsat FA, Hoffman DE, Seubert DE. Comparison of three outpatient regimens in the management of nausea and vomiting in pregnancy. J Perinatol 2003 ; 23 : 531–5.

[12] Seto A, Einaison T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines : meta-analysis. Am J Perinatal 1997 ; 14 : 119–24.

[13] Brent R. Bendectin and birth defects : hopefully, the final chapter. Birth Defects Res (Part A) 2003 ; 67 : 79–87.

[14] Koren G, Clark S, Hankins GD, Caritis SN, Miodovnik M, Umans JG, et al. Effectiveness of delayed-release doxylamine and pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy : a randomized placebo controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2010 ; 203 : 571.e1–7.

[15] Einarson A, Maltepe C, Navioz Y, Kennedy D, Tan MP, Koren G. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy : a prospective comparative study. Br J Obtet Gynecol 2004 ; 111 : 940–3.

[16] Sullivan CA, Johnson CA, Roach H, Martin RW, Stewart DK, Morrison JC. A pilot study of intravenous ondansetron for hyperemesis gravidarum. Am J Obstet Gynecol 1996 ; 174 : 1565–8.

[17] Garbis H, Elefant E, Diav-Citrin O, Mastroiacovo P, Schaefer C, Vial T, et al. Pregnancy outcome after exposure to ranitidine and other H2-blockers. A collaborative study of the European Network of teratology information services. Reprod Toxicol 2005 ; 19 : 453–8.

[18] Rayburn W, Liles E, Christensen H, Robinson M. Antacids vs. antacids plus non-prescription ranitidine for heartburn during pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 1999 ; 66 : 35–7.

[19] Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, Koren G. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy : a

meta-analysis. Am J Gastroenterol 2009 ; 104 : 1541–5.

[20] Källen B. Use of omeprazole during pregnancy : no hazard demonstrated in 955 infants exposed during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001 ; 96 : 63–8.

[21] Pasternak B, Hviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. N Engl J Med 2010 ; 363 : 2114–23.

[22] Da Silva dal Pizzol T, Knop FP, Mengue SS. Prenatal exposure to misoprostol and congenital anomalies : systematic review and meta-analysis. Reprod Toxicol 2006 ; 22 : 666–71.

[23] Pirmez R, Freitas MET, Gasparetto EL, Araujo APQC. Moebius syndrome and holoprosencephaly following exposure to misoprostol. Pediatr Neurol 2010 ; 43 : 371 : 3.

[24] Shepard TH. Möbius syndrome after misoprostol : a possible teratogenic mechanism. Lancet 1995 ; 346 : 780.

[25] Cournot MP, Vauzelle C, Beghin D, Elefant E. Birth defects after first trimester exposure to misoprostol. 20th annual meeting of the European Network of teratology information services, Florence; 29–31 mai 2009.

[26] Da Silva dal Pizzol T, Tierling VL, Schüler-Faccin L, Sanseverino MTV, Mengue SS. Reproductive results associated with misoprostol and other substances utilized for interruption of pregnancy. Eur J Clin Pharmacol 2005 ; 61 : 71–2.

[27] Jick H, Holmes LB, Hunter JR, Madsen S, Stergachis A. First trimester drug use and congenital disorders. JAMA 1981 ; 246 : 343–6.

[28] Aselton P, Jick H, Milunsky A, Hunter JR, Stergachis A. First-trimester drug use and congenital disorders. Obstet Gynecol 1985 ; 65 : 451–5.

[29] Gouraud A, Garayt C, Beyens MN, Bernard N, Vial T, Descotes J. Ursodeoxycholic acid exposure in the first trimester of pregnancy. Drug Saf 2008 ; 31 : 936.

[30] Kondrackiene D, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Gastroenterology 2005 ; 129 : 894–901.

[31] Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy : a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. Hepatology 2005 ; 42 : 1399–405.

[32] Van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, Oresland T, Vermeire S, Munkholm P, et al. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. J Crohn's Colitis 2010 ; 4 : 493–510.

[33] Cornish J, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Clark SK, et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. Gut 2007 ; 56 : 830–7.

[34] Norgard B, Hundborg HH, Jacobsen BA, Nielsen GL, Fonager K. Disease activity in pregnant women with Crohn's disease and birth outcome : a regional Danish cohort study. Am J Gastroenterol 2007 ; 102 : 1947–54.

[35] Norgard B, Pedersen L, Christensen LA, Sorensen HT. Therapeutic drug use in women with Crohn's disease and birth outcomes : a Danish nationwide cohort study. Am J Gastroenterol 2007 ; 102 : 1406–13.

[36] Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs : a meta-analysis. Reprod Toxicol 2008 ; 25 : 271–5.

[37] Colombel JF, Brabant G, Gubier MC, Locquet A, Comes MC, Dehennault M, et al. Renal insufficiency in an infant : side-effect of prenatal exposure to mesalazine ? Lancet 1994 ; 344 : 620–1.

[38] Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E, Lemann M, Cosnes J. Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. Aliment Pharmacol Ther 1998 ; 12 : 1101–8.

[39] Delgado-Riley AM, Roger V, Zabaleta IA, Adams JA. Mesalamine associated neutropenia in a newborn. Int Pediatr 2002 ; 17 : 54–6.

[40] Bokström H, Holst RM, Hafström O, Swolin B, Johansson ML, Brunlöf G, et al. Fetal hemolytic anemia associated with maternal sulfasalazine therapy during pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 2006 ; 85 : 118–21.

[41] Jarnerot G, Into-Malmberg MB, Esbjorner E. Placental transfer of sulphasalazine and sulfapyridine and some of its metabolites. Scand J Gastroenterol 1981 ; 16 : 693–7.

[42] Mountifield RE, Prosser R, Bampton P, Muller K, Andrews JM. Pregnancy and IBD treatment : this challenging interplay from a patient's perspective. J Crohn's Colitis 2010 ; 4 : 176–82.

[43] Rosa FW, Baum C, Shaw M. Pregnancy outcomes after first-trimester vaginitis drug therapy. Obstet Gynecol 1987 ; 69 : 751–5.

Tableau 12.1. Utilisation des médicaments à visée gastroentérologique chez la femme enceinte

	Utilisation possible (données rassurantes ou bénéfice thérapeutique important)		À éviter par prudence (peu de données mais absence d'éléments inquiétants)	Déconseillé (données insuffisantes ou suspicion d'effets nocifs)	Contre-indiqué
	Première intention	Seconde intention			
Anti-acides et pansements gastro-intestinaux					
Anti-acides d'action locale	Anti-acides à base de sel de calcium ou de magnésium (Magnésie composée®, Rennie®)	Anti-acides à base de sel d'aluminium : Maalox Maux d'estomac®, Phosphalugel®, Riopan®, Rocgel®, Xolaam®			
Anti-acides associés à des alginates	Gaviscon®, Gaviscon Menthe®, Gavisconnel®	Topaal®, Topalkan®			
Associations diverses	Gastropax®, Neutroses®, Rennie Deflatine®	Acidrine®, Gastropulgite®, Gelox® Maalox ballonnnements®, Moxydar®, Mutesa®, Polysilane Delalande®			
Pansements gastro-intestinaux	Actapulgite®, Bédélix®, Bolinan® Pepsane®, Poly-Karaya®, Polysilane Upsa®, Siligaz®	Smecta®			
Antidiarrhéiques et ralentisseurs du transit					
Antibactériens intestinaux			Nifuroxazide Colistine		
Antisécrétoires intestinaux			Racécadotril		
Argiles	Actapulgite®	Smecta®			
Ralentisseurs du transit		Lopéramide (traitement ponctuel uniquement)	Opium Lopéramide (en fin de grossesse)		
Autres antidiarrhéiques		Bacilor®, Lactéol®, Lyo-bifidus®, Sacolène®, Salicarine®			
Anti-émétiques					
Antagonistes de la dopamine	Métoclopramide	Après T1 : dompéridone	Alizapride Métopimazine À T1 : dompéridone		

Anti-histaminiques H1	Doxylamine (hors AMM) Méclozine (hors AMM)	Dimenhydrinate Diphénhydramine			
Antagonistes 5HT3		Ondansétron (uniquement en cas d'échec des traitements précédents)	Granisétron Tropisétron		
Anti-ulcéreux					
Anti-histaminiques H2	Ranitidine		Cimétidine Famotidine		
Inhibiteurs de la pompe à protons	Oméprazole Ésoméprazole	Lansoprazole Pantoprazole	Rabéprazole		
Autres anti-ulcéreux			Sucralfate		Miso-prostol
Laxatifs et préparations aux investigations coliques					
Laxatifs de lests ou mucilages	Normacol®, Psylia®, Spagulax®, Transilane®		Kaologeais®, Karayal®		
Laxatifs lubrifiants	En prise ponctuelle : Lansoÿl®, Lubentyl®, Melaxose®, Parapsyllium®, Restrical®, Transulose®				
Laxatifs osmotiques	En prise ponctuelle : Carbonex®, Chlorumagène®, Duphalac®, Forlax®, Hépagrume®, Hépargitol®, Importal®, Lactulose®, Melaxose®, Movicol®, Sorbitol Delalande®, Transipeg®, Transulose®				
Laxatifs par voie rectale	En prise ponctuelle : Éductyl®, Microlax®, Normacol lavement®				
Laxatifs stimulants		En prise ponctuelle : Jamylène®, Norgalax®	Agiolax®, Contalax®, Dulcolax®, Fructines®, Grains de Vals®, Herbesan®, Idéolaxyl®, Modane®, Mucinum®, Péristaltine®, Petites pilules Carter®, Pursennide, Sénokot®, Tamarine®		
Préparations aux investigations coliques	Colopeg®, Fortrans®, Klean-Prep®, Moviprep®	Citrafleet®, Colokit®, Fleet Phospo-soda®, X-Prep®			

(Suite)

Tableau 12.1. (Suite)

Médicaments des maladies hépatiques et pancréatiques					
Lithiase biliaire et cirrhose biliaire primitive		Acide ursodésoxycolique (après T1)	Acide ursodésoxy-colique (à T1)		
Hépatite virale chronique		Interféron-alpha Lamivudine	Ténofovir	Adéfovir Bocéprévir Entécavir Télaprévir Telbivudine	Ribavi-rine
Insuffisance pancréatique		Créon®, Eurobiol®			
Médicaments des maladies inflammatoires intestinales chroniques					
Anti-TNF		• À T1[(1)] : – adalimumab – infliximab	• Après 20 SA[(1)] : – adalimumab – infliximab		
Corticoïdes locaux	Budésonide Hydrocortisone	Bétaméthasone			
Aminosalicylés	Mésalazine Olsalazine Sulfasalazine		Aminosalicylate de sodium		
Autres médicaments utilisés en gastro-entéro-hépatologie					
Antifongiques à visée digestive		Amphotéricine B Nystatine			
Anti-hémorroïdaires par voie topique		En traitement ponctuel : Anusol®, Cirkan®, Deliproct®, Hirucrème®, Phlébocrème®, Phlébosup®, Proctolog®, Rectoquotane®, Sédorrhoïde®, Titanoréine®, Titanoréine lidocaïne® Tronothane®, Ultraproct®			

Anti-hémorroïdaires par voie générale		Ampécyclal®, Dio® Diovenor®, Flavan® Ginkor Fort®, Intercyton®, Médiveine®, Rhéoflux®, Veinamitol®, Véliten®, Vénirène®	Aphloïne®, Arkogélules Marronnier d'Inde®, Bicirkan®, Cémaflavone®, Cyclo 3 fort®, Daflon®, Esbériven®, Histo-Fluine®, Vascodran®, Veinobiase®		
Antispasmodiques à visée digestive	Spasfon®, MétéoxaneDuo®		Acticarbine®, Colopriv®, Dicetel® Duspatalin®, Métésospasmyl®, Pinavérium Biphar®, Spasmopriv®	Librax®	
Charbon	En traitement ponctuel : Arkogélules Charbon végétal®, Carbolevure®, Carbophos®, Carbosylane®, Carbosymag®, Charbon de Belloc®		Cantabilline®	Sulfarlerm® Arginine Veyron®, Citrate de Bétaïne®, Hépadial®, Légalon®	
Enzymes			Amylodiastase®, Pancrélase®, Papaïne Trouette-Perret		
Trimébutine	Après T1		Au cours de T1		
Autres médicaments des troubles dyspeptiques			Bi-Citrol®, Bolcitol®, Canol®, Chophytol®, Désintex®, Digeodren®, Digeoslor®, Généserine®, Hépanéphrol®, Maalox digestion difficile®, Oddibil®, Oxyboldine®, Raphanus S. Potier®, Solution Stago®, Vibtil®	En raison de la présence d'alcool : Choléodron®, Désintex-Choline®, Digestodoron®, Élixir Bonjean®, L-107®, Schoum®	

(1) À réserver aux formes très actives et ne répondant pas aux autres traitements.

Gynécologie

Chapitre 13

H. Cissoko, N. Bernard, A.-P. Jonville-Bera, T. Vial

Attention

Les médicaments spécifiques à la grossesse ne sont pas traités dans cet ouvrage.

Contraceptifs

Les contraceptifs hormonaux comprennent les estroprogestatifs par voie orale qui associent de l'éthinylestradiol (voir ci-dessous), à un progestatif de première génération (noréthistérone, norgestriénone), de deuxième génération (lévonorgestrel, norgestrel) ou de troisième génération (désogestrel, gestodène ou norgestimate) (voir ci-dessous) ; les estroprogestatifs par voie transdermique (Evra®) ou intravaginale (Nuvaring®) ; les progestatifs par voie orale microdosés (désogestrel, lévonorgestrel), par implant sous-cutané (Nexplanon®) ou injectable (médroxyprogestérone).

La poursuite accidentelle et parfois prolongée d'un contraceptif après le début d'une grossesse méconnue n'est pas exceptionnelle.

Contraceptifs estroprogestatifs

L'hypothèse d'une association entre les estroprogestatifs et certaines malformations, évoquée dans d'anciennes études, n'a pas été confirmée par une méta-analyse de 12 études prospectives qui montre que le risque global de malformation majeure, de malformation cardiovasculaire ou des membres n'est pas augmenté chez 6102 femmes exposées en début de grossesse à une contraception orale [1]. Une autre méta-analyse ne retrouve pas non plus d'augmentation du risque de malformation des organes génitaux externes [2], et une étude rétrospective confirme aussi l'absence d'association avec le risque d'hypospadias [3]. Seule une étude cas-témoins récente retrouve une augmentation modeste du risque d'hypoplasie du cœur gauche (OR : 2,3 [1,3–4,3]) et de gastroschisis (OR : 1,8 [1,3 –2,7]) [4], mais les multiples comparaisons statistiques rendent difficile l'interprétation de cette étude exploratoire pour laquelle les auteurs concluent d'ailleurs que le risque de malformation majeure n'est probablement pas augmenté. Il n'y a pas de données spécifiques aux estroprogestatifs administrés par voie transdermique ou vaginale, qui exposent à des concentrations en stéroïdes comparables à celles des estroprogestatifs oraux.

Plusieurs études n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque d'anomalie congénitale en cas de poursuite d'un contraceptif estroprogestatif pendant la grossesse. Ces données doivent permettre de rassurer une patiente ayant poursuivi sa contraception après le début de la grossesse, y compris après le début de la différenciation sexuelle.

Contraceptifs progestatifs

Voir chapitre 13 : gynécologie, progestatifs de synthèse.

Contraceptifs d'urgence : lévonorgestrel, ulipristal

Dans une étude de cohorte portant sur 332 grossesses survenues malgré la prise d'une contraception d'urgence au lévonorgestrel, l'incidence des malformations, des FCS et des grossesses ectopiques était similaire à celle du groupe témoin [5]. L'ulipristal n'est pas tératogène chez l'animal, mais il n'y a, à ce jour, aucune donnée clinique.

Dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre ou avec lévonorgestrel

Aucun effet tératogène n'a été rapporté avec les DIU au cuivre, mais une augmentation du risque de FCS et de complications obstétricales (infection, rupture prématurée des membranes, accouchement prématuré) est possible si le DIU est resté en place. La quantité de lévonorgestrel délivrée par le DIU en contenant est très inférieure à la dose virilisante décrite avec d'anciens progestatifs très androgénomimétiques. Ainsi, des études n'ont pas retrouvé d'augmentation du risque malformatif ou d'anomalie génitale en cas de grossesse poursuivie avec un DIU au lévonorgestrel, mais le risque de grossesse ectopique serait augmenté [6].

En cas de grossesse sous DIU au cuivre ou associé à du lévonorgestrel, une grossesse extra-utérine doit être exclue. S'il est réalisable, le retrait du DIU est conseillé, mais ce geste peut provoquer un avortement spontané. Son maintien peut augmenter le risque de complications obstétricales (infection, FCS, rupture prématurée des membranes, accouchement prématuré), et le déroulement de la grossesse doit alors faire l'objet d'une surveillance attentive. À ce jour, il n'y a pas de données en faveur d'une augmentation du risque malformatif lié au lévonorgestrel en cas de maintien du DIU.

Endométriose

Analogues de la GnRH

Voir chapitre 13 : gynécologie, stérilité.

Autres antigonadotropes

Danazol

Le danazol a une forte activité androgénique et une virilisation des fœtus féminins est possible en cas de traitement poursuivi après 8 SA (date de début de la différenciation sexuelle) [7]. Aucune conséquence n'a été décrite lors d'un traitement bref ou si le fœtus est masculin. Le traitement doit débuter à J1 ou J2 du cycle en association à une contraception non hormonale. En cas d'aménorrhée, l'éventualité d'une grossesse doit être recherchée.

Si une grossesse débute pendant un traitement par danazol, celui-ci devra être arrêté. En cas de traitement prolongé au-delà de la différenciation sexuelle, il faut rechercher des signes de virilisation d'un fœtus féminin à l'échographie. Le danazol est contre-indiqué au-delà de 8 SA.

Progestatifs

Voir chapitre 13 : gynécologie, progestatifs de synthèse.

Estrogènes

Les estrogènes n'ont pas d'indications pendant la grossesse, mais une femme peut débuter une grossesse pendant un traitement par éthinylestradiol (par exemple pour améliorer la glaire cervicale au cours du traitement d'une hypofertilité). Chez l'animal, les estrogènes à forte dose augmentent la fréquence des anomalies génitales des fœtus mâles ou femelles. En clinique, les rares données spécifiques aux œstrogènes non associés (éthinylestradiol, estradiol) n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène chez des nouveau-nés de femmes exposées après le début de la grossesse [8].

On peut être rassurant en cas de survenue d'une grossesse au cours du traitement par éthinylestradiol, mais ceci doit cependant conduire à l'arrêt immédiat du traitement.

Interruption de grossesse (IVG)

Misoprostol

Voir chapitre 12 : gastroentérologie, antisécrétoires et antiulcéreux.

Autres prostaglandines : dinoprostone, sulprostone, géméprost

L'évaluation des risques liés à une exposition à ces prostaglandines se pose en cas d'échec d'IVG au 1er trimestre. La dinoprostone est tératogène chez l'animal (anomalies squelettiques, oculaires,

neurologiques, faciales) et quelques cas d'anomalie fœtale ont été rapportés après échec d'une IVG [9]. Dans une série de 71 grossesses exposées à la mifépristone, huit cas de malformation ont été observés, dont sept pour lesquelles il y avait eu une prise de géméprost [10]. La plupart des anomalies observées étaient bien compatibles avec celles décrites avec le misoprostol, un autre analogue des prostaglandines. Aucune donnée n'est disponible pour la sulprostone.

Il est probable que les effets utérotoniques et vasoconstricteurs de ces prostaglandines entraînent les mêmes conséquences que le misoprostol. La patiente doit alors bénéficier d'une échographie morphologique soigneuse orientée sur le massif facial, les membres et le système nerveux central, avec si possible un examen de la motilité faciale.

Mifépristone

En cas d'échec ou d'arrêt de la procédure d'une IVG avec ce stéroïde de synthèse à action antiprogestative, une patiente peut choisir de poursuivre sa grossesse, qui aura donc été exposée à la mifépristone (associée ou non à une prostaglandine). Un effet tératogène a été observé dans l'une des trois espèces animales évaluées et un passage placentaire a été mis en évidence dans l'espèce humaine [11]. Cependant, dans le suivi prospectif de 121 grossesses, seuls quatre cas de malformations ont été observés, dont deux étaient plus probablement attribuables à une exposition associée au misoprostol [12]. La mifépristone seule ne semble donc pas majorer le risque de malformation et une patiente peut être rassurée si elle souhaite poursuivre sa grossesse.

Prévention des anomalies embryofœtales

Voir chapitre 16 : métabolisme-diabète-nutrition, vitamines, acide folique.

Progestatifs de synthèse (dont contraceptifs progestatifs)

Bien qu'ils n'aient pas d'indications pendant la grossesse, celle-ci peut débuter pendant le traitement. Chez l'animal, une masculinisation des fœtus féminins est notée avec des doses importantes de progestatif. En clinique, une masculinisation des fœtus féminins (hypertrophie clitoridienne) n'a été décrite qu'avec de fortes doses d'anciens progestatifs très androgénomimétiques (noréthistérone) et quelques études font également état de cas de féminisation de fœtus mâles [13]. Ces données ne peuvent pas être extrapolées aux progestatifs utilisés actuellement (en gynécologie ou pour la contraception) qui sont moins androgénomimétiques. Plusieurs études ne trouvent d'ailleurs pas d'augmentation du risque malformatif avec les progestatifs actuels [14, 15]. Si une étude récente a conclu à une augmentation du risque d'hypospadias (OR : 3,7 [2,3 –6]) chez les nouveau-nés de femmes traitées par un progestatif 4 semaines avant et 14 semaines après la conception afin d'induire une conception ou de prévenir un avortement [16], le risque n'était pas augmenté chez les utilisatrices d'un contraceptif à base de progestatif.

Les progestatifs de synthèse récents (contraceptifs ou non) n'ayant quasiment pas d'effets androgénomimétiques, il n'y a pas de risque pour une grossesse débutée pendant le traitement. En cas de grossesse de découverte tardive et exposée au-delà de 8 SA à un progestatif de synthèse fortement dosé, on peut proposer, par précaution, une étude attentive de la sphère urogénitale lors de l'échographie morphologique, en raison du risque théorique de virilisation des fœtus féminins.

Stérilité

Il arrive qu'une femme déjà enceinte poursuive accidentellement des médicaments utilisés pour la prise en charge de la stérilité. De plus, le clomifène, la leuproréline et la triptoréline ont une demi-vie d'élimination longue, ce qui peut conduire à une exposition de l'embryon même s'ils sont arrêtés avant la conception. L'évaluation du risque potentiel de malformation est compliquée par le fait que l'infertilité elle-même et/ou les techniques de fécondation *in vitro* peuvent être associées à une majoration du risque de certaines malformations [17].

Clomifène

Tératogène dans certaines espèces animales, le clomifène a été associé à diverses malformations [18]. Les risques les plus discutés sont les anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) et les hypospadias. Pour les AFTN, une méta-analyse de dix études comportant une exposition au clomifène en période périconceptionnelle ne confirme pas cette association [19], alors que des études plus récentes l'évoquent de nouveau [20]. Le risque d'hypospadias, qui repose sur la similitude structurelle du clomifène avec le diéthylstilbestrol, n'a pas été retrouvé dans une étude cas-témoins [21], alors qu'une autre a retrouvé cette association uniquement avec les formes sévères d'hypospadias, ceci ne reposant toutefois que sur deux cas exposés [22]. Enfin, deux études prospectives portant sur des femmes ayant poursuivi le clomifène après la conception retrouvent huit cas de malformation sur 131 nouveau-nés, dont quatre cas de malformation squelettique [23, 24].

Si une augmentation du risque de certaines malformations reste possible avec le clomifène, celle-ci est probablement faible. Il est donc justifié de rassurer une patiente exposée en début de grossesse et de proposer une échographie soigneuse du tube neural, du squelette et des organes génitaux masculins.

Gonadotrophines extractives et recombinantes

D'après une compilation de plusieurs études portant sur 1160 nouveau-nés de mères ayant eu une induction de l'ovulation par HMG-HCG non recombinantes, le taux de malformations majeures observé était de 2,1 %, donc similaire à celui attendu [25]. Aucune donnée n'est disponible avec les formes recombinantes mais aucune conséquence spécifique n'est *a priori* attendue.

Analogues de la GnRH

Agonistes de la GnRH : buséréline, leuproréline, nafaréline, triptoréline

Les conséquences de la poursuite accidentelle d'un agoniste de la GnRH après la conception ont été évaluées dans plusieurs séries totalisant environ 400 grossesses ainsi exposées, majoritairement à la buséréline, à la leuproréline ou à la triptoréline [26]. L'incidence des malformations observées n'était que de 1,6 % et celui des grossesses extra-utérines comparable à l'incidence attendue. Seule une étude rétrospective mentionne des troubles du développement psychomoteur (troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité, troubles moteurs ou du langage, épilepsie) chez quatre des six enfants exposés en début de grossesse et examinés entre 3 et 9 ans [27], mais depuis, aucune étude de grande ampleur n'a confirmé ou infirmé ces données.

Antagonistes de la GnRH : cétrorelix, ganirelix

Ces médicaments ont une demi-vie courte et, théoriquement, l'embryon n'y est pas exposé. Aucun cas d'administration accidentelle après le début d'une grossesse n'a été rapporté.

Vulvovaginites (tableau 13.1)

Antibactériens locaux

Povidone iodée

Voir chapitre 10 : dermatologie, antibactériens locaux.

Le passage systémique des dérivés iodés pouvant être à l'origine d'une hypothyroïdie néonatale transitoire, l'utilisation prolongée de povidone iodée est contre-indiquée à partir du 2e trimestre. Si elle est nécessaire, une utilisation ponctuelle reste cependant possible pendant la grossesse.

Anti-infectieux locaux : néomycine, polymyxine B, nystatine

Il n'y a pas d'augmentation de l'incidence des malformations après exposition *in utero* par voie vaginale à la nystatine [28], et les rares données avec la polymyxine B par voie parentérale sont rassurantes [29]. Cependant, dans la mesure où les spécialités à base de nystatine par voie vaginale contiennent toujours de la néomycine, un aminoside, leur utilisation est déconseillée en raison du risque théorique d'ototoxicité en cas de passage systémique.

Antifongiques nitro-5-imidazolés

Antifongiques par voie orale

Voir chapitre 15.2 : infectiologie, antiparasitaires systémiques, anti-amibiens tissulaires.

Ils sont prescrits par voie orale dans le traitement complémentaire des candidoses vaginales dans le but d'obtenir la stérilisation d'une candidose intestinale associée et dans les trichomonases urogénitales et les vaginites non spécifiques.

Antifongiques par voie vaginale : butoconazole, éconazole, fenticonazole, isoconazole, miconazole, sertaconazole, tioconazole

Par voie orale, seul le fenticonazole est tératogène chez l'animal à dose élevée. Pour l'éconazole et le miconazole, deux études n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène lors de leur utilisation par voie vaginale [30, 31]. En raison d'un recul ancien et de l'analyse d'un nombre très important de grossesses exposées au miconazole, sans effet malformatif ou fœtotoxique identifié [32], il peut être prescrit pendant la grossesse si besoin. Aucune augmentation du risque de malformation majeure n'a été retrouvée chez 444 nouveau-nés après traitement maternel par butoconazole au cours du 1er trimestre [32]. Si les données sont encore peu nombreuses avec l'éconazole et le butoconazole, leur utilisation est possible si nécessaire compte tenu de leur mode d'administration (dose unique) et du faible passage systémique. En revanche, l'omoconazole, l'isoconazole, le sertaconazole et le tioconazole doivent être évités au 1er trimestre compte tenu de l'absence de donnée chez la femme enceinte. Enfin, en raison des données animales suggérant une possible embryotoxicité et malgré un faible passage systémique, il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser le fenticonazole pendant la grossesse.

Le miconazole peut être prescrit pendant la grossesse si besoin. En seconde intention, l'utilisation de l'éconazole ou du butoconazole est possible si nécessaire.

Anti-herpétiques locaux

Voir chapitre 15.3 : infectiologie, antiviraux.

Les données avec l'aciclovir par voie générale sont rassurantes et peuvent être extrapolées à la voie locale.

Trichomonacides : nitro-5-imidazolés

Voir chapitre 15.2 : antiparasitaires systémiques.

Ils sont utilisés dans les trichomonases urogénitales et les vaginites non spécifiques.

Références

[1] Bracken MB. Oral contraception and congenital malformations in offspring : a review and analysis of prospective studies. Obstet Gynecol 1990 ; 76(3 Pt 2) : 552–7.

[2] Raman-Wilms AL, Tseng AL, Wighardt S, Einarson TR, Koren G. Fetal genital effects of first-trimester sex hormone exposure : a meta-analysis. Obstet Gynecol 1995 ; 85 : 141–9.

[3] Norgaard M, Wogelius P, Pedersen L, Rothman KJ, Sorensen HT. Maternal use of oral contraceptives during early pregnancy and risk of hypospadias in male offspring. Urology 2009 ; 74 : 583–7.

[4] Waller DK, Gallaway MS, Taylor LG, Ramadhani TA, Canfield MA, Scheuerle A, et al. National Birth Defects Prevention Study. Use of oral contraceptives in pregnancy and major structural birth defects in offspring. Epidemiology 2010 ; 21 : 232–9.

[5] Wang Y, Ren F, Yu W, Cheng L. Pregnancy outcome after levonorgestrel-only emergency contraception failure : a prospective cohort study. Hum Reprod 2009 ; 24 : 1605–11.

[6] Backman T, Rauramo I, Huhtala S, Koskenvuo M. Pregnancy during the use of levonorgestrel intrauterine system. Am J Obstet Gynecol 2004 ; 190 : 50–4.

[7] Brunskill PJ. The effects of fetal exposure to danazol. Br J Obstet Gynecol 1992 ; 99 : 212–5.

[8] Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, MA : Publishing Sciences Group ; 1977.

[9] Wood PL, Burgess SP, Dison P. Growth retardation and fetal hydrocephalus developing after discontinuation of a mid-trimester termination procedure : case report. Br J Obstet Gynecol 1987 ; 94 : 372–4.

[10] Sitruk-Ware R, Davey A, Sakiz E. Fetal malformation and failed medical termination of pregnancy. Lancet 1998 ; 352 : 323.

[11] Hill NC, Selinger M, Ferguson J, MacKenzie IZ. The placental transfer of mifepristone (RU 486) during the second trimester and its influence upon maternal

and fetal steroid concentrations. Br J Obstet Gynaecol 1990 ; 97 : 406–11.

[12] Bernard N, Cournot MP, Carlier P, Alt M, Barjhoux CE, Bos-Thompson MA, et al. Continuation of pregnancy after first-trimester exposure to mifepristone : is there a risk ? Reprod Toxicol 2011 ; 31 : 256.

[13] Schardein JL. Congenital abnormalities and hormones during pregnancy : a clinical review. Teratology 1980 ; 22 : 251–70.

[14] Resseguie LJ, Hick JF, Bruen JA, Noller KL, O'Fallon WM, Kurland LT. Congenital malformations among offspring exposed in utero to progestins, Olmsted County, Minnesota, 1936–1974. Fertil Steril 1985 ; 43 : 514–9.

[15] Rock JA, Wentz AC, Cole KA, Kimball Jr AW, Zacur HA, Early SA, et al. Fetal malformations following progesterone therapy during pregnancy : a preliminary report. Fertil Steril 1985 ; 44 : 17–9.

[16] Shaw GM, Laurent C, Croughan MS, Olney RS, Lammer EJ. Maternal progestin intake and risk of hypospadias. Arch Pediatr Adolesc Med 2005 ; 159 : 957–62.

[17] Zhu JL, Basso O, Obel C, Bille C, Olsen J. Infertility, infertility treatment, and congenital malformations : Danish national birth cohort. BMJ 2006 ; 333 : 679.

[18] Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, Rasmussen SA. Use of clomiphene citrate and birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997–2005. Hum Reprod 2011 ; 26 : 451–7.

[19] Greenland S, Ackerman DL. Clomiphene citrate and neural tube defects : a pooled analysis of controlled epidemiologic studies and recommendations for future studies. Fertil Steril 1995 ; 64 : 936–41.

[20] Wu YW, Croen LA, Henning L, Najjar DV, Schembri M, Croughan MS. Potential association between infertility and spinal neural tube defects in offspring. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2006 ; 76 : 718–22.

[21] Sorensen HT, Pedersen L, Skriver MV, Norgaard M, Norgard B, Hatch EE. Use of clomifene during early pregnancy and risk of hypospadias : population based case-control study. BMJ 2005 ; 330 : 126–7.

[22] Meijer WM, de Jong-Van den Berg LT, van den Berg MD, Verheij JB, de Walle HE. Clomiphene and hypospadias on a detailed level : signal or chance ? Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2006 ; 76 : 249–52.

[23] Carlier P, Choulika S, Efthymiou ML. Grossesses exposées au clomifène : analyse de 39 demandes de renseignements dont 25 avec évolution connue. Therapie 1996 ; 51 : 532–6.

[24] Elefant E, Vaudre-Williams F, Roux C. Pregnancy outcome after postconceptional exposure to clomifene citrate. Reprod Toxicol 1994 ; 8 : 449.

[25] Shoham Z, Zosmer A, Insler V. Early miscarriage and fetal malformations after induction of ovulation (by clomiphene citrate and/or human menotropins), in vitro fertilization, and gamete intrafallopian transfer. Fertil Steril 1991 ; 55 : 1–11.

[26] Platteau P, Gabbe M, Famelos M, Kovacs G, Healy D. Should we still advise infertile couples to use (barrier) contraception before IVF down-regulation ? Fertil Steril 2000 ; 74 : 655–9.

[27] Lahat E, Raziel A, Friedler S, Schieber-Kazir M, Ron-El R. Long-term follow-up of children born after inadvertent administration of a gonadotrophin-releasing hormone agonist in early pregnancy. Hum Reprod 1999 ; 14 : 2656–60.

[28] Rosa FW, et al. Pregnancy outcomes after first-trimester vaginitis drug therapy. Obstet Gynecol 1987 ; 69 : 751–5.

[29] Kazy Z, Puho E, Czeizel AE. Parenteral polymyxin B treatment during pregnancy. Reprod Toxicol 2005 ; 20 : 181–2.

[30] Czeizel AE, Kazy Z, Vargha PA. Population-based case-control teratological study of vaginal econazole treatment during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003 ; 111 : 135–40.

[31] Czeizel AE, Kazy Z, Puhó E. Population-based case-control teratologic study of topical miconazole. Congenit Anom (Kyoto) 2004 ; 44 : 41–5.

[32] Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference guide to foetal and neonatal risk. 8th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2008. p. 437–8.

Tableau 13.1. Traitement de la vulvovaginite chez la femme enceinte

	Utilisation possible (données rassurantes ou bénéfice thérapeutique important)		À éviter par prudence (peu de données mais absence d'éléments inquiétants)	Déconseillé (données insuffisantes ou suspicion d'effets nocifs)	Contre-indiqué
	Première intention	Seconde intention			
Antibactériens locaux	Si traitement court : povidone iodée			Néomycine/ polymyxine B/ nystatine	À T2 si prolongé : povidone iodée
Antifongiques locaux	Miconazole	Butoconazole Éconazole Après T1 : – isoconazole – omoconazole – sertaconazole – tioconazole	À T1 : – isoconazole – omoconazole – sertaconazole – tioconazole	Fenticonazole	
Anti-herpétiques locaux	Aciclovir				
Trichomonacides	Métronidazole		Ornidazole Secnidazole Tinidazole		

Hémostase et hématopoïèse

CHAPITRE 14

V. Gras-Champel, V. Brenet-Dufour, D. Carlhant, T. Vial

Anti-hémorragiques (tableau 14.1)

Acide tranexamique

Cet antifibrinolytique est parfois utilisé hors AMM en alternative au danazol dans la prévention des poussées d'œdème angioneurotique héréditaire. Bien que les données cliniques soient inexistantes au 1er trimestre, l'absence d'effet tératogène chez l'animal rend sa poursuite acceptable après le diagnostic de la grossesse si ce traitement est jugé efficace. Il a aussi été proposé dans le traitement des hémorragies du 2e ou du 3e trimestre, contexte dans lequel il ne lui a pas été attribué d'augmentation du risque de complications maternelles thrombo-emboliques ni de complications fœtales malgré des concentrations d'acide tranexamique au sang du cordon de l'ordre de 70 % des concentrations maternelles [1].

Étamsylate

La négativité des données expérimentales et l'absence de cas d'anomalie congénitale en clinique malgré son ancienneté sont les seuls éléments permettant d'être rassurants en cas d'exposition à l'étamsylate en début de grossesse. Pour les mêmes raisons, son utilisation devrait être évitée de principe chez la femme enceinte.

Anti-agrégants plaquettaires (tableau 14.1)

L'aspirine est l'anti-agrégant plaquettaire de référence chez la femme enceinte. Son utilisation est validée par de nombreux essais cliniques dans la prévention de la pré-éclampsie en cas d'antécédents de pathologie vasculaire placentaire tels qu'éclampsie et pré-éclampsie, hématome rétroplacentaire, antécédent de MFIU ou de RCIU vasculaire [2, 3]. Dans cette utilisation, l'aspirine est recommandée en France à des doses de 100 à 160 mg/j entre 12 et 35 SA [4], mais des doses plus faibles (50 à 150 mg/j) sont employées dans la majorité des études internationales [3].

L'association aspirine–HBPM dès le début de la grossesse a aussi montré son efficacité dans la prévention du risque de pertes fœtales précoces à répétition associées au syndrome des antiphospholipides [2, 4, 5]. En revanche, son intérêt en cas d'antécédents de FCS à répétition d'origine inexpliquée n'est pas démontré [6].

L'utilisation d'un anti-agrégant dans la prévention secondaire de la maladie thrombo-embolique artérielle est beaucoup plus rare puisque ces pathologies touchent essentiellement le sujet âgé.

Dans son indication comme anti-agrégant plaquettaire, le flurbiprofène est préconisé à des doses équivalentes ou proches de celles ayant un effet anti-inflammatoire non stéroïdien, ce qui justifie une contre-indication formelle à partir de 24 SA révolues (voir chapitre 7 : anti-inflammatoires, anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Aspirine à faible dose (< 300 mg/j)

Au 1er trimestre

Alors que les AINS ont parfois été associés à un risque d'infertilité réversible (voir chapitre 7 : anti-inflammatoires, anti-inflammatoires non stéroïdiens), les faibles doses d'aspirine débutées avant un transfert d'embryon ont, à l'inverse, été utilisées pour améliorer le flux sanguin utérin dans le but d'augmenter le taux de nidation et de réduire

celui de FCS dans les protocoles de fécondation *in vitro*. L'intérêt de cette pratique reste cependant débattu [7].

Aucune information spécifique n'est disponible sur les éventuels risques malformatifs de l'aspirine à faible dose et les études ayant évalué son intérêt chez la femme enceinte ne portent que sur des traitements débutés après la fin de l'embryogenèse. De plus, les études portant sur l'évaluation de son risque tératogène potentiel n'apportent pas d'informations permettant de distinguer les effets selon la dose ou la durée du traitement utilisée. Les informations disponibles portent donc sur l'aspirine toutes doses confondues, quelle que soit la durée du traitement, et sans prendre en compte la nature de l'indication (voir chapitre 6 : antalgiques – antipyrétiques, antalgiques non opioïdes). À ce jour, l'utilisation de faibles doses d'aspirine n'a cependant jamais été directement associée à une majoration du risque de malformation majeure.

Aux 2e et 3e trimestres, et en période prénatale

Aux doses anti-agrégantes, l'aspirine n'entraîne pas de conséquence cardiaque, rénale, fœtale ou néonatale, y compris en traitement chronique. De même, une méta-analyse montre l'absence d'effet significatif de ces faibles doses sur le risque d'hémorragie obstétricale, de mortalité péri- et néonatale, d'hémorragie intraventriculaire ou d'autres saignements chez le nouveau-né, l'aspirine étant toutefois habituellement interrompue vers 35 SA dans les indications obstétricales évaluées [3]. Enfin, et contrairement à certaines études, la cohorte EPIPAGE ne retrouve pas de conséquences à long terme chez des enfants prématurés évalués à l'âge de 5 ans et exposés *in utero* à de faibles doses d'aspirine et suggère même un possible effet bénéfique sur le développement neurocomportemental de ces prématurés [8].

La poursuite de l'aspirine jusqu'à l'accouchement pourrait, en théorie, exposer la mère et le nouveau-né à des complications hémorragiques. Ce problème ne se pose qu'en cas d'accouchement avant 35 SA pour les indications obstétricales, dans les indications médicales de prophylaxie des accidents thrombo-embolique artériels, ou en cas de syndrome des antiphospholipides. Dans ces deux dernières situations, une évaluation individuelle rigoureuse du risque thrombo-embolique doit être réalisée car l'arrêt de l'aspirine dans la semaine précédant l'accouchement, comme ceci est souvent proposé, peut conduire à une récidive d'accident vasculaire. De même, la poursuite de l'aspirine jusqu'en fin de grossesse amène souvent à déconseiller abusivement une anesthésie locorégionale, alors que le risque hémorragique est très faible en l'absence d'anomalie conjointe de l'hémostase ou de traitement associé altérant l'hémostase.

Clopidogrel

Le clopidogrel n'est pas tératogène chez l'animal. Outre des cas publiés isolés mentionnant un déroulement normal de la grossesse après exposition au clopidogrel pendant le 1er trimestre, un suivi prospectif du réseau des CRPV portant sur 21 grossesses évolutives retrouve un cas d'interruption pour anamnios secondaire à la poursuite d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et deux malformations probablement attribuables à une autre cause parmi les 20 nouveau-nés (scaphocéphalie et acide valproïque ; fente palatine chez une patiente diabétique)[1]. L'analyse de ces données n'indique aucun effet indésirable fœtal ou néonatal évocateur d'une toxicité du clopidogrel, mais seulement sept patientes avaient poursuivi le clopidogrel pendant toute la grossesse.

Autres anti-agrégants plaquettaires : cilostazol, dipyridamole, prasugrel, ticlopidine

Chez l'animal, le cilostazol est tératogène à forte dose alors que des doses plus faibles, proches des doses thérapeutiques humaines, entraînent un retard d'ossification. Ces données, ainsi que l'existence d'alternatives thérapeutiques comme l'aspirine et un bénéfice modeste dans l'artérite des membres inférieurs justifient de le contre-indiquer au cours de la grossesse.

Pour le dipyridamole, non tératogène chez l'animal, les données humaines sont inexistantes au

1 T. Vial, communication personnelle.

1er trimestre. Au-delà, de rares données indiquent un intérêt potentiel dans la prévention de la pré-éclampsie, sans conséquence délétère pour la mère et le nouveau-né [9].

Les données animales n'indiquent pas d'effet tératogène du prasugrel ou de la ticlopidine, mais aucune donnée clinique n'est disponible.

Quel que soit l'anti-agrégant concerné, il est licite de rassurer une patiente exposée en début de grossesse en raison de l'absence de risque malformatif formellement identifié en clinique.

Si un traitement anti-agrégant est nécessaire, la prescription d'aspirine à faible dose (< 300 mg/j) est à préférer, les données étant nombreuses et rassurantes. Néanmoins, en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à l'aspirine, le recours au clopidogrel est envisageable dans les indications cardiologiques.

En fin de grossesse et dans les indications non obstétricales, la décision éventuelle d'un arrêt de l'anti-agrégant plaquettaire avant l'accouchement doit être prise avec beaucoup de circonspection, en mettant en regard le risque d'accident thrombo-embolique avec celui, exceptionnel, d'accident hémorragique.

Antithrombotiques (tableau 14.1)

Avec une prévalence d'environ 1/1000, la maladie thrombo-embolique veineuse au cours de la grossesse est la deuxième cause de mortalité maternelle en France. L'utilisation des anticoagulants pendant la grossesse reste néanmoins une situation peu fréquente, surtout pour les traitements prolongés. Les principales indications sont la prévention et le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse, la prévention du risque de complications obstétricales associées à un syndrome des antiphospholipides et la prévention des thromboses chez les patientes porteuses d'une prothèse valvulaire cardiaque [2, 4].

Antithrombines

Antithrombine humaine

Elle est indiquée dans les déficits constitutionnels ou acquis sévères en antithrombine. Utilisée chez une trentaine de femmes enceintes, sans signalement d'effets indésirables fœtaux ou néonatals [10], elle a une place dans les formes sévères de déficit en antithrombine.

Dabigatran

Chez l'animal, la toxicité fœtale signalée est difficilement interprétable car obtenue à des doses maternotoxiques. Aucune donnée clinique n'est disponible. L'utilisation du dabigatran expose à des difficultés potentielles de prise en charge d'un accident hémorragique en raison de l'absence d'antidote. Tous ces éléments amènent à le déconseiller par prudence, sans toutefois qu'il y ait d'éléments d'inquiétude en cas d'exposition au début d'une grossesse non reconnue. Dans ce dernier cas, il convient alors de prendre le relais par une héparine si la poursuite d'un antithrombotique est jugée nécessaire.

Antivitamines K (AVK) : acénocoumarol, fluindione, warfarine

Les situations justifiant un traitement par AVK au cours de la grossesse sont peu nombreuses. Leur prescription est réservée aux cas exceptionnels où l'héparine ne peut être utilisée ou lorsqu'elle expose à un risque thrombo-embolique supérieur à celui des AVK, c'est-à-dire principalement en cas de prothèse valvulaire cardiaque mécanique [2]. Contrairement aux héparines, les AVK passent le placenta et sont tératogènes, ce qui rend essentiel la planification d'une grossesse chez toute femme en âge de procréer. Bien que la très grande majorité des cas d'embryopathie aux AVK ait été décrite avec la warfarine, une extrapolation à l'ensemble des AVK est justifiée car leurs effets tératogènes ou fœtaux sont liés à leur mécanisme d'action commun sur l'inhibition de la vitamine K époxide réductase [11].

Au 1er trimestre

Le tableau malformatif décrit, encore appelé « embryopathie aux antivitamines K », associe classiquement des malformations faciales affectant l'étage moyen de la face (hypoplasie nasale parfois associée à une sténose ou une atrésie des choanes, effondrement de l'ensellure

nasale, hypertélorisme, micrognathie, faciès aplati) et des anomalies squelettiques (dysplasie épiphysaire ponctuée et, plus rarement, hypoplasie distale des membres et anomalies de courbures du rachis) [12]. Des anomalies structurales majeures du système nerveux central (agénésie du corps calleux, schizencéphalie, méningocèle, malformation de Dandy-Walker, atrophie corticale, cérébelleuse ou optique) sont parfois présentes. Certaines anomalies neurologiques centrales peuvent aussi être la conséquence de phénomènes hémorragiques et s'observer à un stade plus tardif de la grossesse. Des malformations cardiovasculaires, pulmonaires ou rénales ont été rarement rapportées, et il n'est pas possible d'affirmer le rôle exclusif de l'AVK dans ces cas. Enfin, plusieurs études retrouvent une augmentation du risque de FCS (22–25 %) qui peut traduire l'élimination d'un embryon malformé ou témoigner de la sévérité de la pathologie vasculaire sous-jacente [13].

L'incidence des malformations majeures, incluant l'embryopathie aux AVK, est estimée entre 4 et 10 % selon les revues systématiques ou les études prospectives de grande taille [12, 13], l'incidence la plus élevée étant retrouvée chez les patientes ayant une valve mécanique [14]. La majorité des auteurs s'accordent sur une période à risque majoré qui se situe entre 8 et 12 SA. Ainsi, une étude prospective portant sur 666 patientes traitées par un AVK retrouve un taux de malformation proche de celui attendu dans la population générale chez les femmes ayant interrompu ce traitement avant la 8e SA [13]. Enfin, une relation entre le risque de complication embryofœtale, notamment celui de FCS, et une dose de warfarine > 5 mg a été retrouvée dans une étude [15].

Aux 2e et 3e trimestres, et en période prénatale

Le risque de perte fœtale, de prématurité, et d'hémorragie fœtale ou placentaire persiste pendant toute la grossesse [12]. Il résulte d'une capacité limitée de synthèse des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants par le foie fœtal et de l'absence de passage placentaire des facteurs procoagulants maternels. Le risque de micro-hémorragies pouvant être responsables d'anomalies neurologiques centrales (microcéphalie, hydrocéphalie, atrophie cérébrale…) est aussi augmenté, et des cas d'hémorragies intracrâniennes massives ont été rapportés. Globalement, le risque hémorragique a été évalué à environ 1 % [12].

Un éventuel retentissement sur le développement neurocomportemental à long terme reste controversé. L'étude prospective la plus importante a reposé sur l'évaluation d'une cohorte de 291 enfants exposés *in utero* à un AVK et âgés de 7,5 à 15 ans [16]. La grande majorité avait été exposée uniquement au cours des 2e et 3e trimestres pendant une durée moyenne de 16 semaines. Aucun impact sur la taille, la croissance, les capacités d'apprentissage scolaire et le quotient intellectuel (QI) moyen n'a été identifié, mais les auteurs retrouvent un peu plus d'enfants ayant un QI < 80 dans le groupe AVK par rapport aux témoins (4 % *versus* 1 %), en notant que les 11 enfants concernés avaient tous été exposés exclusivement après le 1er trimestre. Les mêmes auteurs ont également mis en évidence des anomalies neurocomportementales mineures plus fréquentes dans le groupe exposé.

Un risque d'hémorragie fœtale ou néonatale est à redouter en fin de grossesse. Il est donc indispensable de remplacer l'AVK par de l'héparine à partir de 36 SA.

Au total, l'utilisation des AVK est généralement proscrite pendant toute la grossesse en raison du risque tératogène et du risque hémorragique, et une contraception est donc souhaitable chez toute femme traitée en âge de procréer. Si un traitement par AVK doit être pris au long cours, il faut tout faire pour planifier la grossesse, afin de le substituer par un antithrombotique plus approprié avant la conception.

Si une grossesse est découverte au cours du traitement, celui-ci doit être arrêté rapidement (avant 8 SA). Si la poursuite d'une prévention thrombo-embolique reste justifiée, le relais peut être pris par une héparine fractionnée ou non fractionnée. Pour un traitement interrompu avant 8 SA, le risque de malformation peut être considéré comme

proche de celui observé dans la population générale. Si l'AVK est poursuivi au-delà de cette date, ce risque peut être estimé entre 6 à 10 %. L'échographie fœtale doit alors être plus particulièrement orientée sur le massif facial et le squelette, et comporter une évaluation de la croissance fœtale. Si le traitement est poursuivi ou repris après le 1er trimestre, il est justifié de proposer une surveillance fœtale orientée sur le système nerveux central.

Dans le cas d'une prothèse valvulaire mécanique, le choix de la prophylaxie reste très débattu. Une évaluation individuelle du niveau de risque prenant en compte le type de valve, sa position, l'existence d'une fibrillation auriculaire et les antécédents thrombo-emboliques est indispensable. Chez les patientes à faible risque thrombo-embolique, l'utilisation pendant toute la grossesse d'une HBPM, comme l'énoxaparine, semble possible à condition d'assurer une adaptation stricte et régulière des doses aux résultats du dosage du facteur anti-Xa. Chez les patientes à haut risque (par exemple valve mécanique en position mitrale chez une patiente en fibrillation auriculaire ou ayant un antécédent d'accident thrombo-embolique), la poursuite de l'AVK, avec éventuellement un relais par une héparine entre 8 et 12 ou 14 SA si la situation clinique le permet, reste recommandée en raison d'un risque majoré d'accident thrombo-embolique maternel avec les héparines.

Dans tous les cas, un relais par une héparine est pris à partir de 36 SA afin de limiter les risques hémorragiques de l'accouchement.

Héparines, groupe de l'héparine et fondaparinux

Héparines non fractionnées (HNF) : héparine sodique, héparine calcique

Les HNF ont un poids moléculaire élevé et ne traversent pas le placenta. De ce fait, elles ont été longtemps considérées comme l'antithrombotique de choix pendant la grossesse, quel que soit le terme. Ainsi, en l'absence de risque spécifique identifié et en raison d'un recul très ancien, les HNF sont les seules héparines à être officiellement autorisées sans restriction au 1er trimestre. Cependant, elles ne sont pas dénuées de risque, avec des complications maternelles possibles, en particulier des hémorragies, des thrombopénies induites par l'héparine (TIH), ou encore une ostéoporose avec une incidence de près de 2 % de fractures ostéoporotiques chez les femmes exposées de façon prolongée pendant leur grossesse [2]. De plus, le schéma posologique à deux ou trois injections sous-cutanées quotidiennes impose une contrainte à prendre en compte sur la durée de la grossesse, avec une possible majoration des risques d'épisodes de sur- ou de sous-dosage.

En fin de grossesse, une prudence particulière s'impose en raison des risques hémorragiques utéroplacentaires, particulièrement au moment de l'accouchement et un traitement par HNF à dose curative contre-indique une anesthésie péridurale ou une rachianesthésie.

Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) : daltéparine, énoxaparine, nadroparine, tinzaparine

Le poids moléculaire des HBPM reste élevé et l'absence de passage transplacentaire a été démontré aux 2e et 3e trimestres, ce qui rend peu probable un passage en début de grossesse. Plusieurs études ayant inclus des femmes traitées dès le 1er trimestre ont été publiées. Bien qu'il s'agisse souvent de petits effectifs, aucune n'a montré d'effet délétère spécifique à ce stade de la grossesse. On peut notamment retenir quatre études portant sur un total de 318 grossesses exposées au moins au 1er trimestre (principalement daltéparine et énoxaparine) qui ne suggèrent pas d'augmentation du taux de malformation [17–20].

De plus, les HBPM exposent à un moindre risque de TIH, de saignement et d'ostéoporose que les HNF, même lors de traitements prolongés [21]. Leur demi-vie plus longue permet aussi de diminuer le nombre d'injections quotidiennes et d'améliorer le confort des patientes. Enfin, elles ont montré leur efficacité

dans les différentes indications de l'HNF chez la femme enceinte. Bien qu'il n'y ait pas d'essai clinique prospectif randomisé de grande taille comparant les HNF et les HBPM, de nombreuses études indiquent que les HBPM ont aujourd'hui une place de choix dans la stratégie antithrombotique préventive et curative chez la femme enceinte, surtout au cours des 2e et 3e trimestres [2].

Comme pour les HNF, un traitement à dose curative en fin de grossesse contre-indique une anesthésie péridurale ou une rachianesthésie. Ces techniques d'anesthésie peuvent cependant être utilisées lors d'un traitement HBPM à dose préventive à condition de respecter un délai d'au moins 12 heures entre l'injection et la réalisation du geste. Une surveillance neurologique attentive est recommandée, en raison du risque d'hématome intrarachidien. En général, le traitement prophylactique par HBPM est repris dans les 6 à 8 heures qui suivent la réalisation de la technique ou l'ablation du cathéter.

Danaparoïde

Les données sont limitées à la négativité des études animales, l'absence de passage transplacentaire, et une expérience limitée à un peu plus de 50 grossesses exposées au 1er trimestre sans anomalie fœtale ou néonatale attribuée à ce médicament [22].

Fondaparinux

Les études animales sont négatives et son passage transplacentaire est nul ou trop faible pour exercer une activité anticoagulante [23]. À ce jour, une trentaine de grossesses exposées au 1er trimestre au fondaparinux ont été publiées sans qu'il soit fait mention d'anomalies fœtales ou néonatales [20, 24]. En raison de l'absence d'antidote, son utilisation expose cependant aux difficultés potentielles de prise en charge d'un accident hémorragique.

Dérivés de l'hirudine : désirudine, lépirudine

Les données sont limitées à la lépirudine, non tératogène chez l'animal, mais avec un faible passage transplacentaire chez le rat. Chez l'homme, seuls des cas isolés d'exposition au 1er trimestre ont été publiés, sans mention d'anomalies fœtales ou néonatales [25].

Inhibiteur du facteur XA : rivaroxaban

Il n'y a pas de données cliniques, mais les études animales suggèrent une toxicité embryofœtale et placentaire. De plus, l'absence d'antidote peut gêner la prise en charge d'une complication hémorragique. Le rivaroxaban est donc déconseillé chez la femme enceinte.

Les recommandations officielles préconisent encore l'utilisation de la calciparine, notamment en traitement curatif ou au cours du 1er trimestre, et autorisent celle de l'énoxaparine, de la daltéparine et de la nadroparine dans le cadre d'un traitement préventif après le 1er trimestre. Cependant en raison des données rassurantes, de leur maniement plus facile et de la meilleure tolérance maternelle, il est légitime de proposer les HBPM en première intention pour les traitements préventifs et en seconde intention pour les traitements curatifs, quel que soit le trimestre de la grossesse, comme en témoignent les dernières recommandations de l'*American College of chest physicians* [2].

Quel que soit le trimestre de la grossesse, la survenue d'une complication liée à une HNF (TIH ou allergie) justifie une substitution par le danaparoïde. En cas d'indisponibilité du danaparoïde, ou dans les rares cas de réactions allergiques croisées héparine/danaparoïde, le recours au fondaparinux (hors AMM) ou à la lépirudine peut s'envisager.

Dans tous les cas, le traitement est interrompu dès le début du travail s'il s'agit d'un traitement prophylactique, et 24 heures avant l'accouchement en cas de traitement curatif, avec un relais par une perfusion continue d'HNF chez les patientes à haut risque thrombotique. La surveillance néonatale comporte la réalisation d'une numération formule sanguine et d'un bilan d'hémostase (activité anti-Xa ou TCA).

Stimulants de l'hématopoïèse

(tableau 14.1)

Facteurs de croissance érythrocytaires : darbepoetin alfa, époétine alfa, époétine bêta, époétine thêta, méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta

Chez le fœtus, de l'érythropoïétine endogène est produite par le foie fœtal durant la grossesse, et le taux d'érythropoïétine endogène mesuré dans le sang du cordon est plus élevé en cas de pré-éclampsie ou de diabète maternel [26]. Par ailleurs, l'érythropoïétine semble avoir un rôle dans le développement placentaire et la sécrétion de prolactine. Chez l'homme, aucun passage transplacentaire de l'époétine alfa n'a été mis en évidence [27]. Ces données ne sont pas disponibles pour les autres érythropoïétines, mais leur poids moléculaire identique ou supérieur à celui de l'époétine alfa plaide contre leur passage.

Au 1er trimestre

Les études animales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène des différentes formes d'érythropoïétine recombinante, et des effets fœtotoxiques n'ont été observés qu'à très fortes doses avec l'époétine alfa. Les données cliniques sont limitées à moins d'une dizaine de cas isolés de traitement par époétine alfa poursuivi au 1er trimestre, sans mention de malformations ou de complications attribuables au traitement [9].

Aux 2e et 3e trimestres, et en période prénatale

L'efficacité d'une érythropoïétine à partir du 2e trimestre a été étudiée chez 26 patientes ayant une anémie modérée à sévère résistant à la supplémentation en fer [28]. Une réponse favorable a été obtenue chez 73 % des patientes, sans complication fœtale ou anomalie hématologique néonatale. Chez quelques patientes traitées par de l'époétine alfa, généralement dans le cadre d'une insuffisance rénale, une hypertension, une pré-éclampsie, un hydramnios, un RCIU ou une prématurité ont été observés, mais le rôle respectif de la pathologie maternelle et de l'époétine alfa est difficile à juger [9, 29].

Si une érythropoïétine est indispensable au cours de la grossesse en raison d'une anémie sévère ou de la nécessité de transfusions régulières, ce recours est possible en préférant alors l'époétine alfa en raison d'un recul plus important et de données cliniques rassurantes. Les risques théoriques d'une stimulation délétère de l'érythropoïèse fœtale semblent improbables en raison de l'absence de passage placentaire. Cependant, il convient de prendre en compte la majoration possible du risque d'hypertension artérielle et d'événements thrombo-emboliques maternels et d'informer l'équipe obstétricale afin d'adapter la surveillance de la grossesse.

Facteurs de croissance leucocytaires : filgrastim, lénograstim, pegfilgrastim

Le filgrastim et le lénograstim sont les formes recombinantes du G-CSF. Une forme pégylée de filgrastim, le pegfilgrastim, permet d'obtenir une durée d'action prolongée. Malgré son poids moléculaire élevé, un passage transplacentaire du G-CSF recombinant a été démontré à l'approche du terme, avec une augmentation du taux de neutrophiles chez les nouveau-nés exposés plus de 30 heures avant l'accouchement [30].

Chez l'animal, des doses élevées de G-CSF recombinant n'ont pas entraîné d'effet tératogène, et les effets fœtotoxiques observés sont probablement consécutifs à une toxicité maternelle. L'expérience clinique est limitée à une quarantaine de cas avec exposition pendant toute ou partie de la grossesse, sans conséquence néfaste pour la grossesse ou le nouveau-né [9]. Le Registre international des neutropénies sévères chroniques ne mentionne pas non plus de malformation ou de pathologie néonatale sur un total de 20 grossesses exposées au filgrastim pendant une durée médiane de deux trimestres, et ne montre pas de différence sur le devenir de ces grossesses par rapport à 105 grossesses non traitées par G-CSF [31].

Si un traitement par G-CSF est indispensable au cours de la grossesse, l'utilisation du filgrastim est préférée, quel que soit le terme, du fait des quelques informations rassurantes disponibles. En raison d'incertitudes sur le risque leucémogène du G-CSF évoqué dans le cadre du traitement des neutropénies congénitales et du passage placentaire du G-CSF recombinant, ce traitement doit être réservé aux neutropénies chroniques sévères ou en cas de chimiothérapie myélosuppressive au cours de la grossesse.

Facteurs de croissance plaquettaire : eltrombopag, romiplostim

Aucune donnée clinique n'est disponible pour ces médicaments indiqués dans le traitement du purpura thrombopénique auto-immun chronique réfractaire. Les données animales indiquent un passage placentaire, l'absence d'effet tératogène mais une toxicité fœtale potentielle aux doses maternotoxiques, avec un risque de stimulation de la production de plaquettes fœtales.

En raison de l'absence de données et du risque fœtal éventuel, les facteurs de croissance plaquettaires sont à réserver aux situations où il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

Références

[1] Peitsidis P, Kadir RA. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. Expert Opin Pharmacother 2011 ; 12 : 503–16.

[2] Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2008 ; 133 (Suppl. 6) : S844–86.

[3] Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, on behalf of the Paris Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia : a meta-analysis of individual patient data. Lancet 2007 ; 369 : 1791–8.

[4] ANAES-Conférence de consensus. Thrombophilie et grossesse (prévention des risques thrombotiques et placentaires). Institut Pasteur-Paris ; 2003.

[5] Noble LS, Kutteh WH, Lashey N, Franklin RD, Herrada J. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss : prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. Fertil Steril 2005 ; 83 : 684–90.

[6] Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyák K, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. N Engl J Med 2010 ; 362 : 1586–96.

[7] Ruopp MD, Collins TC, Whitcomb BW, Schisterman EF. Evidence of absence or absence of evidence ? A reanalysis of the effects of low-dose aspirin in in vitro fertilization. Fertil Steril 2008 ; 90 : 71–6.

[8] Marret S, Marchand L, Kaminski M, Larroque B, Arnaud C, Truffert P, et al. EPIPAGE Study Group. Prenatal low-dose aspirin and neurobehavioral outcomes of children born very preterm. Pediatrics 2010 ; 125 : e29–34.

[9] Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and lactation. A Reference guide to foetal and neonatal risk. 8th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2008.

[10] Sharpe CJ, Crowther MA, Webert KE, Donnery C. Cerebral venous thrombosis during pregnancy in the setting of type I antithrombin deficiency : case report and literature review. Transfus Med Rev 2011 ; 25 : 61–5.

[11] Howe AM, Webster WS. The warfarin embryopathy : a rat model showing maxillonasal hypoplasia and other skeletal disturbances. Teratology 1992 ; 46 : 379–90.

[12] Van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, Touwen BC, van der Veer E, Heymans H. Teratogen update : fetal effects after in utero exposure to coumarins. Overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. Teratology 2002 ; 66 : 127–40.

[13] Schaefer C, Hannemann D, Meister R, Elefant E, Paulus W, Vial T, et al. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. Thromb Haemost 2006 ; 95 : 949–57.

[14] Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulant of pregnant women with mechanical heart valves. A systemic review of the literature. Arch Int Med 2000 ; 160 : 191–6.

[15] Cotrufo M, De Feo M, De Santo LS, Romano G, Della Corte A, Renzulli A, et al. Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. Obstet Gynecol 2002 ; 99 : 35–40.

[16] Van Driel D, Wesseling J, Sauer PJJ, van der Veer E, Touwen BCL, Smrkovsky M. In utero exposure to coumarins and cognition at 8 to 14 years old. Pediatrics 2001 ; 107 : 123–9.

[17] Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, Darmon JY, Boudignat O, Francoual C, et al. Venous

thromboembolism during pregnancy : a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 2001 ; 108 : 1134–40.

[18] Deruelle P, Denervaud M, Hachulla E, Ducloy-Bouthors AS, Valat AS, Puech F, et al. Use of low-molecular-weight heparin from the first trimester of pregnancy : a retrospective study of 111 consecutive pregnancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006 ; 127 : 73–8.

[19] Winger EE, Reed JL. A retrospective analysis of fondaparinux versus enoxaparin treatment in women with infertility or pregnancy loss. Am J Reprod Immunol 2009 ; 62 : 253–60.

[20] Hoke M, Kyrle PA, Philipp K, Pabinger I, Kaider A, Schönauer V, et al. Prospective evaluation of coagulation activation in pregnant women receiving low-molecular weight heparin. Thromb Haemost 2004 ; 91 : 935–40.

[21] Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy : a systematic review of safety and efficacy. Blood 2005 ; 106 : 401–7.

[22] Magnani HN. An analysis of clinical outcomes of 91 pregnancies in 83 women treated with danaparoid (Orgaran). Thromb Res 2010 ; 125 : 297–302.

[23] Dempfle CE. Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo. N Engl J Med 2004 ; 350 : 1914–5.

[24] Knol HM, Schultinge L, Erwich JJ, Meijer K. Fondaparinux as an alternative anticoagulant therapy during pregnancy. J Thromb Haemost 2010 ; 8 : 1876–9.

[25] Chapman ML, Martinez-Borges AR, Mertz HL. Lepirudin for treatment of acute thrombosis during pregnancy. Obstet Gynecol 2008 ; 112 : 432–3.

[26] Mamopoulos M, Bili H, Tsantali C, Assimakopoulos E, Mantalenakis S, Farmakides G. Erythropoietin umbilical serum levels during labor in women with preeclampsia, diabetes, and preterm labor. Am J Perinatol 1994 ; 11 : 427–9.

[27] Reisenberger K, Egarter C, Kapiotis S, Sternberger B, Gregor H, Husslein P. Transfer of erythropoietin across the placenta perfused in vitro. Obstet Gynecol 1997 ; 89 : 738–42.

[28] Sifakis S, Angelakis E, Vardaki E, Koumantaki Y, Matalliotakis I, Koumantakis E. Erythropoietin in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy. Gynecol Obstet Invest 2001 ; 51 : 150–6.

[29] Scott LL, Ramin SM, Richey M, Hanson J, Gilstrap LC. Erythropoietin use in pregnancy : two cases and a review of the literature. Am J Perinatol 1995 ; 12 : 22–4.

[30] Calhoun DA, Rosa C, Christensen RD. Transplacental passage of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in women with an imminent preterm delivery. Am J Obstet Gynecol 1996 ; 174 : 1306–11.

[31] Dale DC, Cottle TE, Fier CJ, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, et al. Severe chronic neutropenia : treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. Am J Hematol 2003 ; 72 : 82–93.

Tableau 14.1. Utilisation des médicaments de l'hémostase et de l'hématopoïèse chez la femme enceinte

	Utilisation possible (données rassurantes ou bénéfice thérapeutique important)		À éviter par prudence (peu de données mais absence d'éléments inquiétants)	Déconseillé (données insuffisantes ou suspicion d'effets nocifs)	Contre-indiqué
	Première intention	Seconde intention			
Hémostase					
Anti-agrégants plaquettaires	Aspirine faible dose (< 300 mg/j)	Clopidogrel[1] ou dipyridamole[1]	Prasugrel Ticlopidine Avant 24 SA : flurbiprofène		Cilostazol Après 24 SA : flurbiprofène
Antithrombine		Antithrombine humaine (en cas de déficit sévère en antithrombine)		Dabigatran	
Antivitamines K				Acénocoumarol Fluidione Warfarine	
Héparine et groupe de l'héparine	Héparine non fractionnée Après T1 : – énoxaparine – daltéparine – nadroparine	À T1 : – énoxaparine – daltéparine – nadroparine Danaparoïde[2] Fondaparinux ou lépirudine[3]	Désirudine Tinzaparine	Rivaroxaban	
Hématopoïèse					
Facteurs de croissance érythrocytaires		Époétine alfa	Époétine béta Époétine thêta Darbepoetin Méthoxy polyéthylène glycol- époétine bêta		
Facteurs de croissance leucocytaire		Filgrastim	Pegfilgrastim Lénograstim		
Facteurs de croissance plaquettaire				Eltrombopag Romiplostim	

(1) Si contre-indication à l'aspirine.
(2) Si contre-indication à l'héparine.
(3) Si contre-indication des autres antithrombotiques.

Infectiologie

Chapitre 15

15.1. Antibiotiques

C. Damase-Michel, M.-J. Jean-Pastor, P. Jolliet, A.-P. Jonville-Béra, I. Lacroix, C. Louvigné, E. Parry

Aminosides : amikacine, gentamicine, nétilmicine, spectinomycine, streptomycine, tobramycine (tableau 15.1)

Tous les aminosides traversent le placenta et les études animales montrent une atteinte rénale fœtale dose-dépendant, mais l'absence d'effet tératogène. Lors d'une exposition au 1er trimestre, deux cas d'anomalie rénale (hydronéphrose bilatérale et dysplasie rénale) ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées par gentamicine [1], mais une petite étude cas-témoins portant sur seulement 38 cas d'exposition à un aminoside (essentiellement gentamicine et néomycine) et une cohorte plus importante avec la streptomycine (n = 135) n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque malformatif [2, 3].

Des cas de surdité ont été rapportés chez des nouveau-nés exposés *in utero* à la streptomycine, à la kanamycine et à la gentamycine [4, 5], et deux études retrouvent une anomalie de l'audition chez six des 43 nouveau-nés exposés *in utero* à la streptomycine [6, 7]. Ces atteintes auditives ont été rapportées quelle que soit la période d'exposition. Avec la gentamicine, ce risque semble cependant moins important, et une étude rétrospective n'a pas retrouvé d'anomalie de l'audition chez 40 enfants de mères ayant reçu un court traitement par gentamicine (en moyenne 2,7 jours à 28 SA) [8]. Par ailleurs, les aminosides se concentrant dans le rein fœtal, il existe un risque théorique de néphrotoxicité fœtale.

Pendant la grossesse, l'utilisation des aminosides par voie parentérale doit être la plus courte possible, réservée aux pathologies infectieuses mettant en jeu le pronostic maternel, en préférant l'amikacine, la gentamicine, la nétilmicine, la spectinomycine ou la tobramycine, et en évitant la kanamycine et la streptomycine. La concentration plasmatique maternelle doit être étroitement suivie afin d'adapter la posologie et une évaluation de la fonction rénale et auditive (oto-émission) ultérieure de l'enfant est à envisager.

Antituberculeux : éthambutol, isoniazide, pyrazinamide, rifabutine, rifampicine (tableau 15.1)

En raison de la gravité de la tuberculose, une femme enceinte doit être traitée de la même façon qu'en dehors de la grossesse, les cas de tuberculose congénitale étant rares mais associés à une mortalité néonatale d'environ 50 %. Le traitement comprend l'association de trois ou quatre antibiotiques selon le schéma choisi. Le passage transplacentaire est documenté pour l'isoniazide, la rifampicine et l'éthambutol, et non connu pour la pyrazinamide et la rifabutine. L'isoniazide et la rifabutine ne sont pas tératogènes chez l'animal, mais des anomalies sont rapportées avec la rifampicine (spina bifida, fente palatine, anomalie du squelette) et l'éthambutol (fente labiopalatine, réduction des membres). Ces données sont absentes pour le pyrazinamide.

Au 1er trimestre

En clinique, les nombreuses données pour l'isoniazide, la rifampicine et l'éthambutol ne sont pas en faveur d'une augmentation du risque malformatif [4, 9]. Elles sont limitées pour le pyrazinamide avec seulement quelques grossesses exposées sans conséquence fœtale [10] et il n'y a pas de données avec la rifabutine.

Aux 2e et 3e trimestres, et en période prénatale

Aucune toxicité fœtale particulière n'est décrite avec les antituberculeux [9]. La rifampicine, et dans une moindre mesure la rifabutine, étant des inducteurs enzymatiques, elles diminuent les facteurs vitamine K-dépendant avec un risque de troubles hémorragiques chez le nouveau-né, qui a été confirmé pour la rifampicine [11]. L'administration de vitamine K1 *per os* à la mère dans les 15 jours précédant l'accouchement et par voie injectable au nouveau-né est préconisée.

Pendant toute la grossesse

Les besoins en pyridoxine étant accrus chez la femme enceinte, une supplémentation en vitamine B6 (50 mg/jour) est conseillée afin de prévenir les éventuels effets neurotoxiques de l'isoniazide. Dans une étude chez 3681 femmes enceintes traitées par isoniazide, cinq ont développé une hépatite (dont deux fatales) au cours ou au décours de leur grossesse, soit une incidence 2,5 fois plus élevée qu'attendue [12]. Ceci conduit à préconiser une surveillance mensuelle du bilan hépatique en cas de traitement pendant la grossesse.

Chez la femme enceinte, les données sont nombreuses pour l'isoniazide, la rifampicine et l'éthambutol. L'absence de données pour le pyrazinamide et la rifabutine doit conduire à les réserver aux situations où il n'existe pas d'alternative. Une supplémentation maternelle en vitamine B6 et une surveillance mensuelle du bilan hépatique sont nécessaires en cas de traitement par isoniazide, ainsi qu'une supplémentation par vitamine K en fin de grossesse et chez le nouveau-né pour les patientes traitées par rifampicine ou rifabutine.

Bêtalactamines (tableau 15.1)

Pénicillines : amoxicilline, ampicilline, cloxacilline, oxacilline, pénicilline G et V, pipéracilline, ticarcilline

Aucune de ces pénicillines n'est tératogène chez l'animal. En clinique, l'innocuité de l'ampicilline, de l'amoxicilline et des pénicillines G et V au 1er trimestre a été montrée dans diverses études épidémiologiques comportant plusieurs milliers de patientes exposées [3, 4, 13], et il n'a pas non plus été retrouvé d'association spécifique entre la prise d'une pénicilline (en tant que classe) et diverses malformations spécifiques dans une étude cas-témoins [14]. Pour l'oxacilline, seule une petite étude cas-témoins ne comportant que 14 patientes exposées apporte des éléments rassurants [15]. En revanche, les données cliniques sont insuffisantes pour la cloxacilline et absentes pour la pipéracilline et la ticarcilline.

Inhibiteurs des bêtalactamases : acide clavulanique, sulbactam, tazobactam

Ces substances ne sont pas tératogènes chez l'animal. Dans deux études ayant suivi plus de 700 patientes, l'association amoxicilline–acide clavulanique n'augmentait pas le risque de malformation en cas d'exposition au 1er trimestre [4, 16]. Pour cette association, une étude avait suggéré une augmentation du risque d'entérocolite nécrosante chez des nouveau-nés de mères traitées pour une rupture prématurée des membranes [17], mais ceci n'a pas été confirmé dans une étude cas-témoins [18]. Plusieurs études chez des femmes traitées par l'association ampicilline–sulbactam au cours des 2e et 3e trimestres ne retrouvent pas d'effets délétères sur le fœtus [4]. Enfin, aucune donné clinique n'est disponible pour le tazobactam.

Compte tenu du bénéfice attendu, l'utilisation des pénicillines associées ou non à un inhibiteur des bêtalactamases (acide clavulanique, tazobactam, sulbactam) peut être envisagée quel que soit le terme de la grossesse. Il faut préférer, si possible, les pénicillines les mieux connues telles que l'amoxicilline, l'ampicilline et les pénicillines G et V.

Céphalosporines

Les céphalosporines sont divisées en trois groupes : première génération (céfaclor, céfadroxil, céfalexine, céfalotine, céfatrizine, céfazoline, céfradine), deuxième génération (céfamandole, céfoxitine, céfuroxime) et troisième génération par voie injectable (céfépime, céfotaxime, cefpirome, ceftazidime, ceftriaxone) ou orale (céfixime, céfotiam, cefpodoxime).

Aucune céphalosporine n'est tératogène chez l'animal. Pour l'ensemble de la classe, deux études cas-témoins n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de malformation ou d'association avec des malformations spécifiques en cas de traitement maternel par une céphalosporine au 1er trimestre, l'une de ces études comportant essentiellement des expositions à la céfalexine [14, 19]. Pour le céfuroxime, trois études totalisant un peu plus de 160 grossesses exposées confirment ces données rassurantes [20, 21]. Dans la seule étude ayant évoqué une augmentation de l'incidence des malformations cardiovasculaires et/ou des fentes palatines après traitement par céfaclor, céfalexine, céfradine ou ceftriaxone, le rôle de la pathologie maternelle et la prise d'autres médicaments pouvaient également être en cause [4]. Cette même étude ne retrouve pas d'augmentation de l'incidence des malformations avec le céfadroxil, et d'autres données sur de petits effectifs apportent des résultats rassurant avec la céfradine et la ceftriaxone [22, 23].

Au-delà du 1er trimestre, plusieurs études ont confirmé la bonne tolérance maternofœtale de plusieurs de ces céphalosporines, comme le céfaclor [24], la céfalexine [25], la céfazoline [25], le céfotiam [26], la ceftriaxone [23, 25] et le céfuroxime [20].

En revanche, aucune donnée clinique n'est disponible pour les autres céphalosporines (céfalotine, céfamandole, céfatrizine, céfépime, céfotaxime, céfoxitine, cefpirome).

Pendant la grossesse, l'utilisation d'une céphalosporine bien évaluée comme le céfadroxil, la céfalexine, le céfuroxime ou la ceftriaxone est à préférer. Toutefois, si la pathologie maternelle le justifie, compte tenu du bénéfice attendu, l'utilisation d'une autre céphalosporine peut être envisagée quel que soit le terme.

Autres bêtalactamines : aztréonam, doripénème, ertapénem, imipénem–cilastatine, méropénem

Il n'y a pas d'expériences cliniques publiées avec ces bêtalactamines non tératogènes chez l'animal, à l'exception d'une étude chez 100 femmes ne rapportant pas d'effets délétères pour le nouveau-né après administration d'imipénem–cilastatine dans le cadre d'une rupture prématurée de la poche des eaux [27].

Les données humaines étant quasi inexistantes avec ces bêtalactamines, on leur préfère si possible une autre (voir ci-dessus). Cependant, si la pathologie maternelle le justifie, compte tenu du bénéfice attendu, leur utilisation peut être envisagée si besoin quel que soit le terme.

Glycopeptides : téicoplanine, vancomycine (tableau 15.1)

La vancomycine et la téicoplanine ne sont pas tératogènes chez l'animal. Ces glycopeptides, en particulier la vancomycine, traversent le placenta [28]. Aucune donnée ne permet d'évaluer le risque malformatif en clinique, mais aucun cas de malformation secondaire à l'utilisation de ces antibiotiques en début de grossesse n'a été publié. En raison de leurs effets indésirables, les risques redoutés pendant la grossesse sont, en théorie, une atteinte rénale fœtale et une éventuelle atteinte auditive. Cependant, dans une petite série de dix femmes enceintes traitées par vancomycine pendant plus d'une semaine, le suivi des nouveau-nés n'a pas mis en évidence d'insuffisance rénale, ni de diminution de l'audition [29]. L'autre risque de la vancomycine est la survenue de manifestations d'histamino-libération avec notamment hypotension et éruption diffuse prurigineuse *(Red Man Syndrome)*. Celles-ci ont été retrouvées chez sept des 13 femmes ayant reçu 1 g de vancomycine sur une heure au moment de l'accouchement, et ont été attribuées à une posologie trop élevée et/ou à une injection trop rapide [28]. En cas d'hypotension maternelle sévère, il existe alors un risque de bradycardie fœtale [30]. Enfin, une posologie

plus élevée de vancomycine serait nécessaire chez la femme enceinte en raison d'une augmentation de sa clairance urinaire et de son volume de distribution [31].

Pendant la grossesse, si la pathologie maternelle le justifie, l'utilisation des glycopeptides est envisageable quel que soit le terme. Compte tenu du risque potentiel d'ototoxicité et de néphrotoxicité, une évaluation des fonctions auditive (oto-émissions) et rénale du nouveau-né peut être proposée en cas d'utilisation prolongée pendant la grossesse. En raison du risque d'histamino-libération, la vancomycine ne doit pas être administrée à un débit trop rapide.

Enfin, en raison d'une absorption digestive négligeable, le recours à la vancomycine par voie orale pour la prise en charge d'une colite à Clostridium difficile est sans risque.

Lincosamides et synergistines (ou apparentés aux macrolides)

(tableau 15.1)

Synergistines : pristinamycine

Les études chez l'animal, anciennes et incomplètes, n'ont pas révélé de potentiel tératogène. Quelques cas isolés faisant état d'une utilisation pendant la grossesse sans conséquence pour le fœtus [32] et le recul important sans effet indésirable signalé pendant la grossesse sont les seuls arguments en faveur de l'absence d'effet délétère de la pristinamycine.

Lincosamides : clindamycine, lincomycine

La clindamycine traverse le placenta. Il n'a pas été retrouvé d'incidence anormale des malformations chez 647 nouveau-nés dont les mères avaient reçu de la clindamycine par voie orale ou vaginale au cours du 1er trimestre [4]. Dans des études où la clindamycine a été utilisée par voie vaginale pour traiter la bactériose vaginale au-delà de 12 SA [33], ou par voie orale en association à la quinine pour un paludisme chloroquinorésistant [34], il n'a pas été rapporté de conséquences fœtales.

Pour la lincomycine, une étude sur 302 femmes (dont environ 100 traitées au 1er trimestre) n'a pas mis en évidence de majoration du risque de malformation ou de complications fœtales par rapport à un groupe témoin [35].

Malgré des données cliniques insuffisantes, en raison du bénéfice attendu dans certaines indications, l'utilisation de la pristinamycine peut être envisagée au cours de la grossesse si la pathologie maternelle le justifie.

Au 1er trimestre, en raison des données très limitées, l'utilisation de la clindamycine et de la lincomycine est à éviter et à réserver aux situations où il n'existe pas d'alternative. Aux 2e et 3e trimestres, leur utilisation est envisageable si la pathologie maternelle le justifie, en raison du bénéfice attendu.

Macrolides et kétolides : azithromycine, clarithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine, spiramycine, télithromycine

(tableau 15.1)

Parmi ces macrolides, seule la clarithromycine est tératogène chez l'animal à forte dose (fentes palatines, anomalies cardiovasculaires), alors que ces données sont difficilement interprétables pour la télithromycine, les effets observés (anomalie de l'ossification, malformation rénale) l'ayant été en présence d'une maternotoxicité. Leur passage placentaire est documenté, sauf pour la josamycine, la midécamycine et la télithromycine pour lesquelles il apparaît toutefois probable.

En clinique, aucune augmentation du risque de malformation n'a été identifiée avec l'azithromycine pour plus de 1500 grossesses exposées au 1er trimestre [36, 37].

Pour la clarithromycine, les données cliniques actuelles ne confirment pas les effets tératogènes observés chez l'animal, mais elles restent insuffisantes pour conclure. Dans trois études regrou-

pant plus de 300 patientes traitées au 1er trimestre, l'incidence des malformations majeures n'était cependant pas différente de celle d'un groupe témoin ou de la population générale [38–40].

Avec l'érythromycine, une étude avait initialement évoqué une augmentation du risque de malformation cardiovasculaire parmi les 1844 nouveau-nés exposés au 1er trimestre [41], mais ces résultats ne sont pas confirmés dans différentes études de plus grande ampleur ayant analysé plusieurs milliers de patientes traitées en début de grossesse [4, 14, 36, 42, 43]. Une augmentation du risque de sténose du pylore en cas de traitement en fin de grossesse a aussi été discutée [41], mais n'a pas été retrouvée dans une cohorte rétrospective et une étude cas-témoins [44, 45].

Les données relatives à la roxithromycine sont trop limitées pour conclure, avec mention de trois cas de malformations hétérogènes pour 48 grossesses exposées au 1er trimestre [40, 46].

Si la spiramycine est utilisée avec une bonne tolérance depuis de nombreuses années pour diminuer le risque de transmission maternofœtale de la toxoplasmose, aucune étude n'a spécifiquement évalué un éventuel risque malformatif en cas de traitement au 1er trimestre. De même, il n'existe pas de données cliniques avec la josamycine. Ces deux macrolides bénéficient toutefois d'un recul important sans malformation rapportée.

Enfin aucune information n'est disponible avec la midécamycine et la télithromycine.

Pour l'ensemble de ces macrolides, il n'a pas été décrit d'anomalie fœtale ou néonatale particulière lors de leur utilisation aux 2e et 3e trimestres.

Si un macrolide est nécessaire pendant la grossesse, l'utilisation de l'azithromycine, de l'érythromycine, de la spiramycine et, éventuellement, de la josamycine est à privilégier. Il est préférable de ne pas utiliser la clarithromycine en raison d'un doute sur un éventuel effet malformatif chez l'animal, et la midécamycine, la roxithromycine ou la télithromycine en raison de données insuffisantes. En cas d'exposition à la clarithromycine en début de grossesse, un examen attentif de la face et du cœur peut être proposé lors de l'échographie morphologique.

Nitro-5 imidazolés

Voir chapitre 15.2 : antiparasitaires systémiques, anti-amibiens tissulaires.

Quinolones (tableau 15.1)

Fluoroquinolones : ciprofloxacine, énoxacine, lévofloxacine, loméfloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, ofloxacine, péfloxacine

Les fluoroquinolones ne sont pas tératogènes chez l'animal, mais plusieurs sont embryotoxiques à dose maternotoxique en raison d'une sensibilité particulière de certaines espèces aux antibiotiques.

Toutes fluoroquinolones confondues, les données publiées portent sur plus de 1500 grossesses exposées pour lesquelles il n'a pas été retrouvé d'augmentation du risque de malformation majeure ou de FCS en cas de traitement au 1er trimestre [36, 47]. Ces résultats rassurants ont été confirmés dans une méta-analyse [48]. Les données les plus nombreuses concernent la ciprofloxacine et la norfloxacine qui doivent être privilégiées si le recours à une fluoroquinolone est nécessaire en début de grossesse.

Les quinolones altèrent le cartilage articulaire immature chez le jeune chien. Cet effet concerne essentiellement les articulations porteuses et est proportionnel à la dose, la durée de traitement et la concentration locale. Même s'il reste rare, ce risque a aussi été identifié chez de jeunes enfants traités et la question d'une toxicité articulaire après exposition *in utero* en période fœtale reste donc naturellement posée. Il faut cependant souligner que la charge au niveau des articulations est très faible pendant la vie *in utero* et qu'aucun cas d'atteinte des cartilages secondaire à un traitement par une fluoroquinolone pendant la grossesse n'a été décrit à ce jour. Néanmoins, les conséquences à moyen ou à long terme d'une exposition *in utero* sur les cartilages restent encore méconnues. Enfin, le risque théorique d'hémolyse en cas d'administration en fin de grossesse en présence d'un déficit congénital en G6PD n'a jamais été rapporté.

En l'absence d'effet tératogène identifié, il convient d'être rassurant en cas d'exposition à une fluoroquinolone en début de grossesse. Bien que les données cliniques soient encore insuffisantes et que les risques pour le cartilage fœtal ne puissent être formellement exclus, l'utilisation des fluoroquinolones est possible, en seconde intention, dans la pyélonéphrite ou la cystite aiguë gravidique, par exemple en cas de contre-indication à une bêtalactamine ou si les données de l'antibiogramme ne laissent que ce choix. Dans ces situations, l'utilisation de la ciprofloxacine ou éventuellement de la norfloxacine est préférable, en raison du plus grand recul clinique.

Quinolones de première génération

Des effets tératogènes ont été observés chez l'animal avec l'acide nalidixique et la fluméquine, mais pas avec l'acide pipémidique.

Acide nalidixique

Une étude cas-témoins ne retrouve pas d'association entre un traitement par acide nalidixique au cours deux premiers mois de grossesse et le risque global de malformation, mais elle évoque un risque accru de sténose du pylore lors d'une exposition entre le 4e et le 9e mois de grossesse [49]. La pertinence de cette association est douteuse en raison du petit nombre de cas évalués et de la multiplicité des tests statistiques. Une autre étude portant sur 63 femmes (dont six exposées au 1er trimestre) n'a pas identifié de conséquence particulière pour le nouveau-né [50].

Acide pipémidique, fluméquine

Les donnés sont limitées à un suivi prospectif qui ne retrouve aucun cas de malformation chez 15 et 12 patientes ayant été traitées respectivement par acide pipémidique ou fluméquine au cours du 1er trimestre[2].

2 T. Vial, communication personnelle.

En raison des données animales, il est préférable de ne pas utiliser l'acide nalidixique ou la fluméquine pendant la grossesse. L'acide pipémidique peut être envisagé si nécessaire en seconde intention au 1er trimestre. Il existe un risque théorique de toxicité articulaire et, en fin de grossesse, d'hémolyse chez le nouveau-né en cas de déficit congénital en G6PD.

Sulfamides antibactériens

(tableau 15.1)

Les sulfamides inhibent la synthèse d'acide folique nécessaire à la croissance de certaines bactéries.

Sulfaméthoxazole, triméthoprime (cotrimoxazole)

Dans le cotrimoxazole, le sulfaméthoxazole est associé au triméthoprime, autre antagoniste de l'acide folique, afin d'éviter les résistances. Le risque potentiel de déficit en acide folique ne survient habituellement que pour une posologie élevée de cotrimoxazole, un traitement prolongé et/ou chez des patientes ayant déjà un déficit en folates. Expérimentalement, l'effet tératogène du triméthoprime (fente palatine, exencéphalie, atteinte des membres chez le rat) s'expliquerait par l'effet antifolique. Avec le sulfaméthoxazole, les études chez le rat ont aussi mis en évidence des fentes palatines.

Au 1er trimestre

Le sulfaméthoxazole et le triméthoprime traversent le placenta. Alors que des études anciennes n'indiquaient pas d'augmentation du risque tératogène [3, 51], plusieurs études récentes tendent à infirmer ces données. Ceci a été d'abord évoqué dans une étude de suivi, avec une incidence de malformations majeures de 5,5 % chez 2296 nouveau-nés exposés au 1er trimestre au cotrimoxazole, alors que l'incidence attendue était de 4,3 % [4], et plusieurs études cas-témoins ont depuis confirmé une association entre cotrimoxazole et diverses malforma-

tions. Ainsi, le risque de malformation cardiovasculaire ou multiple, incluant principalement des anomalies cardiovasculaires et du tractus urinaire, était significativement augmenté en cas de traitement maternel par cotrimoxazole au 2e ou 3e mois de la grossesse, alors que celui de défaut de fermeture du tube neural était augmenté en cas d'exposition au cours du 1er mois [52]. Chez les patientes prenant le cotrimoxazole en association à de l'acide folique (en moyenne 6 mg/j), ce risque était diminué. Deux autres études cas-témoins, ont aussi retrouvé une association avec un risque de fente palatine et de malformations cardiaques lors d'une exposition au 1er trimestre à des médicaments antifoliques (dont le triméthoprime) [53] et une augmentation du risque d'anomalie de fermeture du tube neural a été plus spécifiquement associée au cotrimoxazole [54]. Là encore, les auteurs indiquent que ces risques paraissent minorés par une supplémentation maternelle en acide folique. Enfin, dans une étude récente, l'exposition à un sulfamide était associée à une augmentation du risque de plusieurs malformations, essentiellement anencéphalie, hypoplasie du cœur gauche, coarctation de l'aorte et atrésie des choanes [14]. Ces malformations pourraient s'expliquer par un déficit en acide folique induit par le triméthoprime. Il faut cependant souligner que, même si l'augmentation du risque malformatif est de 2 à 5, le risque individuel pour une grossesse reste modeste, ces malformations spécifiques ayant une incidence très faible dans la population générale.

Aux 2e et 3e trimestres, et en période prénatale

Seul un cas de neutropénie a été publié chez un nouveau-né de mère traitée en fin de grossesse [55]. Les cas d'hyperbilirubinémie ou d'ictère nucléaire néonatal attribués à certains sulfamides en raison d'un déplacement de la bilirubine de son site de liaison sur l'albumine [4] semblent spécifiques aux sulfamides antibactériens ayant une demi-vie longue d'élimination, ce qui n'est pas le cas du sulfaméthoxazole avec lequel cet effet n'a jamais été rapporté. En revanche, en cas de déficit congénital en G6PD, la survenue d'une hémolyse néonatale reste possible [56].

Quel que soit le terme de la grossesse, le risque d'effets indésirables graves (syndrome de Lyell, agranulocytose…) liés aux sulfamides doit conduire à réserver le cotrimoxazole aux situations où son rapport bénéfice/risque est supérieur à celui des autres antibactériens disponibles. En raison des doutes sur un possible effet tératogène, il est préférable de ne pas le prescrire au 1er trimestre, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique dans les rares situations où l'indication maternelle le justifie (immunodépression). Une supplémentation en acide folique (p. ex. 5 mg/j) est alors préconisée pendant le traitement, surtout si sa durée prévisible est prolongée, et ce même si son efficacité dans la prévention des anomalies évoquées n'a pas été évaluée. En cas d'exposition au 1er trimestre lors d'une grossesse méconnue, il convient de rassurer la patiente en raison d'un risque individuel faible, mais une échographie morphologique orientée (cœur, face, tube neural) devra être proposée. Aux 2e et 3e trimestres, l'utilisation peut être envisagée si l'absence d'alternative thérapeutique le justifie. En cas de déficit congénital en G6PD, la survenue d'une hémolyse néonatale est possible.

Sulfaméthizol

Dans une étude de cohorte comportant plus de 2000 femmes ayant eu une prescription de sulfaméthizol le mois précédent ou après la conception, le taux de malformations majeures était identique à celui de la population témoin non exposée [57]. Une étude cas-témoins au sein de cette cohorte retrouve seulement une tendance à l'augmentation du risque de FCS lorsque ce médicament avait été pris la semaine précédente, mais ceci pourrait être interprété comme une conséquence de l'infection urinaire ou d'une interprétation erronée de signes de FCS conduisant à prescrire cet anti-infectieux. Enfin, pour les patientes traitées par sulfaméthizol en fin de grossesse, le risque d'ictère néonatal n'était pas augmenté.

Le sulfaméthizol étant indiqué dans la cystite non compliquée, il n'est pas adapté à la prise en charge des infections urinaires de la femme enceinte. Il est officiellement déconseillé pendant la grossesse, mais en l'absence d'effet tératogène identifié, il convient d'être rassurant en cas d'exposition lors d'une grossesse méconnue.

Sulfadiazine

En cas de séroconversion toxoplasmique pendant la grossesse, la sulfadiazine est habituellement prescrite en association à la pyriméthamine et à l'acide folinique en présence d'une infection fœtale confirmée. Les études chez l'animal retrouvent un effet tératogène (fentes palatines chez le rat), mais les données cliniques, limitées à de petits effectifs, n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif. Il n'a pas non plus été identifié de risque particulier lors d'un traitement au 2e ou 3e trimestre. Comme pour le sulfaméthoxazole, le risque d'hyperbilirubinémie néonatale ou d'ictère nucléaire est théorique. Dans une étude ayant suivi 94 nouveau-nés de mères traitées par sulfadiazine jusqu'à l'accouchement l'incidence des hyperbilirubinémies et des ictères nucléaires n'était pas supérieure à celles des autres nouveau-nés [58]. En revanche, en cas de déficit congénital en G6PD, une hémolyse néonatale est possible [56].

En raison du bénéfice maternel attendu, l'utilisation de la sulfadiazine peut être envisagée si besoin, quel que soit le terme de la grossesse.

Tétracyclines : doxycycline, lymécycline, métacycline, minocycline (tableau 15.1)

Au 1er trimestre

Les données cliniques sont nombreuses et rassurantes pour la doxycycline, sans augmentation apparente du risque de malformation par rapport à la population générale ni d'association avec des malformations spécifiques chez plus de 3 500 femmes enceintes potentiellement exposées au cours du 1er trimestre [4, 36, 59]. Elles sont beaucoup plus limitées mais rassurantes pour la minocycline [4], et inexistantes pour la limécycline et la métacycline. D'une façon générale, les cyclines ne sont actuellement pas considérées comme tératogènes et une seule étude, non confirmée à ce jour, a évoqué une augmentation du risque de malformation avec l'oxytétracycline, cycline non commercialisée en France par voie générale [60]. Ces données permettent donc de rassurer en cas d'exposition à une cycline au début d'une grossesse méconnue. Dans l'acné, il ne faut naturellement pas débuter un traitement à ce stade de la grossesse en raison des risques liés à une exposition plus tardive (voir ci-dessous).

Aux 2e et 3e trimestres

En cas de traitement par une cycline après le début de la période de minéralisation des bourgeons dentaires (à partir de 14 SA), il existe un risque de dyschromie dentaire [61]. Cependant, elle ne touche que la première dentition, sans hypoplasie de l'émail ni prédisposition aux caries. Ce risque a surtout été décrit lors d'expositions tardives, généralement au cours du 3e trimestre, avec des cyclines de première génération, et pour des traitements prolongés (≥15 jours).

Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser de cyclines pendant le 1er trimestre. À partir du 2e trimestre, l'administration de cyclines est contre-indiquée en raison du risque de dyschromie dentaire. Il est toutefois légitime de rassurer une femme ayant poursuivi une cycline en début de grossesse et d'interrompre rapidement le traitement.

Autres antibiotiques (tableau 15.1)

Acide fusidique

Les études animales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène mais il n'existe pas de données cliniques. Selon les autorités de santé australiennes, l'administration d'acide fusidique pendant le dernier mois de grossesse pourrait favoriser un ictère nucléaire. En France, son utilisation est envisageable pendant la grossesse, si nécessaire.

Malgré des données animales et cliniques insuffisantes, en raison du bénéfice thérapeutique attendu, l'utilisation de l'acide fusidique peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin.

Colistine (ou colistiméthate sodique)

La colistine traverse le placenta. Les données animales ne montrent pas d'effet tératogène, mais il n'y a pas de données cliniques. Cependant, ses effets néphrotoxiques étant proches de ceux des aminosides, ceci conduit à déconseiller son utilisation pendant la grossesse par voie injectable, la voie orale restant toutefois possible en raison d'une absorption très faible par voie digestive.

En raison de l'absence de données cliniques et du risque potentiel de néphrotoxicité fœtale, l'utilisation de la colistine par voie parentérale est déconseillée au cours de la grossesse. Elle reste possible par voie orale, inhalée ou en collyre.

Daptomycine

En raison de données animales négatives, et malgré l'absence de données cliniques en dehors du 2e trimestre, son utilisation pendant la grossesse est envisageable dans la mesure où la daptomycine est réservée aux pathologies infectieuses graves.

Fosfomycine, fosfomycine–trométamol

Il n'y a pas d'effet tératogène décrit chez l'animal. Il n'existe aucune donnée clinique avec la fosfomycine injectable. Dans une petite étude avec la fosfomycine trométamol par voie orale, il n'est pas mentionné de complications embryofœtales, y compris pour les 18 patientes traitées au 1er trimestre [62]. Si la prise de fosfomycine en cours de grossesse ne semble pas exposer à un risque particulier, la fosfomycine trométamol ne doit pas être utilisée pendant la grossesse pour des raisons d'efficacité, les traitements monodoses n'étant pas adaptés à la prise en charge des infections urinaires de la femme enceinte.

Si la pathologie maternelle le justifie, l'utilisation de la fosfomycine injectable est envisageable quel que soit le terme. S'agissant d'un traitement monodose, l'utilisation de la fosfomycine trométamol (voie orale) n'est pas adaptée à la prise en charge des infections urinaires de la femme enceinte.

Linézolide

Les études animales sont d'interprétation difficile, les effets (diminution du poids fœtal et de l'ossification des sternèbres, retards de maturation) ayant été observés pour des doses maternotoxiques.

Les données animales suggérant un risque potentiel et les données cliniques étant absentes, le linézolide ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité et si le bénéfice maternel attendu est supérieur aux risques potentiels pour le fœtus.

Nitrofurantoïne

La nitrofurantoïne n'est pas tératogène chez l'animal. Une étude cas-témoins, une série portant sur environ 1300 nouveau-nés ainsi qu'une méta-analyse ayant inclus 157 grossesses n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque malformatif en cas de traitement par nitrofurantoïne au 1er trimestre [4, 63, 64]. Seule une étude cas-témoins récente a identifié une association entre nitrofurantoïne et diverses malformations spécifiques (anophtalmie, hypoplasie du cœur gauche, défaut septal auriculaire, fente orofaciale) [14], mais ces résultats, probablement dus aux multiples comparaisons statistiques, doivent être considérés avec circonspection.

En raison de ses effets sur la glutathion réductase et de l'immaturité des systèmes enzymatiques du nouveau-né, l'administration de nitrofurantoïne en fin de grossesse peut théoriquement être à l'origine d'une anémie hémolytique, que le nouveau-né soit porteur ou non d'un déficit en G6PD [65]. Ainsi, dans certains pays, la nitrofurantoïne est contre-indiquée en fin de grossesse [66], mais aucune observation n'a actuellement confirmé cette suspicion. Enfin, elle peut être à l'origine d'effets indésirables immuno-allergiques à type

de pneumopathie ou d'hépatite dont la survenue est possible pendant la grossesse [67].

En raison du risque d'effets indésirables immuno-allergiques et, en fin de grossesse, du risque d'anémie hémolytique néonatale, la nitrofurantoïne ne doit être utilisée pendant la grossesse qu'en l'absence d'alternative.

Thiamphénicol

Le thiamphénicol traverse le placenta et la concentration plasmatique fœtale peut être proche de la concentration thérapeutique [68]. Les études animales ont mis en évidence un effet embryolétal et tératogène (squelette), mais il n'y a pas de données cliniques.

En raison des effets tératogènes observés chez l'animal et des données cliniques insuffisantes, le thiamphénicol est déconseillé au cours de la grossesse. En cas d'exposition au 1er trimestre, une surveillance prénatale orientée sur le squelette peut être envisagée.

Références

[1] Yaris F, Kesim M, Kadioglu M, Kul S. Gentamicin use in pregnancy. A renal anomaly. Saudi Med J 2004 ; 7 : 958–9.

[2] Czeizel AE, Ropckenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. A teratological study of aminoglycoside antibiotic treatment during pregnancy. Scand J Infect Dis 2000 ; 32 : 309–13.

[3] Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, MA : Publishing Sciences Group ; 1997.

[4] Briggs G, Freeman R, Yaffe S. Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to foetal and neonatal risk. 8th ed. Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins ; 2008.

[5] Sánchez STC, Gutiérrez FR, Ibáñez RC, Moro SM. Relationship between a case of severe hearing loss and use of gentamycin in the pregnant mother. An Esp Pediatr 1998 ; 49 : 397–448.

[6] Conway N, Birt BD. Streptomycin in pregnancy : effect on the foetal ear. Br Med J 1965 ; 2 : 260–3.

[7] Donald PR, Doherty E, Van Zyl FJ. Hearing loss in the child following streptomycin administration during pregnancy. Cent Afr J Med 1991 ; 37 : 268–71.

[8] Kirkwood A, Harris C, Timar N, Koren G. Is gentamicin ototoxic to the fetus ? J Obstet Gynaecol Can 2007 ; 29 : 140–5.

[9] Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy. Safety considerations. Drug Saf 2001 ; 24 : 553–65.

[10] Davidson PT. Managing tuberculosis during pregnancy. Lancet 1995 ; 346 : 199–200.

[11] Eggermont E, Logghe N, Van De Casseye W, Casteels-Van Daele M, Jaeken J, Cosemans J, et al. Haemorrhagic disease of the newborn in the offspring of rifampicin and isoniazid treated mothers. Acta Paediatr Belg 1976 ; 29 : 87–90.

[12] Franks AL, Binkin NJ, Snider DE, Rokaw WM, Becker S. Isoniazid hepatitis among pregnant and postpartum Hispanic patients. Public Health Rep 1989 ; 104 : 151–5.

[13] Jepsen P, Skriver MV, Floyd A, Lipworth L, Schonheyder HC, Sorensen HT. A population-based study of maternal use of amoxicillin and pregnancy outcome in Denmark. Br J Clin Pharmacol 2003 ; 55 : 216–21.

[14] Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects. Arch Pediatr Adolesc Med 2009 ; 163 : 978–85.

[15] Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. Teratogenic evaluation of oxacillin. Scand J Infect Dis 1999 ; 31 : 311–2.

[16] Berkovitch M, Diav-Citrin O, Greenberg R, Cohen M, Bulkowstein M, Shechtman S, et al. First-trimester exposure to amoxycillin/clavulanic acid : a prospective, controlled study. Br J Clin Pharmacol 2004 ; 58 : 298–302.

[17] Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes : the ORACLE I randomized trial. Lancet 2001 ; 357 : 979–88.

[18] Al-Sabbagh A, Moss S, Subhedar N. Neonatal necrotising enterocolitis and perinatal exposure to co-amoxyclav. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004 ; 89 : F187.

[19] Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital anomalies : a population-based, case-control study. Am J Obstet Gynecol 2001 ; 184 : 1289–96.

[20] Manka W, Solowiow R, Okrzeja D. Assessment of infant development during an 18-month follow-up after treatment of infections in pregnant women with cefuroxime axetil. Drug Saf 2000 ; 22 : 83–8.

[21] Berkovitch M, Segal-Socher I, Greenberg R, Bulkowshtein M, Arnon J, Merlob P, et al. First trimester exposure to cefuroxime : a prospective cohort study. Br J Clin Pharmacol 2000 ; 50 : 161–5.

[22] Aselton P, Jick H, Milunsky A. First-trimester drug use and congenital disorders. Obstet Gynecol 1985 ; 65 : 451–5.

[23] Cavenee MR, Farri JR, Spalding TR, Barnes DL, Castaneda YS, Wendel GD. Treatment of gonorrhea in pregnancy. Obstet Gynecol 1993 ; 81 : 33–8.

[24] Stamatiou K, Alevizos A, Petrakos G, Lentzas I, Papathanasiou M, Mariolis A, et al. Study on the efficacy of cefaclor for the treatment of asymptomatic bacteriuria and lower urinary tract infections in pregnant women with a history of hypersensitivity to penicillin. Clin Exp Obstet Gynecol 2007 ; 34 : 85–7.

[25] Sanchez-Ramos L, Mc Alpine KJ, Adair CD, Kaunitz AM, Delke I, Briones DK. Pyelonephritis in pregnancy : once-a-day ceftriaxone versus multiple doses of cefazolin. A randomized, double-blind trial. Am J Obstet Gynecol 1995 ; 172 : 129–33.

[26] Takase Z, Miyoshi T, Fujiwara M, Nakayama M, Komoto Y, Shirafuji H. Study on cefotiam in the perinatal period. Jpn J Antibiot 1986 ; 39 : 2534–42.

[27] Ryo E, Ikeya M, Suqimoto M. Clinical study of the effectiveness of imipenem/cilastatin sodium as the antibiotics of first choice in the expectant management of patients with preterm premature rupture of membranes. J Infect Chemother 2005 ; 11 : 32–6.

[28] Laiprasert J. Transplacental passage of vancomycin in noninfected term pregnant women. Obstet Gynecol 2007 ; 109 : 1105–10.

[29] Reyes MP, Ostrea EM, Cabinian AE, Schmitt C, Rintelmann W. Vancomycin during pregnancy : does it cause hearing loss or nephrotoxicity in the infant ? Am J Obstet Gynecol 1989 ; 161 : 977–81.

[30] Hill LM. Fetal distress secondary to vancomycin-induced maternal hypotension. Am J Obstet Gynecol 1985 ; 153 : 74–5.

[31] Salzman C, Weingold AB, Simon GL. Increased dose requirements of vancomycin in a pregnant patient with endocarditis. J Infect Dis 1987 ; 156 : 409.

[32] Aubin F, Blanc D, Quencez E, Zultak M, Agache P. Pristinamycin as alternative therapy of generalized pustular psoriasis during pregnancy. Dermatologica 1988 ; 177 : 247–8.

[33] Kurkinen-Raty M, Vuopala S, Koskela M, Kekki M, Kurki T, Paavonen J, et al. A randomised controlled trial of vaginal clindamycin for early pregnancy bacterial vaginosis. Br J Obstet Gynaecol 2000 ; 107 : 1427–32.

[34] McGready R, Cho T, Samuel L, Villegas L, Brockman A, van Vugt M, et al. Randomized comparison of quinine-clindamycin versus artesunate in the treatment of falciparum malaria in pregnancy. Trans R Soc Trop Med Hyg 2001 ; 95 : 651–6.

[35] Mickal A, Dildy GA, Miller HJ. Lincomycin in the treatment of cervicitis and vaginitis in pregnancy. South Med J 1966 ; 59 : 567–70.

[36] Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer SM, Gideon PS, et al. Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations. Paediatr Perinat Epidemiol 2009 ; 23 : 18–28.

[37] Sarkar M, Woodland C, Koren G, Einarson AR. Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin. BMC Pregnancy and Childbirth 2006 May 30 ; 6 : 18. doi : 10.1186/1471–2393–6–18.

[38] Einarson A, Phillips E, Mawji F, D'Alimonte D, Schick B, Addis A, et al. Prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. Am J Perinatol 1998 ; 15 : 523–5.

[39] Drinkard CR, Shatin D, Clouse J. Postmarketing surveillance of medications and pregnancy outcomes : clarithromycin and birth malformation. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2000 ; 9 : 549–56.

[40] Bar-Oz B, Diav-Citrin O, Shechtman S, Tellem R, Arnon J, Francetic I, et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to the new macrolides : a prospective multi-center observational study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008 ; 141 : 31–4.

[41] Källén BAJ, Olausson PO, Danielsson BR. Is erythromycin therapy teratogenic in humans ? Reprod Toxicol 2005 ; 20 : 209–14.

[42] Nordeng H, Romoren M, Lindbaek M. Safety of macrolides during pregnancy-with special focus on erythromycin and congenital heart malformations. Reprod Toxicol 2010 ; 30 : 227.

[43] Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of oral erythromcyin treatment during pregnancy. Reprod Toxicol 1999 ; 13 : 531–6.

[44] Louik C, Werler MM, Mitchell AA. Erythromycin use during pregnancy in relation to pyloric stenosis. Am J Obstet Gynecol 2002 ; 186 : 288–90.

[45] Cooper WO, Ray WA, Griffin MR. Prenatal prescription of macrolide antibiotics and infantile hypertrophic pyloric stenosis. Obstet Gynecol 2002 ; 100 : 101–6.

[46] Chun JY, Han JY, Ahn HK, Choi JS, Koong MK, Nava-Ocampo AA, et al. Fetal outcome following roxithromycin exposure in early pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med 2006 ; 19 : 189–92.

[47] Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, Ornoy A, Garbis H, Robert E, et al. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996 ; 69 : 83–9.

[48] Bar-Oz B, Moretti ME, Boskovic R, O'Brien L, Koren G. The safety of quinolones-a meta-analysis of pregnancy outcomes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009 ; 143 : 75–8.

[49] Czeizel AE, Sorensen HT, Rockenbauer M, Olsen J. A population based case control teratologic study of nalidixic acid. Int J Gynecol Obstet 2001 ; 73 : 221–8.

[50] Murray EDS. Nalidixic acid in pregnancy. Br Med J 1981 ; 282 : 224.

[51] Czeizel AE. A case-control analysis of the teratogenic effects of co-trimoxazole. Reprod Toxicol 1990 ; 4 : 305–13.

[52] Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, Olsen J. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides : a population based case-control study. Reprod Toxicol 2001 ; 15 : 637–46.

[53] Hernandez-Diaz S, Werler M, Walker A, Mitchell A. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. N Engl J Med 2000 ; 343 : 1608–14.

[54] Hernandez-Diaz S, Werler M, Walker A, Mitchell A. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. Am J Epidemiol 2001 ; 152 : 961–8.

[55] Bruel H, Poinsot J, Chabrolle JP. Leuconeutropénie chez un nouveau-né secondaire à la prise maternelle de sulfaméthoxazole-triméthoprime. Arch Pediatr 1999 ; 6 : 107–8.

[56] Brown A, Cevik N. Hemolysis and jaundice in the newborn following maternal treatment with sulfamethoxypyridazine. Paediatrics 1965 ; 36 : 742–4.

[57] Ratanajamit C, Skriver MV, Norgaard M, Jepsen P, Schonheyder HC, et al. Adverse pregnancy outcome in users of sulfamethizole during pregnancy : a population-based observational study. J Antimicrob Chemother 2003 ; 52 : 837–41.

[58] Baskin CG, Law S, Wenger NK. Sulfadiazine rheumatic fever prophylaxis during pregnancy : doest it increase the risk of kernicterus in the newborn ? Cardiology 1980 ; 65 : 222–5.

[59] Czeizel AE, Rockenbauer M. Teratogenic study of doxycycline. Obstet Gynecol 1997 ; 89 : 524–8.

[60] Czeizel AE, Rockenbauer M. A population-based case-control teratologic study of oral oxytetracycline treatment during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000 ; 88 : 27–33.

[61] Demers P, Fraser D, Goldbloom RB, Haworth J, Larochelle J, Mc Lean R, et al. Effects of tetracyclines on skeletal growth and dentition : a report by the Nutrition Committee of the Canadian Paediatric Society. Can Med Assoc J 1968 ; 99 : 849–54.

[62] Estebanez A, Pascual R, Gil V, Ortiz F, Santibáñez M, Pérez Barba C. Fosfomycin in a single dose versus a 7-day course of amoxicillin–clavulanate for the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009 ; 28 : 1457–64.

[63] Czeizel AE, Rockenbauer M, Sùrensen HT, Olsen J. Nitrofurantoin and congenital abnormalities. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001 ; 95 : 119–26.

[64] Ben David S, Einarson T, Ben David Y, Nulman I, Pastuszak A, Koren G. The safety of nitrofurantoin during the first trimester of pregnancy : meta-analysis. Fundam Clin Pharmacol 1995 ; 9 : 503–7.

[65] Bruel H, Guillemant V, Saladin-Thiron C, Chabrolle JP, Lahary A, Poinsot J. Anémie hémolytique chez un nouveau-né après prise maternelle de nitrofuratoïne en fin de grossesse. Arch Pediatr 2000 ; 7 : 745–7.

[66] Cimolai N, Cimolai T. Nitrofurantoin and pregnancy. Can Med Assoc J 2007 ; 176 : 1860–1.

[67] Aksamija A, Horvat G, Habek D, Zalac D, Jendris E. Nitrofurantoin-induced acute liver damage in pregnancy. Arch Indust Hyg Toxicol 2009 ; 60 : 357–61.

[68] Plomp TA, Maes RAA, Thiery M. Placental transfer of thiamphenicol in term pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1977 ; 7 : 383–8.

Tableau 15.1. Utilisation des antibiotiques chez la femme enceinte

	Utilisation possible (données rassurantes ou bénéfice thérapeutique important)		À éviter par prudence (peu de données mais absence d'éléments inquiétants)	Déconseillé (données insuffisantes ou suspicion d'effets nocifs)	Contre-indiqué
	Première intention	Seconde intention			
Aminosides				Amikacine Gentamicine Netilmicine Spectinomycine Tobramycine	Kanamycine Streptomycine
Antituberculeux	Isoniazide Rifampicine Éthambutol	Pyrazinamide Rifabutine			
Pénicillines	Amoxicilline Ampicilline Pénicilline G Pénicilline V	Amoxicilline–ac. clavulanique Ampicilline–sulbactam Cloxacilline Oxacilline Pipéracilline Pipéracilline–tazobactam Ticarcilline Ticarcilline–ac. clavulanique			
Céphalosporines de première génération	Céfadroxil Céfalexine	Céfaclor Céfalotine Céfatrizine Céfazoline Cefradine			
Céphalosporines de deuxième génération	Céfuroxime	Céfamandole Céfoxitine			
Céphalosporines de troisième génération injectables	Ceftriaxone	Céfépime Céfotaxime Cefpirome Ceftazidime			
Céphalosporines de troisième génération voie orale		Céfixime Céfotiam Cefpodoxime			
Autres bêtalactamines		Aztréonam Doripénème Ertapénem Imipénem–cilastatine Méropénem			

(Suite)

Tableau 15.1. (Suite)

Glycopeptides		Téicoplanine Vancomycine			
Lincosamides		Pristinamycine À T2 et T3 : – clindamycine – lincomycine	À T1 : – clindamycine – lincomycine		
Macrolides	Azithromycine Érythromycine Spiramycine	Josamycine	Clarithromycine Midécamycine Roxithromycine	Télithromycine	
Nitro-5 imidazolés	Métronidazole		Ornidazole Secnidazole Tinidazole		
Quinolones		Si pas d'alternative : – ciprofloxacine – norfloxacine Acide pipémidique	Si pas d'alternative : – acide nalidixique – énoxacine – fluméquine – lévofloxacine – loméfloxacine – moxifloxacine – ofloxacine – péfloxacine		
Sulfamides		Sulfadiazine À T2 et T3 : cotrimoxazole		À T1 : cotrimoxazole	
Tétracyclines			À T1 : – doxycycline – lymécycline – métacycline – minocycline		À T2 et T3 : – doxycycline – lymécycline – métacycline – minocycline
Autres antibiotiques		Acide fusidique Daptomycine Fosfomycine IV	Nitrofurantoïne	Colistine Linézolide Thiamphénicol Colistine	

15.2. Antifongiques systémiques, antilépreux, antipaludéens, antiparasitaires

D. Carlhant, A.-P. Jonville-Béra, T. Vial

Antifongiques systémiques

(tableau 15.2)

Amphotéricine B injectable

Selon les formulations, l'amphotéricine B est indiquée dans le traitement des infections fongiques systémiques sévères, le traitement empirique des infections fongiques présumées en cas de neutropénie fébrile, et la leishmaniose viscérale résistante aux autres traitements.

Les données animales sont négatives avec toutes les formulations d'amphotéricine B. Son passage placentaire, évalué chez quatre patientes, montre un rapport de concentration sang cordon/sang maternel de 0,38 à 1 pour des mesures faites respectivement 30 jours et 1 heure après la dernière injection [1]. Ces données suggèrent une rétention du produit au niveau placentaire avec de possibles conséquences rénales chez le nouveau-né exposé en fin de grossesse. D'après l'analyse d'une quarantaine de cas isolés comportant un traitement par amphotéricine B conventionnelle, et plus rarement lipidique, à différentes périodes de la grossesse pour des infections fongiques sévères, aucune anomalie néonatale n'a été relevée en dehors d'une élévation modérée et transitoire de la créatinine plasmatique chez deux nouveau-nés de mères traitées en fin de grossesse ou ayant interrompu le traitement 4 semaines avant l'accouchement [1–3]. Une exposition au 1er trimestre n'a cependant été retrouvée que dans une dizaine de cas, ce qui ne permet aucune conclusion. Malgré ces données limitées, l'amphotéricine B peut être utilisée, car elle reste considérée comme le traitement de choix des infections fongiques sévères au cours de la grossesse [3].

Antifongiques azolés : fluconazole, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole

Seul Béagyne® est indiqué en France dans le traitement des candidoses vaginales et périnéales. Les autres formulations de fluconazole et les autres azolés sont réservés en deuxième ligne ou aux infections fongiques sévères ou chez l'immunodéprimé. En juin 2010, l'Afssaps a décidé de suspendre l'AMM du kétoconazole par voie orale en raison de son hépatotoxicité.

Au 1er trimestre

À forte dose chez le rongeur, tous ces azolés ont des effets tératogènes affectant la face (fente palatine), le squelette axial et les membres [4].

Fluconazole

Le fluconazole traverse le placenta. En clinique, un effet tératogène potentiel a été suggéré par la description d'un tableau malformatif chez cinq nouveau-nés de mères ayant reçu un traitement prolongé à de fortes doses de fluconazole (400 à 800 mg/j) pour des infections fongiques sévères [5]. Ce tableau a été rapproché du syndrome autosomique récessif d'Antley-Bixler, et associe notamment brachycéphalie, dysplasie des oreilles, fontanelle antérieure géante, incurvation du fémur et synostose radiohumérale. Ces cas sont compatibles avec le rôle du fluconazole car l'exposition a toujours concerné au moins l'embryogenèse et certaines des anomalies décrites sont inhabituelles dans le syndrome d'Antley-Bixler mais proches de celles observées chez le rat. Enfin, le caryotype de trois nouveau-nés était normal. En revanche, plusieurs études prospectives ne confirment pas ce risque pour les doses faibles et/ou les traitements de courte durée [6, 7]. Elles totalisent plus de 1700 expositions au 1er trimestre pour des doses modérées de fluconazole (≤ 300 mg en dose cumulée dans la majorité des cas), sans augmentation des risques de FCS, de malformation, de prématurité, de petit poids de naissance ou de mortinatalité. De plus, la distribution des malformations était comparable à celle de la population de référence dans l'étude la plus importante [7]. Au total, si l'indication le nécessite, le fluconazole à faible dose (≤ 300 mg en dose cumulée) peut être prescrit. À forte dose (> 300 mg/j) ou en cas d'utilisation prolongée, un effet malformatif est possible. Les données sont cependant insuffisantes pour déterminer une

dose-seuil à risque ou quantifier le risque. En dehors de situations mettant en jeu le pronostic vital ou pour lesquelles il n'existe pas d'alternative, il faut déconseiller le fluconazole si la posologie est > 300 mg (dose unique ou dose cumulée) au cours du 1er trimestre, et prévoir une contraception efficace si un traitement prolongé est envisagé chez une femme en âge de procréer.

Itraconazole

Plusieurs études épidémiologiques portant sur plus de 700 patientes exposées au 1er trimestre, à un traitement à faible dose et/ou pendant une courte durée, n'ont pas retrouvé d'augmentation du risque de malformation, de prématurité ou d'hypotrophie néonatale en comparaison à un groupe témoin ou à l'incidence attendue dans la population générale [6, 8]. Dans deux études, l'identification d'un taux de FCS plus élevé dans le groupe exposé est peu interprétable et pourrait résulter d'une inclusion plus précoce de ces patientes en comparaison aux témoins.

Kétoconazole

Un effet tératogène du kétoconazole (anomalies des membres) a été discuté dans deux observations [9], mais ce risque potentiel n'a pas été confirmé dans deux études épidémiologiques [6, 10].

Aux 2e et 3e trimestres, et en période prénatale

Les conséquences cliniques de l'effet inhibiteur de la stéroïdogenèse de ces médicaments sont mal connues, sauf pour le kétoconazole qui a parfois été utilisé à de fortes doses pour le traitement de syndromes de Cushing, y compris chez des femmes enceintes [11]. En théorie, le risque d'un traitement prolongé serait celui d'une insuffisance surrénalienne chez le nouveau-né exposé à un stade tardif de la grossesse ou celui d'anomalie du développement sexuel d'un fœtus mâle en raison d'une diminution possible de la testostéronémie.

Au total, les effets tératogènes potentiels du fluconazole, de l'itraconazole et du kétoconazole (suspension d'AMM) ne sont pas confirmés lorsque ceux-ci sont administrés à faible dose ou sur une durée limitée. En revanche, aucune donnée clinique n'est disponible pour le posaconazole et le voriconazole. Par analogie avec les effets observés avec les fortes doses de fluconazole et en raison d'un mécanisme tératogène commun, tout traitement prolongé et/ou à forte dose par l'un de ces médicaments est déconseillé au cours de la grossesse, sauf en cas d'infection fongique sévère, avec résistance ou intolérance aux autres antifongiques. Il convient alors de proposer, par sécurité, une échographie morphologique orientée sur la face et le squelette en cas de traitement pendant l'embryogenèse. Chez une femme en âge de procréer, la mise en place d'un traitement prolongé nécessite de prévoir une contraception efficace.

Flucytosine

La flucytosine est transformée par les bactéries intestinales en 5-fluorouracile, un antinéoplasique cytostatique qui représente environ 4 % des concentrations plasmatiques. Elle est tératogène dans certaines espèces animales à des doses proches des doses thérapeutiques humaines, probablement via le 5-fluorouracile qui interfère avec l'ADN. Aucune complication fœtale ou néonatale n'a été observée sur moins d'une dizaine de cas d'exposition en association à l'amphotéricine B après le 1er trimestre [2, 12]. Ce médicament est donc déconseillé sauf en cas de mycose mettant en jeu le pronostic vital maternel et en l'absence d'alternative thérapeutique.

Échinocandines : anidulafungine, caspofungine, micafungine

Les échinocandines sont réservées au traitement des candidoses invasives et/ou des aspergilloses, généralement après échec d'un autre antifongique. Les données de reprotoxicité ne mentionnent pas d'effet tératogène pour l'anidulafungine, mais indiquent une embryotoxicité et des troubles de l'ossification pour la caspofungine et un possible effet malformatif pour la micafungine. Malgré l'absence de donnée, ces médicaments sont un recours possible en cas de nécessité absolue, dans le strict respect de leurs indications et après échec des autres antifongiques.

Griséofluvine

La griséofulvine est tératogène dans plusieurs espèces animales (anomalies du squelette, des yeux,

du système nerveux central, du tractus urogénital) à des doses très supérieures aux doses thérapeutiques humaines. Un passage placentaire important a été confirmé en fin de grossesse [13]. Elle peut aussi diminuer l'efficacité d'une contraception orale.

Un effet tératogène a été évoqué sur le constat que les deux seuls cas de jumeaux siamois notifiés à la FDA sur plus de 20 000 cas de malformations avaient été exposés à la griséofulvine en début de grossesse [14]. Cette publication mentionnait aussi d'autres cas de malformation et une augmentation par 2,5 du risque de FCS. À l'opposé, aucune exposition à la griséofulvine n'a été retrouvée parmi 86 cas de jumeaux siamois [15, 16] et seuls trois cas de malformations majeures ont été identifiés chez 71 patientes exposées à la griséofulvine au 1er trimestre [14, 17].

Au total, les données animales, l'identification de deux cas de jumeaux siamois pour un faible niveau d'exposition attendu à la griséofulvine, et l'incidence spontanée très faible des jumeaux siamois (< 1/50 000) restent notables et doivent être prises en compte afin d'orienter l'échographie morphologique en cas d'exposition au 1er trimestre, et ce même si aucune autre étude n'est venue confirmer ce risque. En revanche, le risque individuel peut être estimé comme très faible et ne devrait pas conduire à d'autre mesure qu'un diagnostic anténatal par échographie.

Terbinafine

La terbinafine n'est pas tératogène chez l'animal. Aucune donnée clinique n'est disponible à l'exception de la naissance d'un nouveau-né sans anomalie dont la mère avait reçu de fortes doses (1 g/j) pendant toute la grossesse [18]. Les données du réseau des CRPV portent sur 26 grossesses exposées à la terbinafine par voie orale entre 4 et 12 SA, dont 16 naissances sans anomalie congénitale[3].

Antilépreux (tableau 15.2)

Le traitement de la lèpre repose généralement sur une polythérapie de 6 mois à 1 an associant clofazimine, dapsone et rifampicine (voir chapitre 15.1 : infectiologie, antituberculeux). Il est admis que la grossesse favorise la révélation de la maladie, et peut exacerber une lèpre préexistante ou favoriser une rechute [19]. L'OMS recommande l'initiation ou la poursuite d'un traitement pendant la grossesse, ce qui diminue aussi le risque de contamination du nouveau-né lors de l'accouchement.

Clofazimine

Cet antibactérien sulfamidé n'est pas tératogène chez l'animal. Il traverse le placenta et son élimination est très lente (demi-vie de 25 à 70 jours). L'expérience chez la femme enceinte est limitée à une trentaine de cas isolés sans mention de malformation chez les nouveau-nés [17, 20]. En revanche, une pigmentation cutanée rouge du nouveau-né est possible, celle-ci disparaissant progressivement au cours des premiers mois de vie.

Dapsone

La dapsone agit de façon similaire aux sulfamides avec un effet de type antifolique. Elle n'est pas tératogène chez l'animal. Dans une revue regroupant plus de 900 grossesses exposées à la dapsone, souvent en association à la pyriméthamine pour un paludisme, aucun signal évocateur d'un risque tératogène ou fœtal n'a été identifié [21]. Les publications citées sont cependant très imprécises sur les périodes d'exposition et ne permettent pas de dénombrer les patientes traitées au 1er trimestre. Trois cas isolés de méthémoglobinémie ou d'hémolyse fœtale ou néonatale réversibles sont mentionnés chez des nouveau-nés de mères traitées en fin de grossesse. Cette complication hématologique est un effet indésirable connu de ce médicament. En revanche, comme de nombreux autres sulfamidés, la dapsone ne semble pas majorer le risque d'ictère nucléaire.

Au total, et en raison du bénéfice attendu, ces données rassurantes bien qu'incomplètes rendent possible le recours à la dapsone chez la femme enceinte, en prévoyant une surveillance hématologique maternelle étroite (hémoglobine et méthémoglobine). Si le traitement est poursuivi jusqu'en fin de grossesse et si l'enfant présente une cyanose ou des signes d'hémolyse, une méthémoglobinémie et un déficit en G6PD sont à rechercher.

Antipaludéens (tableau 15.2)

Comme pour la population générale, la prescription d'une chimioprophylaxie antipaludéenne

3 T. Vial, communication personnelle.

chez la femme enceinte dépend de la durée du séjour et des zones géographiques visitées (réparties en trois groupes selon la résistance du *Plasmodium falciparum* à la chloroquine et au proguanil). Dans tous les cas, une protection efficace, en particulier nocturne, contre les moustiques s'impose. En raison de la gravité du paludisme en cours de grossesse, on doit décourager une femme enceinte ou souhaitant l'être de voyager en zone d'endémie palustre. Enfin, le diagnostic d'accès palustre doit être évoqué chez tout sujet fébrile au retour d'une zone d'endémie.

Artéméther–luméfantrine

Avec l'artéméther, des pertes post-implantatoires et une tératogénicité (cardiovasculaire et squelettique) ont été observés chez l'animal. Un effet tératogène a également été retrouvé avec les autres dérivés de l'artémisinine. En clinique, les données sont encore peu nombreuses et un peu moins d'une centaine de grossesses exposées au 1er trimestre à l'artésunate ont été rapportées à ce jour, sans qu'il soit fait mention d'anomalies congénitales [22, 23]. Il n'existe pas de données cliniques avec l'artéméther ou la luméfantrine.

L'utilisation d'artéméther aux 2e et 3e trimestres chez environ 1000 femmes enceintes n'a pas mis en évidence d'effet fœtotoxique [24]. Enfin, les modifications pharmacocinétiques observés pour la luméfantrine en fin de grossesse pourraient diminuer son efficacité [25].

Au total, en raison de ses effets tératogènes chez l'animal, l'association artéméther–luméfantrine ne doit pas être utilisée pendant le 1er trimestre, sauf si d'autres antipaludéens plus sûrs ne sont pas efficaces ou disponibles. Aux 2e et 3e trimestres, elle ne devrait être utilisée que si le bénéfice maternel est certain.

Chloroquine

Bien qu'une accumulation oculaire et auditive ait été observée chez l'animal exposé *in utero* à la quinine ou à la chloroquine à forte dose, seuls deux cas très anciens de toxicité rétinienne ont été rapportés chez les deux enfants d'une mère traitée pendant toute la grossesse par une forte dose de chloroquine [26]. Ceci n'a jamais été confirmé et les données cliniques disponibles à ce jour sont très nombreuses et rassurantes quant à l'absence d'effet tératogène ou fœtotoxique de la chloroquine en prophylaxie, quel que soit le terme de la grossesse [24, 27]. Une publication indique que la clairance de la chloroquine serait augmentée au cours du 3e trimestre, ce qui pourrait nécessiter une augmentation de la posologie [28].

Au total, la chloroquine peut être prescrite pendant la grossesse.

Doxycycline

Voir chapitre 15.1 : infectiologie, antibiotiques, tétracyclines.

Halofantrine

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène, mais il n'y a pas de données cliniques. Sa toxicité cardiaque (troubles du rythme) conduit à la réserver aux situations où il n'existe pas d'alternative thérapeutique [24].

Méfloquine

La méfloquine est tératogène dans une seule espèce animale (squelette et muscles) pour des posologies élevées. Les données cliniques d'exposition à la méfloquine au 1er trimestre en prophylaxie sont nombreuses et, à ce jour, ne permettent pas de confirmer les doutes émis quant à un éventuel effet tératogène, même si l'absence d'études de méthodologie rigoureuses ne permet pas de l'éliminer formellement et que les données sont peu nombreuses en cas de traitement curatif [24, 29, 30]. Le suivi de femmes enceintes traitées par méfloquine au-delà du 1er trimestre n'a pas non plus mis en évidence d'effet délétère pour le fœtus [31, 32].

En prophylaxie, la méfloquine peut être utilisée quel que soit le terme. En curatif, son utilisation est réservée aux patientes ayant une contre-indication à la quinine ou en cas de résistance du plasmodium à la quinine.

Proguanil, chloroquine–proguanil, atovaquone–proguanil

Les études animales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène avec le proguanil et l' atovaquone. Les données cliniques sont très nombreuses et

rassurantes pour le proguanil, quel que soit le trimestre de la grossesse, et l'association proguanil–chloroquine est largement utilisée depuis de nombreuses années sans qu'il ait été mis en évidence de relation causale entre son utilisation et la survenue d'un effet tératogène ou d'autres effets délétères [17, 24]. Des données limitées à une centaine de grossesses exposées au cours des deux premiers mois n'indiquent pas d'effet tératogène de l'atovaquone [33], et le suivi de grossesses exposées après le 1er trimestre à l'association proguanil–atovaquone n'a pas mis en évidence d'effet délétère pour le fœtus [34, 35].

En conséquence, le proguanil et l'association chloroquine–proguanil peuvent être utilisés pendant toute la grossesse. Les données étant moins nombreuses, l'utilisation de l'association proguanil–atovaquone est à envisager en seconde intention.

Quinine

La quinine à très forte posologie a été utilisée comme abortif, mais les nombreuses données cliniques disponibles à ce jour n'indiquent pas d'augmentation du risque d'avortement à dose thérapeutique [17, 24]. Ces mêmes données ne confirment pas la toxicité observée chez l'animal et le risque malformatif ne paraît pas augmenté lors d'un traitement au 1er trimestre [24]. En fin de grossesse, le risque d'hypoglycémie décrit avec la quinine justifie une surveillance de la glycémie.

La quinine, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrite pendant la grossesse.

Sulfadoxine–pyriméthamine

Chez l'animal un effet tératogène est suspecté pour certains sulfamides (voir chapitre 15.1 : infectiologie, antibiotiques, sulfamides antibactériens). Avec l'association sulfadoxine–pyriméthamine, le suivi d'environ 300 patientes traitées au 1er trimestre ne montre pas de conséquences pour le nouveau-né [24]. Les données disponibles avec la pyriméthamine utilisée pendant la deuxième partie de grossesse dans le traitement de la toxoplasmose sont rassurantes (voir chapitre 15.2, infectiologie, antiparasitaires, toxoplasmose). En fin de grossesse, comme avec tous les sulfamides, il existe un risque théorique d'ictère nucléaire et d'hémolyse en cas de déficit en G6PD.

En raison de l'insuffisance de données, l'utilisation de l'association sulfadoxine–pyriméthamine est déconseillée pendant la grossesse.

En chimioprophylaxie, pour un voyage en zones endémiques du groupe 1, la chloroquine est le médicament de première intention ; en zones endémiques du groupe 2, la chloroquine associée au proguanil est recommandée. Les voyages en zones endémiques du groupe 3 sont déconseillés pour la femme enceinte, mais en cas de nécessité, la méfloquine et l'association atovaquone–proguanil sont envisageables, la doxycycline étant contre-indiquée à partir du 2e trimestre.

Dans le traitement du paludisme, la quinine peut être prescrite en première intention, et éventuellement l'association proguanil–atovaquone. La méfloquine est réservée aux cas de résistance du plasmodium ou de contre-indication à la quinine. L'association artéméther–luméfantrine est déconseillée au 1er trimestre et réservée à l'absence d'alternative en deuxième partie de grossesse.

Antiparasitaires systémiques

(tableau 15.2)

Les antiparasitaires systémiques sont utilisés dans le traitement des helminthiases (oxyures, ascaris, ankylostomes, anguillules, douves, filaires et tænias) et des protozooses (amibiases, gales, leishmanioses, pneumocystoses, toxoplasmoses, trypanosomes, microsporidioses).

Anti-amibiens

Anti-amibiens de contact : tiliquinol–tilbroquinol

En l'absence d'études chez l'animal et de données humaines avec cette spécialité, son utilisation est déconseillée pendant la grossesse.

Anti-amibiens tissulaires (antifongiques nitro-5-imidazolés)

Métronidazole

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène avec le métronidazole, mais un doute a été émis sur le risque d'effet mutagène. De

plus, son utilisation pendant la grossesse a été longtemps discutée en raison d'études anciennes ayant suggéré une augmentation du risque d'anomalie congénitale. Cependant, les données d'exposition sont maintenant très nombreuses et rassurantes. Ainsi, il n'a pas été retrouvé d'augmentation du risque de cancer chez des enfants de moins de 5 ans exposés *in utero* [36] et une méta-analyse portant sur plus de 2500 grossesses exposées au 1er trimestre a conclu à l'absence d'effet tératogène du métronidazole [37]. En conséquence, le métronidazole peut être prescrit pendant la grossesse, si besoin.

Ornidazole, secnidazole, tinidazole

Les études animales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène avec ces nitro-imidazolés, mais les données cliniques sont inexistantes. Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas les utiliser pendant la grossesse.

Anti-helmintiques

Anguillules : ivermectine

L'ivermectine est tératogène chez l'animal à forte dose. Son utilisation en cure unique dans les programmes de contrôle des filarioses chez des femmes qui ignoraient être enceintes n'a pas révélé d'effets délétères à type d'anomalie congénitale ou d'avortements spontanés attribuables à l'administration d'ivermectine au 1er trimestre [38, 39], mais le nombre de cas exposés est insuffisant pour exclure tout risque. De même, aucune conséquence fœtale n'a été relevée après exposition à l'ivermectine au cours du 2e trimestre [40]. En raison de données encore insuffisantes, l'ivermectine ne doit être utilisée que si nécessaire au 1er trimestre.

Douves : praziquantel, triclabendazole

Les études animales sont négatives avec le praziquantel. Des études rétrospectives totalisant moins d'une centaine de femmes exposées au praziquantel au 1er trimestre n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène [41, 42]. En revanche, il n'existe pas de données cliniques concernant les risques d'une exposition au triclabendazole, médicament par ailleurs non tératogène chez l'animal mais faisant partie de la famille des benzimidazoles dont certains représentants sont tératogènes à fortes doses chez certaines espèces animales (voir ci-dessous).

Les données étant encore insuffisantes, il est préférable de ne pas utiliser le praziquantel au 1er trimestre et le triclabendazole ne doit être utilisé qu'en cas d'absolue nécessité, et de préférence après le 1er trimestre.

Filaires : diéthylcarbamazine, ivermectine

Ivermectine, voir ci-dessus.

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de la diéthylcarbamazine, mais une augmentation des contractions utérines [43]. Il n'existe à ce jour aucune donnée sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. Par précaution, il est donc préférable de ne pas utiliser la diéthylcarbamazine pendant la grossesse.

Oxyures, ascaris, ankylostomes

Dérivés benzimidazolés : albendazole, flubendazole

À fortes doses, plusieurs dérivés benzimidazolés, comme l'albendazole et le flubendazole sont tératogènes dans certaines espèces animales (crâne, face et squelette). Cependant, il n'a pas été mis en évidence de malformations dans deux petites séries de femmes exposées à l'albendazole ou au flubendazole en début de grossesse [44, 45], et les données d'exposition aux benzimidazolés au cours des 2e et 3e trimestres sont rassurantes [46].

En raison des données animales et d'une expérience clinique insuffisante, l'albendazole est déconseillée pendant la grossesse. En cas de grossesse, les données semblent rassurantes mais doivent conduire, par prudence, à proposer une échographie morphologique orientée. Pour le flubendazole, il est préférable de l'éviter par prudence, mais en cas d'exposition accidentelle en début de grossesse, il faut être rassurant en raison de sa très faible absorption digestive.

Pyrvinium, pyrantel, pipérazine

Les études chez l'animal n'ont pas identifié d'effet tératogène avec ces trois médicaments très anciens. Les données cliniques sont inexistantes pour la pipérazine et le pyrantel. Pour le pyrvinium, très faiblement absorbé par le tractus gastro-intestinal, un recul important et des grossesses exposées en nombre suffisamment élevé n'ont pas révélé d'effets malformatifs ou fœtotoxiques. Le pyrvinium peut être utilisé quel que soit le terme de la grossesse alors qu'il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser le pyrantel et la pipérazine.

Tænias : albendazole, niclosamide

Albendazole, voir ci-dessus.

Le niclosamide n'est pas tératogène chez l'animal et est très peu absorbé par voie digestive. En clinique, un suivi de 39 femmes enceintes exposées a rapporté une seule malformation mineure [47]. En conséquence, son utilisation peut être envisagée si nécessaire pendant la grossesse.

Leishmaniose

Amphotéricine B

Voir chapitre 15.2 : infectiologie, antifongiques systémiques.

Antimoniate de méglumine (ou antimoine)

Chez le rat, un effet embryotoxique et tératogène est retrouvé à des doses 15 à 30 fois plus élevées que celles recommandées en thérapeutique [48]. Malgré ces données et l'absence d'expérience clinique suffisante, l'antimoniate de méglumine peut être utilisé en raison du bénéfice maternel attendu dans certaines situations comme la leishmaniose viscérale dont l'issue peut être fatale.

Pentamidine

Voir chapitre 15.2 : infectiologie, antiparasitaires systémiques, pneumocytose.

Microsporidioses : fumagilline

Les données cliniques étant insuffisantes, son utilisation est déconseillée au cours de la grossesse, quel qu'en soit son terme, et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Pneumocystose

Atoquavone

Voir chapitre 15.2 : infectiologie, antipaludéens.

Cotrimoxazole

Voir chapitre 15.1 : infectiologie, antibiotiques, sulfamides antibactériens.

Dapsone

Voir chapitre 15.2 : infectiologie, antilépreux.

Pentamidine

La pentamidine est embryotoxique et fœtotoxique chez l'animal [49]. En raison de l'absence de données cliniques, des études animales et d'un effet évoqué sur l'ADN, son utilisation est déconseillée pendant la grossesse, sauf en l'absence d'alternative. Une protection des femmes enceintes exposées à leur travail à des aérosols de pentamidine a aussi été proposée [50].

Toxoplasmose

Pyriméthamine

Chez le rat, la pyriméthamine induit une embryotoxicité dose-dépendante, majorée par l'acide folique, mais diminuée par l'acide folinique. Les données cliniques totalisent environ 300 cas d'exposition à l'association sulfadoxine–pyriméthamine au 1er trimestre sans conséquence pour le nouveau-né [24]. La pyriméthamine est utilisée sans inconvénient après le 1er trimestre dans le traitement de l'infection fœtale à toxoplasme en association à la sulfadiazine et à l'acide folinique.

En raison du manque de donnée, l'utilisation de la pyriméthamine est déconseillée pendant le 1er trimestre de grossesse, mais elle peut être utilisée aux 2e et 3e trimestres.

Spiramycine

Voir chapitre 15.1 : infectiologie, antibiotiques, macrolides et kétolides.

Sulfadiazine

Voir chapitre 15.1 : infectiologie, antibiotiques, sulfamides antibactériens.

Trypanosomose : pentamidine

Voir chapitre 15.2 : infectiologie, antiparasitaires systémiques, pneumocytose.

Les femmes enceintes doivent éviter de voyager en zone endémique de trypanosomiase [51].

Références

[1] Dean JL, Wolf JE, Ranzini AC, Laughlin MA. Use of amphotericin B during pregnancy : case report and review. Clin Infect Dis 1994 ; 18 : 364–8.

[2] King CT, Rogers PD, Cleary JD, Chapman SW. Antifungal therapy during pregnancy. Clin Infect Dis 1998 ; 27 : 1151–60.

[3] Njoku JC, Gumeel D, Hermsen ED. Antifungal therapy in pregnancy and breastfeeding. Curr Fungal Infect Rep 2010 ; 4 : 62–9.

[4] Giavani E, Menegola E. Are azole fungicides a teratogenic risk for human conceptus? Toxicol Lett 2010 ; 198 : 106–11.

[5] Lopez-Rangel E, Van Allen MI. Prenatal exposure to fluconazole : an identifiable dysmorphic phenotype. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2005 ; 73 : 919–23.

[6] Buchaille L, Vial T, Eléfant E, von Tonningen M, Schaeffer C, Arnon J, et al. Outcome of pregnancy in 660 women after first trimester exposure to antifungals : a multicenter prospective study. Fundam Clin Pharmacol 2001 ; 15 (Suppl. 1) : 19.

[7] Norgaard M, Pedersen L, Gislum M, Erichsen R, Sogaard KK, Schonheyder HC, et al. Maternal use of fluconazole and risk of congenital malformations : a Danish population-based cohort study. J Antimicrob Chemother 2008 ; 62 : 172–6.

[8] De Santis M, Di Gianantonio E, Cesari E, Ambrosini G, Straface G, Clementi M. First-trimester itraconazole exposure and pregnancy outcome : a prospective cohort study of women contacting teratology informations services in Italy. Drug Saf 2009 ; 32 : 239–44.

[9] Cabou C, Lacroix I, Rista C, Rolland M, Chassaing N, Calvas P, et al. Agénésie de la main gauche chez un nouveau-né exposé in utero au kétoconazole. Thérapie 2003 ; 58 : 172–4.

[10] Kazi Z, Puho E, Czeizel AE. Population-based case-control study of oral ketoconazole treatment for birth outcomes. Congenit Anom (Kyoto) 2005 ; 45 : 5–8.

[11] Berwaerts J, Verhelst J, Mahler C, Abs R. Cushing's syndrome in pregnancy treated by ketoconazole : case report and review of the literature. Gynecol Endocrinol 1999 ; 13 : 175–82.

[12] Chotmongkol V, Siricharoensang S. Cryptococcal meningitis in pregnancy : a case report. J Med Assoc Thai 1991 ; 74 : 421–2.

[13] Rubin A, Dvornik D. Placental transfer of griseofulvin. Am J Obstet Gynecol 1965 ; 92 : 882–3.

[14] Rosa FW, Hernandez C, Carlo WA. Griseofulvin teratology, including two thoracopagus conjoined twins. Lancet 1987 ; 1 : 171.

[15] Knudsen LB. No association between griseofulvin and conjoined twinning. Lancet 1987 ; 2 : 1097.

[16] Metneki J, Czeizel A. Griseofulvin teratology. Lancet 1987 ; 1 : 1042.

[17] Briggs G, Freeman R, Yaffe S. Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to foetal and neonatal risk. 8th ed. Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins ; 2008.

[18] Schiraldi GE, Rho B, DeJuli E, Filippazzi V, Vaghi A, LoCicero S. Terbinafine high doses during pregnancy : tolerability and safety. Pharmacotherapy 2001 ; 21 : 361s.

[19] Lockwood DN, Sinha HH. Pregnancy and leprosy : a comprehensive literature review. Int J Lepr Other Mycobact Dis 1999 ; 67 : 6–12.

[20] Farb H, West DP, Pedvis-Leftick A. Clofazimine in pregnancy complicated by leprosy. Obset Gynecol 1982 ; 59 : 122–3.

[21] Brabin BJ, Eggelte TA, Parise M, Verhoeff F. Dapsone therapy for malaria during pregnancy : maternal and fetal outcomes. Drug Saf 2004 ; 27 : 633–48.

[22] Deen JL, von Seidlein L, Pinder M, Walraven GE, Greenwood BM. The safety of the combination artesunate and pyrimethaminesulfadoxine given during pregnancy. Trans R Soc Trop Med Hyg 2001 ; 95 : 424–8.

[23] McGready R, Cho T, Keo NK, Thwai KL, Villegas L, Looareesuwan S, et al. Artemisinin antimalarials in pregnancy : a prospective treatment study of 539 episodes of multidrug-resistant Plasmodium falciparum. Clin Infect Dis 2001 ; 33 : 2009–16.

[24] Nosten F, McGready R, d'Alessandro U, Bonell A, Verhoeff F, Menendez C, et al. Antimalarial drugs in pregnancy : a review. Curr Drug Saf 2006 ; 1 : 1–15.

[25] Tarning J, McGready R, Lingegardh N, Ashley E, Pimanpanarak M, Kamanikom B, et al. Population pharmacokinetics of lumefantrine in pregnant

women treated with artemether-lumefantrine for uncomplicated plasmodium falciparum malaria. Antimicrob Agents Chemother 2009 ; 53 : 3837–46.

[26] Paufique L, Magnard P. Retinal degeneration in 2 children following preventive treatment of mother during pregnancy. Bull Soc Ophtalmol Fr 1969 ; 69 : 466–7.

[27] Levy M, Buskila D, Gladman DD, Urowitz MB, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to chloroquine. Am J Perinatol 1991 ; 8 (3) : 174–8.

[28] Massele AY, Kilewo C, Aden Abdi Y, Tomson G, Diwan VK, Ericsson O, et al. Chloroquine blood concentrations and malaria prophylaxis in Tanzanian women during the second and third trimesters of pregnancy. Eur J Clin Pharmacol 1997 ; 52 : 299–305.

[29] Vanhauwere B, Maradit H, Kerr L. Post-marketing surveillance of prophylactic mefloquine (Lariam) use in pregnancy. Am J Trop Med Hyg 1998 ; 58 : 17–21.

[30] Phillips-Howard PA, Steffen R, Kerr L, Vanhauwere B, Schildknecht J, Fuchs E, et al. Safety of mefloquine and other antimalarial agents in the first trimester of pregnancy. J Travel Med 1998 ; 5 : 121–6.

[31] Steketee RW, Wirima JJ, Slutsker L, Khoromana CO, Heymann DL, Breman JG. Malaria treatment and prevention in pregnancy : indications for use and adverse events associated with use of chloroquine or mefloquine. Am J Trop Med Hyg 1996 ; 5 (Suppl.) : 50–6.

[32] Adam I, Ali DA, Alwaseila A, Kheir MM, Elbashir MI. Mefloquine in the treatment of falciparum malaria during pregnancy in eastern Sudan. Saudi Med J 2004 ; 25 : 1400–2.

[33] Pasternak B, Hviid A. Atovaquone-proguanil use in early pregnancy and the risk of birth defects. Arch Intern Med 2011 ; 171 : 259–60.

[34] McGready R, Ashley EA, Moo E, Cho T, Barends M, et al. A randomized comparison of artesunate-atovaquone-proguanil versus quinine in treatment for uncomplicated falciparum malaria during pregnancy. J Infect Dis 2005 ; 192 : 846–53.

[35] Na-Bangchang K, Manyando C, Ruengweerayut R, Kioy D, Mulenga M, Miller GB, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of atovaquone and proguanil for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in third-trimester pregnant women. Eur J Clin Pharmacol 2005 ; 61 : 573–82.

[36] Thapa PB, Whitlock JA, Worrell KGB, Gideon P, Mitchel EF, Roberson P, et al. Prenatal exposure to metronidazole and risk of childhood cancer. Cancer 1998 ; 83 : 1461–8.

[37] Caro-Paton T, Carvajal A, Martin-de Diego I, Martin-Arias LH, Requejo AA, Pinilla ER. Is metronidazole teratogenic ? A meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 1997 ; 44 : 179–82.

[38] Gyapong JO, Chinbuah MA, Gyapong M. Inadvertent exposure of pregnant women to ivermectin and albendazole during mass drug administration for lymphatic filariasis. Trop Med Int Health 2003 ; 8 : 1093–101.

[39] Chippaux JP, Gardon-Wendel N, Gardon J, Ernould JC. Absence of any adverse effect of inadvertent ivermectin treatment during pregnancy. Trans R Soc Trop Med Hyg 1993 ; 87 : 318.

[40] Ndyomugyenyi R, Kabatereine N, Olsen A, Magnussen P. Efficacy of ivermectine and albendazole alone and in combination for treatment of soil-transmitted helminths in pregnancy and adverse events : a randomized open label controlled intervention trial in Masindi district, Western Uganda. Am J Trop Med Hyg 2008 ; 6 : 856–63.

[41] Adam I, El Taib Elwasila E, Mamoun Homeida M. Is praziquantel therapy safe during pregnancy ? Trans R Soc Trop Med Hyg 2004 ; 98 : 540–3.

[42] Friedman JF, Mital P, Kanzaria HK, Olds GR, Kurtis JD. Schistosomiasis and pregnancy. Review. Trends Parasitol 2007 ; 23 : 159–64.

[43] Joseph CA, Dixon PA. Possible prostaglandin-mediated effect of diethylcarbazine on rat uterine contractility. J Pharm Pharmacol 1984 ; 36 : 281–2.

[44] Choi JS, Han JY, Ahn HK, Kim JO, Kim MY, Yang JH, et al. Fetal outcome after exposure to flubendazole during early pregnancy. Birth Defects Res 2008 ; 82 : 381.

[45] Choi JS, Han JY, Ahn HK, Kim JO, Kim MY, et al. Fetal outcome after exposure to antihelminthics albendazole and flubendazole during early pregnancy. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2005 ; 73 : 349.

[46] Torlesse H, Hodges M. Antihelmintic treatment and haemoglobin concentrations during pregnancy. Lancet 2000 ; 356 : 1083.

[47] Reuvers-Lodewijks WE. Entis study on anthelmintics during pregnancy. Presentation on the 10th Annual Meeting of the European Network of Teratology Information Services. Madrid ; March 2009.

[48] Paumgartten FJ, Chahoud I. Embryotoxicity of meglumine antimoniate in the rat. Reprod Toxicol 2001 ; 15 : 327–31.

[49] Harstad TW, Little BB, Bawdon RE, Knoll K, Roe D, Gilstrap LC 3rd. Embryofetal effects of pentamidine isothionate administered to pregnant Sprague-Dawley rats. Am J Obstet Gynecol 1990 ; 163 : 912–16.

[50] Ito S, Koren G. Estimation of fetal risk from aerosolized pentamidine in pregnant healthcare workers. Chest 1994 ; 106 : 1460–62.

[51] Nadjm B, Van Tulleken C, Mac Donald D, Chiodini PL. East African trypanosomiasis in pregnant traveller. Emerg Infect Dis 2009 ; 15 : 1866–7.

Tableau 15.2. Utilisation des antifongiques systémiques, antilépreux, antipaludéens et antiparasitaires systémiques chez la femme enceinte

	Utilisation possible (données rassurantes ou bénéfice thérapeutique important)		À éviter par prudence (peu de données mais absence d'éléments inquiétants)	Déconseillé (données insuffisantes ou suspicion d'effets nocifs)	Contre-indiqué
	Première intention	Seconde intention			
Antifongiques systémiques		Amphotéricine B Fluconazole[1] Itraconazole[3]	Anadulafungine Terbinafine	Fluconazole[2] Itraconazole[2] Posaconazole Voriconazole Flucytosine Caspofungine Micafungine Griséofulvine	
Antilépreux		Clofazimine Dapsone			
Antipaludéens (prophylaxie)	Chloroquine Proguanil Méfloquine		Proguanil/atovaquone À T1 : doxycycline		T2 et T3 : doxycycline
Antipaludéens (traitement)	Chloroquine	Quinine À T2 T3 et en 2e intention : luméfantrine–artéméther	Méfloquine Proguanil–atovaquone Halofantrine	Sulfadoxine–pyriméthamine À T1 : luméfantrine–artéméther	
Anti-amibiens	Métronidazole		Tiliquinol–tilbroquinol Ornidazole Secnidazole Tinidazole		

Anti-helmintiques	Ivermectine Pyrvinium	Niclosamide	Diéthylcarbamazone Flubendazole Pyrantel Pipérazine À T2 et T3 : – praziquentel – triclabendazole	Albendazole À T1 : – praziquentel – triclabendazole	
Leishmaniose		Amphotéricine B Antimoine		Pentamidine	
Microsporidioses				Fumagilline	
Pneumocystose		Dapsone À T2 et T3 : cotrimoxazole	Atoquavone	Pentamidine À T1 : cotrimoxazole	
Toxoplasmose	Spiramycine À T2 et T3 : pyriméthamine	Sulfadiazine	À T1 : pyriméthamine		
Trypanosomose				Pentamidine	

(1) Si traitement ponctuel et/ou dose cumulée < 300 mg.
(2) Si traitement prolongé et/ou dose cumulée > 300 mg.
(3) Si échec des alternatives et en traitement de courte durée.

15.3. Antiviraux – traitement antirétroviral du virus de l'immunodéficience humaine

F. Beau-Salinas, I. Lacroix

Antiviraux (tableau 15.3)

Grippe : amantadine, oseltamivir, zanamivir

En raison du risque augmenté de complications bronchopulmonaires, d'hospitalisation et de décès liés à la grippe A (H1N1)v chez la femme enceinte, il est recommandé depuis 2009 d'utiliser l'oseltamivir quel que soit le terme de la grossesse si un traitement curatif ou préventif (suspicion de grippe dans l'entourage d'une femme enceinte non malade, non vaccinée ou vaccinée depuis moins de 15 jours) est nécessaire. Cependant, le bénéfice thérapeutique de ces trois médicaments reste incertain, les études cliniques ayant montré un gain de seulement un jour sur la durée des symptômes de la grippe sans réduction de l'incidence des complications ou des décès.

L'oseltamivir et le zanamivir ne sont pas tératogènes chez l'animal, mais une étude chez le rat fait état d'une augmentation du risque de malformation avec l'amantadine.

Dans une série de 64 grossesses exposées à l'amantadine, cinq cas de malformations sont rapportés (pour trois attendus) [1], mais ces seules données sont insuffisantes pour conclure à une augmentation du risque tératogène. Au-delà du 1er trimestre, on ne retrouve pas de complications fœtales ou néonatales spécifiques dans une série de 87 nouveau-nés exposés *in utero* [2].

Pour l'oseltamivir, un seul cas de malformation (communication interventriculaire) a été identifié pour 108 grossesses exposées au cours du 1er trimestre [2, 3]. De plus, les données internes du laboratoire n'indiquent pas de profil malformatif particulier parmi les sept cas de malformations notifiés [4]. Enfin, il n'est pas mentionné de complications notables attribuables au traitement parmi la centaine de grossesses exposées aux 2e ou au 3e trimestre [2].

Aucune donnée clinique pertinente n'est disponible avec le zanamivir.

Dans la grippe pandémique A (H1N1)v, l'utilisation à titre curatif ou prophylactique de l'oseltamivir est possible, quel que soit le trimestre de la grossesse, et celle du zanamivir est réservée en seconde intention.

Dans les autres indications, il est préférable de ne pas utiliser ces antiviraux au 1er trimestre, mais ils peuvent l'être à partir du 2e trimestre si nécessaire.

Hépatites virales chroniques

Hépatite C : bocéprévir, entecavir, ribavirine, télaprévir

La ribavirine est mutagène et tératogène chez l'animal à une dose très inférieure à la posologie thérapeutique. Elle induit des malformations (système nerveux central, yeux, membres, crâne, face et tractus gastro-intestinal) dans plusieurs espèces dont l'incidence augmente avec la dose. De plus, la ribavirine a une demi-vie longue (environ 12 jours) et peut persister dans l'organisme pendant plusieurs mois. Ceci explique qu'elle est contre-indiquée pendant la grossesse et qu'elle ne doit être débutée qu'après un test de grossesse négatif, les femmes en âge de procréer devant utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et dans les 4 mois qui suivent son arrêt. Si une grossesse survient pendant le traitement ou dans les 4 mois après son arrêt, la patiente doit être avertie des risques potentiels pour le fœtus, même si les données cliniques disponibles à ce jour ne semblent pas confirmer les effets tératogènes observés chez l'animal. Ainsi, dans le registre de la firme portant sur 84 grossesses, très majoritairement exposées dans les 6 mois précédents la conception, un seul cas de malformation a été observé parmi les 49 nouveaunés, les autres grossesses ayant donné lieu à une FCS ou à une IVG [5]. Des données rassurantes sont aussi notées en cas de grossesse survenue avec un partenaire traité.

Le bocéprévir et le télaprévir ne sont pas tératogènes chez l'animal, mais aucune donnée clinique n'est disponible. Pour l'entecavir, dans la mesure où les risques potentiels pour le développement du fœtus ne sont pas connus, les femmes traitées doivent utiliser une contraception efficace (dont une méthode non hormonale) pendant la durée du traitement et les 2 mois suivant la dernière prise.

En raison d'une tératogénèse animale et de données cliniques insuffisantes, la ribavirine est contre-indiquée pendant la grossesse. Cependant, les données actuelles étant relativement rassurantes, la survenue d'une grossesse pendant le traitement ne constitue pas un argument formel pour proposer de l'interrompre, mais doit conduire à informer la patiente des risques éventuels et à réaliser une échographie morphologique orientée.

Hépatite B : adéfovir, telbivudine, ténofovir et lamivudine, entecavir

Ténofovir et lamivudine, voir chapitre 15.3 : infectiologie traitement antirétroviral du VIH.

Entecavir, voir chapitre 15.3 : infectiologie, antiviraux, hépatite virale chronique.

La contamination de l'enfant par une mère porteuse de l'Ag HBs survient principalement pendant le travail et la délivrance. L'adéfovir et la telbivudine ne sont pas tératogènes chez l'animal, mais aucune donnée clinique publiée n'est disponible. Quelques études incluant un nombre limité de femmes ont évalué la lamivudine en fin de grossesse pour diminuer le risque de transmission verticale du virus de l'hépatite B lors de charge virale importante, sans effet délétère pour le fœtus. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons exposés *in utero* et/ou en période post-natale à la lamivudine (voir chapitre 15.3 : infectiologie, traitement antirétroviral du VIH). Chez le nouveau-né de mère porteuse de l'Ag HBs, l'instauration précoce, dans les 12 heures suivant l'accouchement, d'une prophylaxie associant l'injection d'immunoglobulines spécifiques anti-HBs et la vaccination permet de prévenir la transmission périnatale du VHB.

La lamivudine peut être utilisée pendant la grossesse si la pathologie maternelle le justifie (charge virale importante, hépatopathie sévère). Les données étant moins nombreuses avec le ténofovir, il sera utilisé en seconde intention.

Virus du groupe Herpès (herpès simplex, varicelle-zona, cytomégalovirus) : aciclovir, cidofovir, famciclovir, foscarnet, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir

Dans trois études portant sur le suivi de plus de 2300 femmes exposées au 1er trimestre à l'aciclovir, 243 au valaciclovir et 33 au famciclovir, l'incidence des malformations était comparable à celle attendue [6–8]. Pour l'aciclovir, ces données rassurantes sont confirmées pour la forme topique (voir chapitre 10 : dermatologie, antiherpétiques locaux). Enfin, l'utilisation de l'aciclovir ou du valaciclovir en fin de grossesse dans différents essais cliniques ayant évalué leur intérêt dans la prophylaxie de l'herpès génital récurrent n'a pas été associée à des effets indésirables néonatals particuliers [9].

Des effets tératogènes sont rapportés chez l'animal avec le cidofovir (méningocèle, anomalies faciales), le foscarnet (anomalies squelettiques) et le ganciclovir (fente palatine, yeux, agénésie rénale, hypoplasie testiculaire, hydrocéphalie et anomalies squelettiques). Le valganciclovir étant métabolisé en ganciclovir, la tératogenèse animale de ce dernier peut lui être extrapolée. Pour ces quatre antiviraux, les données cliniques sont quasi inexistantes, quel que soit le trimestre de la grossesse.

L'aciclovir et le valaciclovir peuvent être utilisés quel que soit le terme de la grossesse. Compte tenu de leurs indications, en raison du bénéfice maternel attendu, on peut envisager l'utilisation de cidofovir, famciclovir, foscarnet, ganciclovir ou valganciclovir si la pathologie maternelle le nécessite, mais la tératogenèse animale impose une échographie morphologique de qualité en cas d'exposition au 1er trimestre.

Traitements antirétroviraux du VIH

Pendant la grossesse, les antirétroviraux permettent de traiter la femme séropositive mais également de réduire fortement le risque de transmission mère–enfant. Ce risque de transmission est actuellement de 1 à 2 % (15 à 20 % en l'absence de traitement) [10]. La zidovudine, la lamivudine, la névirapine et les associations lopinavir–ritonavir, saquinavir–ritonavir et indinavir–ritonavir ont une efficacité démontrée dans la réduction de la transmission mère–enfant. L'association atazanavir–ritonavir et le ténofovir sont de plus en plus utilisés. Deux inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur de protéase (IP) sont habituellement associés pendant la grossesse [10]. Si les données disponibles avec le nelfinavir pendant la grossesse sont rassurantes, il n'est presque plus utilisé en raison de données d'efficacité insuffisantes.

La plupart des antirétroviraux passent la barrière placentaire, excepté probablement l'enfuvirtide. Le passage de l'atazanavir, de l'indinavir et du lopinavir est faible et celui du ritonavir, du nelfinavir, du saquinavir est minime, ce qui limite l'exposition fœtale [11]. Celui du darunavir, du fosamprénavir, du tipranavir et du maraviroc n'est pas connu.

Au 1er trimestre

Les données animales retrouvent des malformations du système nerveux central (anencéphalie, microcéphalie, anophtalmie, fentes palatines) avec l'éfavirenz, et des anomalies squelettiques avec l'abacavir, le lopinavir, l'indinavir et le raltégravir. Une diminution de la croissance et de la survie a également été observée avec l'amprénavir (métabolite actif du fosamprénavir).

En clinique, la plupart des grandes études n'ont pas confirmé d'augmentation du risque malformatif avec la majorité des antirétroviraux [12, 13]. Les données les plus nombreuses proviennent d'un registre multi-laboratoire régulièrement mis à jour [12]. Actuellement, et sur le suivi de plus 6 000 grossesses exposées au 1er trimestre (plus de 3 500 pour la lamivudine et la zidovudine, entre 1000 et 1500 pour le nelfinavir, le ritonavir et le ténofovir, entre 500 et 1000 pour l'abacavir, l'atazanavir, l'emtricitabine, l'éfavirenz, le lopinavir, la névirapine et la stavudine, entre 150 et 300 pour l'indinavir et le saquinavir), l'incidence des malformations se situe entre 2,4 et 4 %, ce qui n'est pas supérieur à l'incidence attendue et sans spécificité pour les malformations selon le médicament concerné. En revanche, le nombre de grossesses exposées est encore insuffisant pour conclure à la sécurité des autres antirétroviraux (amprénavir, darunavir, enfuvirtide, fosamprénavir, maroviroc, raltégravir, tipranavir).

À côté de ces données rassurantes, quelques études ont toutefois fait émerger des signaux potentiels. Ainsi, une étude exploratoire réalisée à partir des cas notifiés à la FDA a évoqué un risque accru de fentes labiopalatines avec l'éfavirenz et une faible augmentation du risque de fente labiopalatine avec la lamivudine, la névirapine et les associations lopinavir–ritonavir et lamivudine–zidovudine [14]. Deux études prospectives retrouvent également une augmentation du risque d'hypospadias [15] ou de malformations cardiaques avec la zidovudine [16].

En raison de ses effets tératogènes clairement identifiés chez l'animal, l'éfavirenz pose naturellement plus de questions, ce d'autant que deux cas de myéloménogocèle ont été publiés chez des nouveau-nés de mères traitées [17, 18]. Le risque malformatif semble cependant très faible et doit être relativisé. Ainsi, une revue systématique de plusieurs études ne retrouve pas d'augmentation du risque de malformation majeure pour 1132 nouveau-nés exposés à l'éfavirenz au 1er trimestre, et signale seulement un cas de myéloménigocèle avec anophtalmie et fente faciale [19].

Aux 2e et 3e trimestres

Chez le nouveau-né exposé *in utero*, des anémies et leucopénies sont rapportées avec la zidovudine et des hyperbilirubinémies avec l'atazanavir [20, 21]. De rares cas de dysfonctionnement mitochondrial sont aussi décrits chez des nourrissons exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques tels que la zidovudine ou la lamivudine [22, 23]. Parmi les INTI, la toxicité mitochondriale serait plus importante avec la zidovudine, la lamivudine ou l'association des deux [23] et

l'association de trois INTI (lamivudine, zidovudine et abacavir) augmenterait encore ce risque [10]. Les manifestations cliniques de ces mitochondriopathies associent des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie), métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie) et parfois des troubles neurologiques (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Ainsi, un suivi clinique et biologique et, devant tout signe ou symptôme évocateur, un bilan à la recherche d'un éventuel dysfonctionnement mitochondrial sont recommandés chez les enfants exposés *in utero* à un analogue nucléosidique. Avec le ténofovir, le risque d'atteinte rénale (tubulopathie) et osseuse (déminéralisation, ostéomalacie) décrit chez l'enfant traité n'a pas été rapporté après exposition *in utero* mais on ne dispose pas de suivi à long terme [24, 25]. Un risque accru de prématurité et de faible poids de naissance a été évoqué mais non confirmé avec certains IP [26–28]. Le maraviroc pourrait diminuer la réponse immunitaire et un éventuel effet carcinogène n'est pas exclu [11]. Enfin, les INTI sont mutagènes, et des études récentes ont mis en évidence une incidence accrue de cancers du système nerveux central après exposition *in utero* à l'association didanosine–lamivudine, mais sans augmentation du risque global de cancer [29, 30].

Risques maternels

Pendant la grossesse, la révélation d'une cytopathie mitochondriale (troubles pancréatiques, hépatiques, rénaux, neuromusculaires, métaboliques avec acidose lactique) maternelle est possible [31] avec un risque d'acidose lactique décompensée, parfois fatale, augmenté surtout avec l'association didanosine et stavudine [32]. La stavudine, du fait de ses effets indésirables (neuropathie, lipoatrophie, acidose lactique) ne doit être prescrite qu'en cas d'absence d'alternative thérapeutique. Le risque de certains effets indésirables étant plus important au début de certains traitements, l'initiation de la névirapine (atteintes cutanées et hépatiques) et de l'abacavir (syndromes d'hypersensibilité) n'est pas recommandée pendant la grossesse [10], mais la poursuite d'un traitement institué avant la grossesse et bien toléré est possible. Les IP peuvent favoriser une dyslipidémie et une hyperglycémie et leur concentration plasmatique pouvant être modifiée chez la femme enceinte, un dosage plasmatique peut être proposé afin d'adapter la posologie, en particulier au 3e trimestre.

En cas d'infection par le VIH, la grossesse doit être programmée et bénéficier d'une prise en charge pluridisciplinaire afin de choisir le traitement le plus adapté et de définir les modalités du suivi clinique et biologique maternel et néonatal. En raison d'un effet tératogène suspecté avec l'éfavirenz, les femmes en âge de procréer doivent effectuer un test de grossesse avant le début de ce traitement et utiliser une contraception efficace (mécanique et éventuellement hormonale) pendant le traitement et 12 semaines après son arrêt.

En raison des bénéfices attendus pour la mère et pour l'enfant (diminution de la transmission maternofœtale), un traitement antirétroviral peut être débuté ou poursuivi pendant la grossesse, en dehors de l'éfavirenz (au 1er trimestre) et de la staduvine qui ne devraient être utilisés qu'en l'absence d'alternative. La femme doit être informée des risques et des avantages du traitement et bénéficier de l'avis d'une équipe spécialisée. La lamivudine, la zidovudine, le lopinavir (potentialisé par du ritonavir) sont à ce jour les antirétroviraux de choix suivis par le saquinavir et l'indinavir (potentialisés par du ritonavir).

Références

[1] Rosa F. Amantadine pregnancy experience. Reprod Toxicol 1994 ; 8 : 531.

[2] Greer LG, Sheffield JS, Rogers VL, Roberts SW, McIntire DD, Wendel GD. Maternal and neonatal outcomes after antepartum treatment of influenza with antiviral medications. Obstet Gynecol 2010 ; 115 : 711–6.

[3] Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, Garcia-Bournissen F, Koren G, Ito S. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. CMAJ 2009 ; 181 : 55–8.

[4] Donner B, Niranjan V, Hoffmann G. Safety of oseltamivir in pregnancy : a review of preclinical and clinical data. Drug Saf 2010 ; 33 : 631–42.

[5] Roberts SS, Miller RK, Jones JK, Lindsay KL, Greene MF, Maddrey WC, et al. The Ribavirin pregnancy

registry : findings after 5 years of enrolment, 2003–2009. Birth Defects Res 2010 ; 88 : 551–9.

[6] Pasternak B, Hviid A. Use of acyclovir, valacyclocir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. JAMA 2010 ; 304 : 859–66.

[7] Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD, Cordero JF, Brown Z, Alexander ER, et al. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure : conclusions from the international acyclovir pregnancy registry, 1984–1999. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2004 ; 70 : 201–7.

[8] Wilton LV, Pearce GL, Martin RM, Mackay FJ, Mann RD. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. Br J Obstet Gynaecol 1998 ; 105 : 882–9.

[9] Hollier LM, Wendel GD. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. Cochrane Database Syst Rev 2008 ; 23 : CD004946.

[10] Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2010, Grossesse, pages . 160–172, disponible surwww.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_2010_sur_la_prise_en_charge_medicale_des_personnes_infectees_par_le_VIH_sous_la_direction_du_Pr-_Patrick_Yeni.pdf

[11] Recommandations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1 infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. May 2010, disponible sur aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGl.pdf

[12] Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Comittee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2011. Wilmington, NC : Registry Coordinating Center ; 2011 disponible sur www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf.

[13] Townsend CL, Willey BA, Cortina-Borja M, Peckham CS, Tookey PA. Antiretroviral therapy and congenital abnormalities in infants born to HIV-infected women in the UK and Ireland, 1990–2007. AIDS 2009 ; 23 : 519–24.

[14] Cartsos V, Palaska PK, Zavras AI. Anti-retroviral prophylaxis and the risk of cleft lip and palate : preliminary signal detection in the FDA AERS database. Cleft Palate Craniofac J 2011 ; May 11. [Epub ahead of print].

[15] Watts DH, Li D, Handelsman E, Tilson H, Paul M, Foca M, Vajaranant M, et al. Assessment of birth defects according to maternal therapy among infants in the women and infants transmission study. J Acquir Immune Defic Syndr 2007 44 : 299–305.

[16] Brogly SB, Abzug MJ, Watts H, Cunningham CK, Williams PL, Oleske J, et al. Birth defects among children born to human immunodeficiency virus-infected women. Pediatric AIDS clinical trials protocols 219 and 219C. Pediatr Infect Dis J 2010 ; 29 : 721–7.

[17] Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, Tamburrini E, Salvaggio E. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. AIDS 2002 ; 16 : 299–300.

[18] Saitoh A, Hull AD, Franklin P, Spector SA. Myelomeningocele in an infant with intrauterine exposure to efavirenz. J Perinatol 2005 ; 25 : 555–6.

[19] Ford N, Mofenson L, Kranzer K, Medu L, Frigati L, Mills EJ, et al. Safety of efavirenz in first-trimester of pregnancy : a systematic review and meta-analysis of outcomes from observational cohorts. AIDS 2010 ; 24 : 1461–70.

[20] Feiterna-Sperling C, Weizsaecker K, Bührer C, Casteleyn S, Loui A, Schmitz T, et al. Hematologic effects of maternal antiretroviral therapy and transmission prophylaxis in HIV-1-exposed uninfected newborn infants. J Acquir Immune Defic Syndr 2007 ; 45 : 43–51.

[21] Mandelbrot L, Mazy F, Floch-Tudal C, Meier F, Azria E, Crenn-Hebert C, et al. Atazanavir in pregnancy : impact on neonatal hyperbilirubinemia. Eur J Obstet Gynecol 2011 ; 157 (1) : 18–21.

[22] Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. Lancet 1999 ; 354 : 1084–9.

[23] Brogly SB, Ylitalo N, Mofenson LM, Oleske J, Van Dyke R, Crain MJ, et al. In utero nucleoside reverse transcriptase inhibitor exposure and signs of possible mitochondrial dysfunction in HIV-uninfected children. AIDS 2007 ; 21 : 929–38.

[24] Gafni RI, Hazra R, Reynolds JC, Maldarelli F, Tullio AN, DeCarlo E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy : impact on bone mineral density in HIV-infected children. Pediatrics 2006 ; 118 : 711–8.

[25] Nurutdinova D, Onen NF, Hayes E, Mondy K, Turner Overton E. Adverse effects of tenofovir use in HIV-infected pregnant women and their infants. Ann Pharmacother 2008 ; 42 : 1581–5.

[26] Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, Bryson Y, Culnane M, Hughes MD, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. N Engl J Med 2002 ; 346 : 1863–70.

[27] Kourtis AP, Schmid CH, Jamieson DJ, Lau J. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery : a meta-analysis. AIDS 2007 ; 21 : 607–15.

[28] Briand N, Mandelbrot L, Le Chenadec J, Tubiana R, Teglas JP, Faye A, et al. No relation between in-utero exposure to HAART and intrauterine growth retardation. AIDS 2009 ; 23 : 1235–43.

[29] Brogly S, Williams P, Seage GR, Van Dyke R. In utero nucleoside reverse transcriptase inhibitor exposure and cancer in HIV uninfected children : an update from the pediatric AIDS clinical trials group 219 and 219c cohorts. J Acquir Immune Defic Syndr 2006 ; 41 : 535–6.

[30] Benhammou V, Warszawski J, Bellec S, Doz F, André N, Lacour B, et al. Incidence of cancer in children perinatally exposed to nucleoside reverse transcriptase inhibitors. AIDS 2008 ; 22 : 2165–77.

[31] Gingelmaier A, Grubert TA, Kost BP, Setzer B, Lebrecht D, Mylonas I, et al. Mitochondrial toxicity in HIV type-1-exposed pregnancies in the era of highly active antiretroviral therapy. Antivir Ther 2009 ; 14 : 331–8.

[32] Toxicité mitochondriale des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). Lettre aux professionnels de santé. Afssaps , février 2003 disponible sur www.afssaps.fr.

Tableau 15.3. Utilisation des antiviraux (hors VIH) chez la femme enceinte

	Utilisation possible (données rassurantes ou bénéfice thérapeutique important)		À éviter par prudence (peu de données mais absence d'éléments inquiétants)	Déconseillé (données insuffisantes ou suspicion d'effets nocifs)	Contre-indiqué
	Première intention	Seconde intention			
Grippe pandémique A (H1N1)v		Oseltamivir 2e intention : zanamivir			
Grippe autre		À T2 et T3 : – amantadine – oseltamivir – zanamivir	À T1 : – amantadine – oseltamivir – zanamivir		
Hépatite C chronique				Bocéprévir Entecavir Télaprévir	Ribavirine
Hépatite B chronique		Lamivudine	Ténofovir	Adéfovir Entecavir Telbivudine	
Virus du groupe Herpès	Aciclovir Valaciclovir			Cidofovir Famciclovir Foscarnet Ganciclovir Valganciclovir	

15.4. Vaccins et immunoglobulines

M.-B. Valnet Rabier, A.-P. Jonville-Béra

Vaccins (tableau 15.4)

L'évaluation du risque chez une femme enceinte se pose en général dans trois situations : en cas de voyage prévu dans un pays en zone d'endémie et/ou exigeant certaines vaccinations, en cas de contact avec un agent infectieux nécessitant une vaccination, et chez une femme venant d'être vaccinée alors qu'elle ignorait sa grossesse. Les vaccins vivants atténués (rougeole, rubéole, oreillons, varicelle, fièvre jaune et tuberculose) créent une infection *a minima*. De ce fait, ils sont en principe contre-indiqués chez la femme enceinte en raison du risque de transmission virale. En revanche, les vaccins inactivés sont exempts de tout risque infectieux.

Vaccins vivants atténués

Vaccin contre la rubéole, la rougeole et les oreillons

Pendant l'embryogenèse, le virus de la rubéole peut être à l'origine de malformations graves touchant plus particulièrement le système nerveux central (microcéphalie, retard mental, lésions cérébrales), l'œil (cataracte, choriorétinite, glaucome), l'oreille (surdité) et l'appareil cardiovasculaire (sténose de l'artère pulmonaire, communication interventriculaire). En cas de fœtopathie, il peut exister un RCIU qui peut s'accompagner d'une hépatosplénomégalie, d'un purpura thrombopénique, d'une anémie hémolytique, de bandes claires osseuses métaphysaires, d'une encéphalite ou d'une pneumonie. La vaccination contre la rubéole est recommandée pour les jeunes femmes non vaccinées, sans sérologie préalable, par exemple lors d'une visite de contraception ou prénuptiale. Si la sérologie prénatale de la rubéole est négative ou inconnue, la vaccination doit être faite avant la sortie de la maternité. Il n'y a pas lieu de vacciner des femmes ayant reçu deux vaccinations préalables, quel que soit le résultat de la sérologie. Enfin, en l'absence de risque de transmission, il est possible de vacciner contre la rubéole l'entourage proche d'une femme enceinte.

Les principales complications maternelles d'une primo-infection rougeoleuse sont respiratoires (pneumonie, surinfection bactérienne…) et hépatiques. Pour le fœtus, le virus de la rougeole n'a pas montré de pouvoir tératogène, mais il peut être à l'origine d'avortement spontané, d'hypotrophie et de prématurité.

Chez la femme enceinte, les oreillons augmenteraient le risque d'avortement au 1er trimestre, mais à ce jour aucun syndrome congénital spécifique n'a été rapporté.

Vaccin contre la rubéole

Le virus vaccinal peut franchir le placenta, mais aucun cas de rubéole congénitale n'a été identifié parmi 680 nouveau-nés de femmes vaccinées contre la rubéole dans les trois mois précédant ou pendant la grossesse [1]. Selon ces données, le risque théorique maximal de rubéole congénitale en cas de vaccination accidentelle chez une femme enceinte serait de 1,3 %, soit très inférieur à celui attendu en cas d'infection par le virus sauvage. D'autres études confirment que l'incidence des malformations majeures n'est pas augmentée après une vaccination à proximité ou après la conception, sans cas de rubéole congénitale identifié parmi les nouveau-nés exposés [2–4]. Enfin, les données de cinq pays confirment que la vaccination par inadvertance de femmes juste avant la conception ou au début de la grossesse ne présente qu'un risque faible, voire nul, et seule la présence isolée d'IgM spécifiques a été mise en évidence chez 3 % des fœtus de 2236 mères préalablement séronégatives [5].

Vaccin contre la rougeole

Contrairement aux vaccins contre la rubéole et les oreillons, le passage transplacentaire du virus vaccinal n'a pas été démontré. Il existe peu de données, mais aucune anomalie n'a été rapportée en cas de vaccination accidentelle pendant la grossesse. Cependant, cette vaccination peut provoquer une hyperthermie et augmenter le risque de FCS ou d'accouchement prématuré.

Vaccin contre les oreillons

Il n'existe pas d'études ayant évalué le risque d'anomalie congénitale chez les nouveau-nés de femmes vaccinées contre les oreillons pendant la grossesse.

La vaccination contre la rubéole est contre-indiquée pendant la grossesse et, selon l'AMM, une grossesse doit être évitée dans les 3 mois suivant la vaccination. Cependant, en raison de nombreuses données disponibles, une patiente vaccinée contre la rubéole lors d'une grossesse méconnue peut être rassurée. S'agissant de vaccins vivants, les vaccinations contre la rougeole et les oreillons sont déconseillées pendant la grossesse.

Vaccin contre la varicelle

La varicelle est rare chez la femme enceinte avec une fréquence estimée aux États-Unis à 0,7 ‰ grossesses. En cas de varicelle pendant le 1er trimestre ou au début du 2e trimestre, il existe un risque de varicelle congénitale avec atrophie des membres ou de la peau des extrémités, et anomalies du système nerveux central ou oculaire chez le nouveau-né. Ce risque est évalué entre 0,4 et 2 %, et est maximal quand la primo-infection maternelle a lieu entre la 8e et la 20e SA. La varicelle néonatale, qui survient lors d'une infection maternelle peu avant l'accouchement est une pathologie grave, voire mortelle pour le nouveau-né et la mère.

Dans le registre du laboratoire ayant colligé le suivi de 629 femmes vaccinées avant ou pendant la grossesse, aucun cas de varicelle congénitale n'a été observé parmi les 131 nouveau-nés de mères séronégatives et, dans ce groupe, seulement trois cas de malformation ont été relevés parmi les 82 nouveau-nés exposés pendant le 1er ou le 2e trimestre [6]. Seul un cas de foie miliaire associé à des calcifications rénales et une anasarque a été rapporté chez un fœtus de 15 semaines dont la mère avait été vaccinée au moment de la conception [7].

Le vaccin contre la varicelle ne doit pas être administré à une femme enceinte et il convient de s'assurer de l'absence de grossesse et de la prise d'une contraception 3 mois après la vaccination. Cependant, en cas de vaccination par inadvertance dans les 3 mois précédant ou suivant la conception, une patiente peut être rassurée.

Vaccin contre la fièvre jaune

La fièvre jaune est une maladie potentiellement mortelle pour la mère, avec un taux de mortalité de 10 à 50 %. Lors d'une infection en cours de grossesse, l'hyperthermie majeure augmente le risque de FCS. Chez 101 femmes vaccinées à différents moments de la grossesse, majoritairement au 3e trimestre, il n'y a pas eu de preuve du passage transplacentaire du virus atténué, alors même que seulement un peu plus du tiers des mères avaient produit des anticorps neutralisants [8]. Cette étude n'a identifié aucune anomalie chez les 40 nouveau-nés ayant pu être suivis jusqu'à l'âge de 4 ans. Elle montre aussi que le taux de séroconversion après vaccination chez la femme enceinte est inférieur à celui obtenu chez des jeunes femmes non enceintes [8]. Dans un autre suivi portant sur 46 nouveau-nés de femmes vaccinées en début de grossesse, deux (4,3 %) avaient une malformation majeure, ce qui est similaire à l'incidence attendue [9]. Une plus large étude a confirmé que cette vaccination n'était pas associée à un risque accru de FCS et n'a retrouvé que sept cas de malformations non chromosomiques parmi les 304 nouveau-nés examinés [10]. Seule, une augmentation du risque de malformation mineure (en particulier les nævus) a été évoquée, mais celles-ci n'étaient pas toutes enregistrées dans la population de référence.

La vaccination contre la fièvre jaune est déconseillée pendant toute la grossesse, mais si le voyage en zone d'endémie ne peut être reporté, elle est justifiée en raison de la gravité de la maladie. Il faudra cependant avertir la patiente que la séroprotection peut être moins optimale chez une femme enceinte.

Vaccin contre la tuberculose

Des granulomes et des polyarthrites ont été observés chez le rat après administration sous-cutanée du vaccin par le BCG (bacille de Calmette et Guérin) avant et pendant les sept premiers jours de gestation, mais le développement fœtal n'était pas modifié. Chez la souris, une modification de la vascularisation placentaire et du foie du fœtal a été mise en évidence. En clinique, il n'y a

pas de données avec cette vaccination. Chez les femmes ayant eu un test à la tuberculine en cours de grossesse, le recul est très important, sans élément inquiétant signalé à ce jour, et le Conseil supérieur d'hygiène publique de France ne contre-indique pas ce test en cours de grossesse.

En l'absence de données, la vaccination par le BCG n'est pas recommandée pendant la grossesse. Cependant, dans les zones à haut risque d'infection tuberculeuse, le vaccin peut être administré si le bénéfice de la vaccination l'emporte sur le risque. Enfin, il est licite de rassurer une femme vaccinée au cours d'une grossesse méconnue.

Vaccins inactivés (recombinants et anatoxines)

Ces vaccins étant dépourvus de pouvoir infectant, il n'y a pas lieu de craindre une infection embryofœtale lors d'une telle vaccination en cours de grossesse.

Vaccins contre les hépatites A et B

Vaccin contre l'hépatite A

L'hépatite A peut, dans de rares cas, se compliquer d'hépatite fulminante. La grossesse ne modifie pas l'évolution de l'hépatite A et celle-ci n'a pas de conséquences sur la grossesse, hormis le risque d'accouchement prématuré dans les formes symptomatiques. La transmission *in utero* est exceptionnelle et sans conséquence. Le virus de l'hépatite A n'est pas tératogène et un seul cas de péritonite méconiale fœtale secondaire à une hépatite A maternelle a été rapporté [11]. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets tératogène, embryotoxique ou fœtotoxique de ce vaccin. Chez la femme enceinte, l'expérience clinique est limitée à une série de 29 femmes vaccinées sans anomalie néonatale identifiée [12].

Vaccin contre l'hépatite B

Une hépatite B aiguë en cours de grossesse augmenterait le risque d'accouchement prématuré, mais peu de cas de MFIU ont été rapportés. En revanche le portage chronique de l'Ag HBs n'a pas d'influence sur l'évolution de la grossesse et aucun effet tératogène imputable au virus de l'hépatite B n'a été rapporté. La transmission mère–enfant est grave car l'infection du nouveau-né expose à un risque très élevé de chronicité. Cette infection peut être secondaire à une hépatite aiguë chez la mère ou à une infection chronique en fonction de la réplication virale. Le risque de transmission maternofœtale est plus élevé au 3e trimestre. Dans plusieurs petites séries de femmes vaccinées à diverses périodes de la grossesse, il n'y a pas eu d'anomalie néonatale imputable au vaccin [13].

Le vaccin contre l'hépatite A est à éviter pendant la grossesse en raison du manque de données, mais son utilisation est possible en cas de voyage dans une zone à haut risque d'infection, quel que soit le terme de la grossesse.

En raison des risques d'une infection par l'hépatite B pendant la grossesse, la vaccination peut être envisagée chez les femmes enceintes à risque de contracter la maladie, quel que soit le terme de la grossesse.

Vaccin contre la grippe : saisonnière et A (H1N1)v

Grippe saisonnière

Les femmes enceintes présentent un risque d'infection par le virus de la grippe comparable à celui de la population générale, mais le risque de complications maternelles est plus élevé. Pour le fœtus, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du risque de malformation ou de petit poids de naissance attribuable au virus influenza [14]. Les données cliniques portent sur plusieurs milliers de femmes vaccinées au cours de la grossesse, et il n'a jamais été retrouvé d'augmentation du risque de malformation lorsque la vaccination avait eu lieu au cours du 1er trimestre (environ 700 femmes), ni de complications maternelles ou de complications périnatales ou néonatales [15]. L'une des études les plus importantes concerne environ 2300 femmes vaccinées pendant la grossesse et mentionne un suivi normal des enfants pendant les premières années de vie [16].

En France, la vaccination généralisée de la femme enceinte contre la grippe saisonnière n'est pas recommandée, contrairement aux propositions nord-américaines. Toutefois, les

femmes enceintes ayant des facteurs de risque spécifiques, peuvent être vaccinées contre la grippe au cours du 2e ou 3e trimestre, et celles ayant un risque élevé de complications peuvent être vaccinées quel que soit le terme.

Grippe A (H1N1)v

La grossesse est un facteur de risque de forme grave et de décès dû à la grippe A (H1N1)v. En fonction des études, la proportion de femmes enceintes parmi les patients décédés varie de 4 à 13 %. [17]. L'incidence et la gravité de cette grippe augmentent avec le terme de la grossesse aussi bien pour la mère (diminution de la capacité respiratoire, risque de surinfection accru) que pour le fœtus, le risque d'accouchement prématuré étant multiplié par 4.

Deux publications récentes concernant le suivi des grossesses de 267 et 167 femmes vaccinées respectivement par le vaccin adjuvanté et non adjuvanté, majoritairement au 2e ou au 3e trimestre, apportent des informations rassurantes sur la tolérance maternofœtale de ces vaccins [18, 19]. En France, les premières données d'un suivi mené par le réseau des CRPV sur plus de 2200 femmes enceintes ayant reçu un vaccin A (H1N1)v, essentiellement la forme non adjuvantée au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse, ne montrent pas d'effet délétère sur l'évolution de la grossesse ou pour le nouveau-né[4].

Au 1er trimestre, la vaccination contre la grippe A (H1N1)v n'est pas recommandée pour les femmes sans facteur de risque. En revanche, il est recommandé de vacciner au 1er trimestre les femmes enceintes présentant un risque élevé de complications (en utilisant un vaccin fragmenté sans adjuvant). À partir du 2e trimestre, la vaccination est préconisée chez toute femme enceinte (en privilégiant un vaccin fragmenté sans adjuvant).

Vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite

Pour le vaccin antipoliomyélitique inactivé, une étude a montré que l'incidence des malformations chez les enfants de 6774 femmes vaccinées au cours du 1er trimestre n'était pas supérieure à celle attendue [16].

Si les données relatives à un vaccin diphtérique ou coquelucheux en cours de grossesse sont peu nombreuses, le recul est important et, à ce jour, aucun élément inquiétant n'est retenu [20]. Cependant, le vaccin diphtérique peut entraîner une réaction fébrile importante dans les 24 à 48 heures suivant l'injection, retentissant éventuellement sur la grossesse.

Pour le vaccin contre le tétanos une étude cas témoin sur plus de 20 000 nouveau-nés n'a pas mis en évidence d'effet tératogène [21] et une autre étude n'a montré aucune corrélation entre cette vaccination et la survenue d'une FCS avant la 20e semaine de grossesse [22]. Enfin, l'efficacité du vaccin au cours de la grossesse a été démontrée par de nombreuses études avec une diminution significative de la mortalité et de la morbidité dues au tétanos néonatal.

Une vaccination contre le tétanos et la poliomyélite inactivée (vaccin injectable) est possible, quel que soit le terme de la grossesse, les données publiées étant très nombreuses et le recul important. En raison du risque de réaction fébrile, il est préférable d'éviter de vacciner une femme enceinte contre la diphtérie (sauf avec le vaccin à valence réduite). La vaccination contre la coqueluche est à éviter en raison des données peu nombreuses, mais il est recommandé de vacciner l'entourage d'une femme enceinte si nécessaire.

Vaccin contre la rage

Les études animales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène du vaccin contre la rage. En regroupant les données de quatre études portant sur plus de 250 femmes vaccinées en cours de grossesse, dont environ un quart au cours du 1er trimestre, il n'a pas été noté d'augmentation significative des risques de FCS, de MFIU ou de malformations [23, 24].

Le vaccin antirabique n'étant utilisé qu'en situation curative, il est licite de vacciner une femme enceinte en raison de la gravité de cette maladie qui conduit à une encéphalite fatale.

4 M.-C. Perault Pochat, communication personnelle.

Vaccin contre le méningocoque

Ce vaccin est recommandé pour les voyages dans les zones à risque (ceinture méningée en Afrique) ou en situation épidémique. Des études sur une centaine de femmes vaccinées en cours de grossesse, très majoritairement après le 1er trimestre, n'ont pas mis en évidence d'effet délétère pour le fœtus, et un taux protecteur d'IgG a été retrouvé pendant les deux et trois premiers mois de vie du nouveau-né en cas de vaccination au 3e trimestre [25, 26].

Bien que les données sur l'utilisation des vaccins antiméningococciques en cours de grossesse soient peu nombreuses, leur utilisation est justifiée quel que soit le terme de la grossesse en cas de risque infectieux important.

Vaccin contre la fièvre typhoïde

Dans une ancienne étude sur 107 femmes exposées pendant la grossesse aux vaccins contre le choléra, la typhoïde, le typhus et le tétanos, dont 45 primo-vaccinées (26 au 1er trimestre) et 62 ayant reçu un rappel (26 au 1er trimestre), l'incidence des FCS et des anomalies néonatales n'a pas été différente comparée à celle observée chez 129 femmes enceintes non vaccinées [27].

Le vaccin contre la fièvre typhoïde est déconseillé pendant la grossesse en raison de l'absence de données. Mais, en cas de risque élevé de contamination, il peut être utilisé quel que soit le terme de la grossesse.

Vaccin contre l'encéphalite à tiques

L'encéphalite à tiques *(Tick Borne Encephalitis)* est une arbovirose devenue commune en Alsace et en Lorraine. La population à risque est représentée par les personnes exposées aux morsures de tique et les consommateurs de lait cru. Une transmission fœtomaternelle est décrite. Il n'existe aucune donnée de tératogenèse animale ou clinique.

L'utilisation de ce vaccin n'est envisageable pendant la grossesse que si une protection contre l'encéphalite à tiques est urgente et après évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque.

Vaccin contre le pneumocoque

Les pneumonies à pneumocoque représentent 60 à 80 % des pneumonies bactériennes. Aucun effet tératogène n'a été signalé lors des études animales avec ce vaccin. Il n'a pas été rapporté d'anomalie congénitale chez les nourrissons de mères vaccinées pendant le 1er trimestre et le suivi de 235 femmes vaccinées avec le vaccin à 23 valences durant le 3e trimestre montre que la mortinatalité et la mortalité ultérieure n'étaient pas supérieures à celles attendues [28]. Même si ceci a été évoqué, il n'y a actuellement pas de preuve suffisante qu'une vaccination pendant la deuxième moitié de la grossesse protège le nouveau-né contre le risque d'infection par le pneumocoque pendant les premiers mois de vie [29].

Par mesure de prudence, en l'absence de données suffisantes, il est préférable d'éviter de vacciner contre le pneumocoque pendant la grossesse, sauf en cas de situation à risque.

Vaccin contre l'Haemophilus

Ce vaccin n'est en principe indiqué que chez les nourrissons ou les enfants de moins de 5 ans. Il n'y a pas de données publiées en cas de vaccination en début de grossesse, mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour. Les données publiées chez les femmes enceintes vaccinées au 3e trimestre sont nombreuses et rassurantes [30].

La vaccination par *Haemophilus influenzae* de type b chez la femme enceinte n'est pas justifiée. Si la vaccination est réalisée par inadvertance, la patiente peut être rassurée.

Vaccin contre le Papillomavirus

Presque tous les cancers du col sont liés à une infection génitale par le Papillomavirus humain, la plus courante des infections virales de l'appareil reproducteur. La transmission mère–enfant est documentée. La contamination directe du nouveau-né par les voies génitales maternelles

infectées lors de l'accouchement est l'hypothèse la plus souvent évoquée, mais une transmission transplacentaire a également été décrite [31]. L'analyse des données des essais cliniques concernant les vaccins bi- ou quadrivalents n'indique pas de conséquences sur la fertilité, le risque de FCS ou le devenir de la grossesse chez des femmes vaccinées dans les 30 jours précédents la conception [32]. Enfin, le registre du laboratoire Merck n'indique pas d'augmentation du risque de FCS ou de malformations chez environ 1000 femmes vaccinées accidentellement au cours du 1er trimestre[5].

Le vaccin contre le Papillomavirus n'a pas d'indications chez la femme enceinte et il est recommandé de reporter la vaccination après la grossesse. En cas de vaccination par inadvertance en début de grossesse, les données actuelles permettent de rassurer la patiente.

Immunoglobulines

Immunoglobulines polyvalentes humaines

Ces immunoglobulines sont préparées à partir de pools de plasma provenant de plusieurs donneurs et contiennent surtout des immunoglobulines de type IgG. En raison du risque éventuel d'hypotension et de réaction allergique avec ses possibles conséquences pour le fœtus, une surveillance clinique attentive est nécessaire pendant la perfusion. Les données disponibles pendant la grossesse sont peu nombreuses, mais s'agissant d'un produit d'origine humaine, un effet embryotoxique ou tératogène n'est pas attendu. Plusieurs études, qui mentionnent l'utilisation avec succès des immunoglobulines chez des femmes enceintes ayant des pathologies auto-immunes variées (SEP, lupus, anticorps antiphospholipides…) ou des grossesses antérieures ayant donné lieu à une hémochromatose néonatale, n'ont pas mis en évidence d'effet délétère pour la grossesse, y compris lors de perfusions réalisées au 1er trimestre [33–36]. Les immunoglobulines contenant du glucose ou du saccharose, il faut surveiller le risque de déséquilibre de la glycémie en cas de diabète maternel.

5 www.merckpregnancyregistries.com

L'expérience chez la femme enceinte étant limitée, les immunoglobulines humaines normales ne doivent être utilisées qu'en cas de nécessité bien établie.

Immunoglobulines spécifiques anti-hépatite B

Leur administration est préconisée chez la femme enceinte après une exposition au virus de l'hépatite B (exposition au sang, fluide corporel infecté). Les rares données d'utilisation pendant la grossesse ne suggèrent pas d'effet néfaste pour le fœtus. Elles ont démontré leur efficacité lors d'une administration au 3e trimestre sur la prévention de l'infection des nouveau-nés de mères séropositives pour le virus de l'hépatite B [37]. En raison du risque d'hypotension et de réaction allergique et de leurs conséquences possibles pour le fœtus, une surveillance clinique est nécessaire pendant et dans les 20 minutes suivant la perfusion.

Immunoglobulines spécifiques antitétaniques

Les immunoglobulines antitétaniques permettent l'immunisation passive des personnes dont l'immunité est faible ou nulle. L'expérience chez la femme enceinte est limitée mais il n'a pas été signalé de conséquences délétères.

En raison des bénéfices attendus, les immunoglobulines spécifiques peuvent être administrées pendant la grossesse si la prise en charge thérapeutique le nécessite.

Références

[1] MMWR. Revised ACIP recommendation for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine. JAMA 2002 ; 287 : 311–12.

[2] Bar-Oz B, Levichek Z, Moretti ME, Mah C, Andreou S, Koren G. Pregnancy outcome following rubella vaccination : a prospective controlled study. Am J Med Genet A 2004 ; 130 : 52–4.

[3] Minussi L, Mohrdieck R, Bercini M, Ranieri T, Sanseverino MT, Momino W, et al. Prospective evaluation of pregnant women vaccinated against rubella in southern Brazil. Reprod Toxicol 2008 ; 25 : 120–3.

[4] Nasiri R, Yoseffi J, Khajedaloe M, Sarafrazyazdi M, Dehgoshaei F. Congenital rubella syndrome after rubella vaccination in 1–4 weeks periconceptional period. Indian J Pediatr 2009 ; 76 : 279–82.

[5] Organisation mondiale de la santé. Relevé épidémiologique hebdomadaire. Réunion du Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale. vol. 83. Genève : OMS ; 2008. p. 285–92.

[6] Wilson E, Goss MA, Marin M, Shields KE, Servard JF, Rasmussen SA, et al. Varicella vaccine exposure during pregnancy : data from 10 years of pregnancy registry. J Infect Dis 2008 ; 197 : S178–84.

[7] Apuzzio J, Ganesh V, Iffy L, Al-Khan A. Varicella vaccination during early pregnancy : a cause of in utero miliary fetal tissue calcifications and hydrops ? Infect Dis Obstet Gynecol 2002 ; 10 : 159–60.

[8] Nasidi A, Monath TP, Vanderberg J, Tomori O, Calisher CH, Hurtgen X, et al. Yellow fever vaccination and pregnancy : a four-year prospective study. Trans R Soc Trop Med Hyg 1993 ; 87 : 337–9.

[9] Robert E, Vial T, Schaefer C, Arnon J, Reuvers M. Exposure to yellow fever vaccine in early pregnancy. Vaccine 1999 ; 17 : 283–5.

[10] Cavalcanti DP, Salomao MA, Lopez-Camelo J, Pessoto MA. Early exposure to yellow fever vaccine during pregnancy. Trop Med Int Health 2007 ; 12 : 833–7.

[11] Zangh RL, Zeng JS, Zhang HZ. Survey of 34 pregnant women with hepatitis A and their neonates. Pediatr Infect Dis J 1991 ; 10 : 299–303.

[12] D'Acremont V, Tremblay S, Genton B. Impact of vaccines given during pregnancy on the offspring of women consulting a travel clinic : a longitudinal study. J Travel Med 2008 ; 15 : 77–81.

[13] Gupta I, Ratho RK. Immunogenicity and safety of two schedules of hepatitis B vaccination during pregnancy. J Obstet Gynaecol Res 2003 ; 29 : 84–6.

[14] Irving WL, James DK, Stephenson T, Laing P, Jameson C, Oxford JS, et al. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy : a clinical and sero-epidemiological study. BJOG 2000 ; 107 : 1282–9.

[15] Skowronski DM, De Serres G. Is routine influenza immunization warranted in early pregnancy ? Vaccine 2009 ; 27 : 4754–70.

[16] Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, MA : Publishing Sciences Group ; 1997.

[17] Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, et al. Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. JAMA 2010 ; 303 : 1517–25.

[18] Tavares F, Nazareth I, Monegal JS, Kolte I, Verstraeten T, Bauchau V. Pregnancy and safety outcomes in women vaccinated with an AS03-adjuvanted split virion H1N1 (2009) pandemic influenza vaccine during pregnancy : a prospective cohort study. Vaccine 2011 ; 29 : 6358–65.

[19] Lim SH, Lee JH, Kim BC, Jung SU, Park YB, Lee CS. Adverse reaction of influenza A (H1N1) 2009 virus vaccination in pregnant women and its effect on newborns. Vaccine 2010 ; 28 : 7455–6.

[20] Murphy TV, Slade BA, Broder KR, Kretsinger K, Tiwari T, Joyce PM. Prevention of pertussis, tetanus and diphtheria among pregnant and post-partum women and their infants. Recommendations of the Advisory Committee on immunization practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2008 ; 30 : 1–51.

[21] Czeizel AE, Rockenbauer M. Tetanus toxoid and congenital abnormalities. Int J Gynaecol Obstet 1999 ; 64 : 253–8.

[22] Catinding N, Abad-Viola G, Magboo F, Roces MA, Dayrit M. Tetanus toxoid and spontaneous abortions : is there epidemiological evidence of an association ? Lancet 1996 ; 348 : 1098–9.

[23] Chutivongse S, Wilde H, Benjavongkulchai M, Chomchey P, Punthawong S. Postexposure rabies vaccination during pregnancy : effect on 202 women and their infants. Clin Infect Dis 1995 ; 20 : 818–20.

[24] Sudarshan MK, Gizi MS, Mahendra BJ, Venkatesh GM, Sanjay TV, Narayana DH, et al. Assessing the safety of post-exposure rabies immunization in pregnancy. Hum Vaccin 2007 ; 3 : 87–9.

[25] Letson GW, Little JR, Ottman J, Miller GL. Meningococcal vaccine in pregnancy : an assessment of infant risk. Pediatr Infect Dis 1998 ; 17 : 261–3.

[26] Shahid NS, Steinhoff MC, Roy E, Begum T, Thompson CM, Siber GR. Placental and breast transfer of antibodies after maternal immunization with polysaccharide meningococcal vaccine : a randomized, controlled evaluation. Vaccine 2002 ; 20 : 2404–9.

[27] Freda VJ. A preliminary report on typhoid, typhus, tetanus and cholera immunization during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1956 ; 71 : 1134–6.

[28] Lehmann D, Pomat WS, Riley ID, Alpers MP. Studies of maternal immunisation with pneumococcal polysaccharide vaccine in Papua New Guinea. Vaccine 2003 ; 21 : 3446–50.

[29] Chaithongwongwatthana S, Yamasmit W, Limpongsanurak S, Lumbiganon P, Desimose JA, Baxter J, et al. Pneumococcal vaccination during pregnancy for preventing infant infection. Cochrane Database Syst Rev 2006 ; 25 : CD004903.

[30] Mulholland K, Suara RO, Siber G, Roberton D, Jaffar S, N'Jie J, et al. Maternal immunization with haemophilus influenzae type b polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine in the Gambia. J Am Med Assoc 1996 ; 275 : 1182–8.

[31] Tseng CJ, Lin CY, Wang RL, Chen LJ, Chang YL, Hsieh TT, et al. Possible transplacental transmission of human papillomaviruses. Am J Obstet Gynecol 1992 ; 166 : 35–40.

[32] Forinash AB, Yancey AM, Pitlick JM, Myles TD. Safety of the HPV Bivalent and Quadrivalent Vaccines During Pregnancy. Ann Pharmacother 2011 ; 45 : 258–62.

[33] Achiron A, Kishner I, Dolev M, Stern Y, Dulitzky M, Schiff E, et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. J Neurol 2004 ; 251 : 1133–7.

[34] Triolo G, Ferrante A, Accardo-Palumbo A, Ciccia F, Cadelo M, Castelli A, et al. IVIG in APS pregnancy. Lupus 2004 ; 13 : 731–5.

[35] Friedman DM, Llanos C, Izmirly PM, Brock B, Byron J, Copel J, et al. Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block : results of a multicenter prospective, open-label clinical trial. Arthritis Rheum 2010 ; 62 : 1138–46.

[36] Whitington PF, Hibbard JU. High-dose immunoglobulin during pregnancy for recurrent neonatal hemochromatosis. Lancet 2004 ; 364 : 1690–8.

[37] Xiao XM, Li AZ, Chen X, Zhu YK, Miao J. Prevention of vertical hepatitis B transmission by hepatitis B immunoglobulin in the third trimester of pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 2007 ; 97 : 167–70.

Tableau 15.4. Utilisation des vaccins chez la femme enceinte

Vaccins autorisés	Vaccins théoriquement déconseillés mais pouvant être utilisés(1)	Vaccins à éviter	Vaccins contre-indiqués
Grippe saisonnière Grippe A (H1N1)v Hépatite B Poliomyélite inactivé Tétanos	Encéphalite à tiques Fièvre jaune (gravité de la maladie) Fièvre typhoïde Hépatite A Méningocoque A/C Rage Tuberculose (si zone à haut risque)	Coqueluche Diphtérie (préférer valence réduite) Papillomavirus Pneumocoque	Oreillons Rougeole Rubéole Varicelle

(1) En raison de la gravité potentielle de la maladie et/ou d'un risque élevé de contamination (voyage en zone endémique, contexte épidémique ou professionnel, exposition intrafamiliale).

Métabolisme, diabète et nutrition

CHAPITRE 16

M. Welsch, S. Lates, C. Muller, D. Carlhant, A.-P. Jonville-Béra

Diabète

Les conséquences du diabète pendant la grossesse sont multiples : augmentation du risque de malformation liée à l'hyperglycémie en début de grossesse et dont l'incidence est corrélée au niveau d'hémoglobine A1c ; d'avortement spontané ; de complications obstétricales et néonatales liées à l'hyperinsulinisme fœtal (macrosomie, hypoglycémie, troubles métaboliques, retard de maturation pulmonaire…). Le contrôle rigoureux de la glycémie pendant la grossesse permettant de diminuer la morbimortalité fœtomaternelle, il est indispensable d'obtenir cet équilibre au moment de la conception (ce qui sous-entend une planification de la grossesse) et pendant la grossesse, et de programmer un suivi pluridisciplinaire. Même si la prise en charge est différente en fonction du type de diabète, l'insuline reste le traitement de choix, car elle ne traverse pas le placenta et permet un contrôle rigoureux de la glycémie.

Antidiabétiques oraux (tableau 16.1)

Biguanides : metformine

La metformine traverse le placenta et les concentrations fœtales sont identiques ou plus élevées que les concentrations maternelles. Dans une méta-analyse de huit études, il n'a pas été retrouvé d'augmentation du risque malformatif chez 172 nouveau-nés de mères traitées par metformine au 1er trimestre, et un possible effet protecteur est même évoqué dans le groupe traité pour syndrome des ovaires polykystiques [1]. La metformine a aussi été utilisée avec succès dans la prise en charge du diabète gestationnel, et une étude randomisée metformine *versus* insuline ne montre pas de différence entre ces traitements en termes d'hypoglycémie néonatale, de poids de naissance et de glycémie maternelle à jeun [2]. Dans le traitement du syndrome des ovaires polykystiques, des études comparatives sur de petits effectifs concluent à un meilleur pronostic de la grossesse (diminution du risque de FCS, de diabète gestationnel, d'hypertension, de prééclampsie, de mortalité périnatale) sans effet délétère pour le nouveau-né lorsque la metformine est poursuivie après la conception ou toute la grossesse [3, 4]. Enfin, le suivi jusqu'à 18 ans de 126 enfants exposés *in utero* à la metformine n'a pas montré d'effet délétère sur la croissance ou le développement [5].

Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 : saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine

Chez l'animal, les retards d'ossification et les variations squelettiques observées avec ces médicaments sont peu interprétables en raison d'une toxicité maternelle. Pour la sitagliptine, le registre du laboratoire fait état de 17 grossesses exposées au 1er trimestre conduisant à 14 naissances (parmi lesquels des jumeaux) de nouveau-nés en bonne santé, un décès fœtal et trois FCS [6].

Inhibiteurs des alphaglucosidases

Acarbose

Moins de 2 % d'une dose d'acarbose passe dans la circulation, mais de nombreux métabolites sont absorbés. Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effet tératogène ou embryotoxique. En clinique,

les données sont actuellement insuffisantes pour évaluer le risque en cas d'exposition au 1er trimestre, et seule une petite étude randomisée ayant comparé insuline *versus* glyburide ou acarbose chez 70 patientes ayant un diabète gestationnel ne montre pas de différence sur le poids de naissance et les glycémies à jeun et post-prandiales [7].

Miglitol

Le miglitol passe rapidement dans la circulation systémique. Chez l'animal, on ne retrouve pas d'effet tératogène mais une légère réduction du poids fœtal, un retard d'ossification et une diminution de la viabilité des fœtus, probablement consécutifs à une toxicité maternelle. Aucune donnée clinique n'est disponible.

Insulinosécréteurs non sulfamidés : répaglinide

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène et des anomalies squelettiques n'ont été observées qu'à de fortes doses après l'organogenèse. Il n'y a pas de données cliniques suffisantes pour évaluer le risque de ce médicament chez la femme enceinte.

Sulfamides hypoglycémiants

Une méta-analyse de dix études comportant une exposition au 1er trimestre à un sulfamide hypoglycémiant et/ou biguanide montre que l'incidence des malformations majeures n'est pas augmentée par rapport aux groupes de comparaison [8]. Un mauvais contrôle de la glycémie serait l'explication aux rares études ayant évoqué une majoration du risque de malformation congénitale avec cette classe de médicament [9, 10].

Glibenclamide

Le glibenclamide n'est pas tératogène chez l'animal et les études *in vitro* suggèrent un passage placentaire négligeable. Son intérêt potentiel dans le diabète gestationnel a été évalué dans plusieurs études [10], et une méta-analyse portant sur 745 grossesses traitées par glibenclamide comparées à 637 grossesses traitées par insuline montre une incidence comparable entre les groupes pour les risques de macrosomie, de poids de naissance, de prématurité, d'hypoglycémie néonatale ou d'admission en néonatologie [11].

Autres sulfamides hypoglycémiants : carbutamide, glibornuride, gliclazide, glimépiride, glipizide

L'effet tératogène identifié chez l'animal avec le carbutamide (yeux, système nerveux, fentes palatines) et le glimépiride (yeux, squelette, paroi abdominale), mais pas avec le gliclazide ou le glipizide, pourrait s'expliquer par l'hypoglycémie induite. Il n'existe pas de données cliniques individuelles suffisantes avec ces sulfamides hypoglycémiants pour évaluer un éventuel risque tératogène.

Autres antidiabétiques : analogue du glucagon likepeptide-1 (exénatide, liraglutide)

Pour ces deux médicaments, les anomalies observées chez l'animal, telles que retard de croissance, anomalies du squelette, ou fentes palatines (pour l'exénatide) semblent plus liées à la toxicité maternelle qu'à un effet direct des médicaments. Aucune expérience clinique n'a été rapportée chez la femme enceinte.

Chez les femmes traitées par hypoglycémiant oral, il est préférable de mettre en place une insulinothérapie avant la conception, l'équilibre glycémique devant être parfait avant d'arrêter la contraception. En cas de grossesse imprévue chez une femme traitée par hypoglycémiant oral, en l'absence de risque malformatif démontré, il est légitime de rassurer la patiente et de prévoir rapidement un relais par une insuline. En effet, même si des publications font état de la possibilité de recourir au glibenclamide ou à la metformine dans la prise en charge du diabète gestationnel, les données sont encore insuffisantes pour autoriser leur poursuite pendant la grossesse. Dans la prise en charge du syndrome des ovaires polykystiques (hors AMM), il n'existe pas, à ce jour, de données valides étayant l'intérêt de poursuivre la metformine au-delà de la conception.

Insulines et analogues

Insulines humaines

L'insuline humaine d'action rapide reste le traitement de choix dans la prise en charge du diabète chez la femme enceinte, quel que soit son type, car

elle ne traverse pas le placenta et assure un bon équilibre glycémique.

Analogues de l'insuline : insulines asparte, détémir, glargine, glulisine, lispro

Les insulines asparte, glargine et lispro ne franchissent pas le placenta. En clinique, plusieurs études ont confirmé que l'insuline lispro, comparée à l'insuline humaine, était sûre et efficace pendant la grossesse tout en réduisant les hypoglycémies sévères [12, 13]. De même, plusieurs études et une méta-analyse ont confirmé l'absence d'effet délétère pour le fœtus et le nouveau-né de l'insuline glargine [14]. Enfin, un essai clinique randomisé comparant l'insuline asparte à l'insuline humaine suggère une meilleure tolérance maternelle avec notamment moins d'hypoglycémie sévère, et l'absence de conséquences fœtales ou néonatales néfastes, avec même une tendance à la réduction du risque de pertes fœtales ou de prématurité [15]. Les données cliniques sont en revanche insuffisantes ou absentes pour les insulines détémir et glulisine.

Les patientes diabétiques traitées par insuline et envisageant une grossesse doivent en informer leur médecin afin que l'équilibre glycémique soit parfait au moment de la conception (ce qui sous-entend une planification de la grossesse). Pendant la grossesse, la patiente doit bénéficier d'un suivi pluridisciplinaire associant diabétologue et obstétricien.

Les besoins en insuline chutant habituellement au cours du 1er trimestre, un ajustement des posologies peut être nécessaire pour éviter une hypoglycémie. Aux 2e et 3e trimestres, les besoins augmentent de nouveau avant de diminuer immédiatement après l'accouchement (risque accru d'hypoglycémie). Une surveillance soigneuse de la glycémie est donc indispensable.

Hyperglycémiants : diazoxide, glucagon (tableau 16.1)

Le diazoxide est fœtotoxique chez l'animal, mais il n'existe pas de données cliniques. En raison de ses effets hypotenseurs, une surveillance cardiovasculaire maternelle est nécessaire, ainsi qu'une surveillance tensionnelle et glycémique du nouveau-né. Le glucagon ne traverse pas le placenta et aucun effet délétère sur la grossesse, le fœtus ou le nouveau-né n'a été rapporté.

Le glucagon peut être utilisé pendant la grossesse. L'utilisation du diazoxide est possible en l'absence d'alternative dans la mesure où l'hypoglycémie maternelle représente un risque important pour le développement fœtal.

Hypolipémiants (tableau 16.1)

Le bilan lipidique se modifie pendant la grossesse et il n'est pas légitime de poursuivre un hypolipémiant dans la mesure où il s'agit d'un traitement préventif et que le cholestérol est nécessaire au développement fœtal.

Acide nicotinique (niacine)

Les données concernant la niacine durant la grossesse sont quasi inexistantes et seul un abstract fait état de deux enfants porteurs de malformations sur 25 exposition *in utero* à la niacine [16].

Colestyramine

Les études animales sont rassurantes et les conséquences d'une exposition en début de grossesse sont peu probables en raison d'un passage systémique pratiquement nul. Une petite étude n'a pas relevé d'effet malformatif ou fœtotoxique [17]. En cas de traitement prolongé, elle diminue l'absorption de l'acide folique et peut entraîner une carence en vitamine K avec un risque augmenté d'hémorragie fœtale [18].

Ézétimibe

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet délétère, mais aucune donnée clinique n'est disponible. Il est donc déconseillé pendant la grossesse.

Fibrates : bézafibrate, ciprofibrate, fénofibrate, gemfibrozil

Chez l'animal, des effets embryotoxiques sont rapportés avec le fénofibrate et le gemfibrozil à forte dose. Quelques cas isolés de malformation

ont été rapportés avec le gemfibrozil à type de syndrome de Pierre Robin, d'anomalies multiples (situs inversus, atrésie jéjunale, encéphalocèle) et d'anomalies cérébrales [16, 19], mais d'autres cas isolés rapportent des issues de grossesse normales, généralement chez des patientes traitées après le 1er trimestre [20].

Inhibiteurs de la HMG Co-A réductase : atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine

Alors qu'il n'a pas été montré d'effet tératogène *stricto sensu* chez l'animal, un tableau malformatif a été évoqué en clinique sur la base de l'analyse de 22 cas de malformations rapportés à la FDA après exposition au 1er trimestre à une statine lipophile (atorvastatine, cérivastatine[6], lovastatine[7], simvastatine) dont quatre touchaient le système nerveux central et cinq les membres avec deux syndromes VACTERL (association d'au moins trois malformations : vertèbres, anus, trachée, œsophage, reins et membres) [21]. Ces données ont été vivement critiquées [22], notamment en raison de la non-prise en compte de facteurs confondants (diabète, obésité…) et d'autres études incluant quelques centaines de patientes exposées à une statine en début de grossesse ne retrouvent d'ailleurs pas d'augmentation de l'incidence des malformations par rapport à celle attendue ou de tableau malformatif évocateur d'un effet tératogène spécifique [23–26].

En pratique, les données disponibles ne permettent pas de conclusion formelle quant à une augmentation du risque tératogène lors d'un traitement par statine, mais le nombre de grossesses suivies est statistiquement suffisant pour exclure une augmentation importante du risque de malformation majeure et rassurer une patiente exposée en début de grossesse. En raison de l'absence d'indications formelles d'une statine pendant le reste de la grossesse, très peu de données sont disponibles en cas d'exposition aux 2e et 3e trimestres.

6 Retirée du marché en 2001.

7 Non commercialisée en France.

Acides gras poly-insaturés

Chez le rat, l'apport d'oméga 3 réduirait la macrosomie et les dyslipidémies induites par le diabète gestationnel. Dans le cadre d'une supplémentation, même si des études ont suggéré que la consommation d'huiles de poisson réduisait les risques d'HTA, de pré-éclampsie et la morbimortalité liée à la prématurité, le bénéfice d'une supplémentation pendant la grossesse reste insuffisamment établi [27, 28].

Les hypolipémiants n'ont pas d'indication pendant la grossesse et en cas de dyslipidémie majeure une prise en charge multidisciplinaire doit être programmée. En cas de grossesse chez une femme traitée par un hypolipémiant, celui-ci devra être arrêté. L'utilisation de la colestyramine peut être envisagée chez les femmes à très haut risque vasculaire ou ayant un prurit intense lié à une cholestase gravidique sévère. En raison du risque de diminution de l'absorption de la vitamine K et de l'acide folique, la colestyramine doit être prise à distance de la supplémentation éventuelle. Il n'y a pas d'indications à l'utilisation d'un fibrate pendant la grossesse, à l'exception d'une hypertriglycéridémie majeure (> 10 g/L) insuffisamment corrigée par le régime et qui expose au risque maternel de pancréatite aiguë.

Une patiente ayant débuté une grossesse pendant un traitement par statine peut être rassurée, mais en conseillant, par prudence, une échographique morphologique précise. Les risques éventuels des statines conduisent à conseiller d'arrêter ce traitement 3 mois avant la conception ou, au pire, dès que la grossesse est débutée.

Médicaments de l'obésité

(tableau 16.1)

Orlistat

L'absorption digestive de l'orlistat étant très faible, l'exposition fœtale est probablement peu importante. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène, mais il n'y a pas de données cliniques. L'orlistat peut diminuer l'absorption des vitamines liposolubles.

Mucilages : alginate de sodium et aguar-aguar

Ces produits ne sont pas absorbés, mais, comme les autres traitements de l'obésité, ils sont déconseillés pendant la grossesse.

Les médicaments à visée amaigrissante ne doivent pas être instaurés, ni poursuivis durant la grossesse. La grossesse chez la femme obèse étant à risque, une prise en charge pluridisciplinaire est justifiée.

Minéraux (calcium, fer et magnésium) (tableau 16.1)

La supplémentation en minéraux, fréquemment sollicitée par les femmes enceintes, ne doit pas être systématique car l'organisme maternel s'adapte naturellement aux besoins nécessaires au bon déroulement de la grossesse. Chez une patiente indemne de pathologie chronique et ayant une alimentation normale et variée, les apports sont suffisants pour couvrir les besoins de la grossesse, ce qui n'est pas le cas en situation de carence due à un régime alimentaire (végétariens, situation socio-économique défavorisée…), à une pathologie maternelle (digestive, rénale, métabolique…) ou en cas de grossesses rapprochées.

Calcium

Le calcium par voie orale peut être utilisé pendant la grossesse. Cependant, la dose journalière ne doit pas dépasser les apports journaliers recommandés (soit au maximum 1500 mg/j). En raison du bénéfice maternel attendu, l'utilisation du calcium injectable est autorisée.

Fer

Il est indispensable de corriger l'anémie de la femme enceinte en raison de ses conséquences sur l'augmentation de la mortalité infantile et maternelle, et des pathologies infectieuses. Cependant, la prescription systématique de fer à dose élevée en l'absence de carence est non seulement inutile (absorption digestive non complète) mais pourrait être délétère. Ainsi, un essai *versus* placebo a suggéré que l'apport de fer à des femmes enceintes ayant une hémoglobine ≥ 13,2 g/dL au début du 2e trimestre pouvait favoriser l'hypotrophie fœtale et l'hypertension maternelle [29]. Des données cliniques portant sur quelques milliers de femmes traitées n'ont pas révélé d'effets délétères pour le fœtus des sels de fer oraux, qui peuvent être utilisés durant la grossesse si l'anémie maternelle le justifie. En revanche, les préparations de fer injectable peuvent provoquer des réactions allergiques graves, ce qui implique d'avoir à disposition les moyens nécessaires à une réanimation cardiorespiratoire. Ce risque est particulièrement élevé avec le Ferristat®, en raison de la présence du dextran. Même si quelques études sur une centaine de femmes enceintes ont montré une accélération de l'érythropoïèse supérieure avec le fer injectable par rapport au fer par voie orale, les conséquences potentiellement sévères des manifestations anaphylactiques chez la femme enceinte conduisent à déconseiller le fer injectable pendant la grossesse, en particulier celui associé au dextran [30]. Les données animales sont rassurantes pour les sels de fer complexés au saccharose, alors qu'elles ont montré une toxicité sur la reproduction pour les sels de fer complexés au dextran et des anomalies sur le développement du squelette fœtal pour les sels de fer complexés au carboxymaltose. En clinique, les données au 1er trimestre sont limitées mais aucun effet malformatif n'a été signalé à ce jour.

Magnésium

Un recul clinique important et des grossesses exposées en nombre suffisamment élevé n'ont pas révélé d'effet malformatif ou fœtotoxique du magnésium administré pendant la grossesse. Les résultats des études portant sur l'intérêt de l'apport de magnésium par voie orale au cours de la grossesse afin de réduire le risque de pré-éclampsie sont contradictoires [31]. Parmi toutes les études réalisées, seul un essai *versus* placebo de méthodologie correcte a conclu que cet apport avant 25 SA diminuait le risque de prématurité [32].

Le sulfate de magnésium est utilisé dans la prévention des convulsions chez les patientes présentant une pré-éclampsie sévère avec signes de gravité, car il permettrait une réduction du risque d'éclampsie, mais sans bénéfice sur la mortalité et la morbidité périnatales et au prix d'un taux élevé d'effets secondaires maternels, parfois graves [33].

Le calcium par voie orale peut être utilisé pendant la grossesse, sans dépasser 1500 mg/j. En raison du bénéfice maternel attendu, l'utilisation du calcium injectable est autorisée pendant la grossesse dans le respect strict des indications de l'AMM.

Les sels de fer par voie orale peuvent être utilisés durant la grossesse. En raison des conséquences potentiellement graves des manifestations anaphylactiques pendant la grossesse, le fer injectable ne doit être utilisé qu'en cas de traitement oral inefficace ou mal toléré ou lorsque le degré d'anémie est tel qu'il représente un risque pour la mère et l'enfant. Dans ce cas, le choix se porte sur un sel de fer pour lequel le risque allergique est moindre, tel le fer–saccharose.

Le magnésium par voie orale est autorisé pendant la grossesse, si l'indication le justifie. En raison du bénéfice maternel attendu, le magnésium injectable peut être utilisé pendant la grossesse dans le respect strict des indications de l'AMM.

Vitamines (tableau 16.1)

Vitamine A

Chez l'animal, la vitamine A exerce un effet tératogène dose-dépendant portant sur différentes cibles (système nerveux central, yeux, oreilles, cœur, squelette, crâne, face) et proche de l'embryopathie de l'isotrétinoïne [34]. Une étude rétrospective a suggéré une augmentation du risque de malformation lorsque la consommation maternelle de vitamine A était supérieure à 10 000 UI/j au 1er trimestre [35], mais sa méthodologie a été critiquée. Dans d'autres études, l'effet tératogène n'était présent que pour une posologie supérieure à 25 000 UI/jour [36] ou était absent pour une posologie de 10 000 à 50 000 UI/jour [37]. De même, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du risque de fente palatine, d'anophtalmie ou de microphtalmie dans une étude cas-témoins récente, et ce quelle que soit la dose de vitamine A utilisée [38].

En dehors de situations de carence avérée (pathologie de l'absorption…), il n'existe pas d'indication à l'utilisation de vitamine A pendant la grossesse lorsque l'alimentation est diversifiée et il faut mettre en garde les femmes enceintes sur les risques potentiels d'une automédication. La dose journalière de vitamine A à risque tératogène est probablement supérieure à 25 000 voire 50 000 UI/j, et l'exposition à plus de 25 000 UI/j chez une femme ignorant sa grossesse justifie la réalisation d'une échographie soigneuse.

Vitamine B9 ou acide folique

Pendant la grossesse, le déficit en acide folique est une situation relativement fréquente en particulier en cas de malnutrition, de régime spécifique ou de prise associée de médicaments antifoliques (certains anti-épileptiques, méthotrexate…). Dans les pays industrialisés, la supplémentation en acide folique diminuerait de 70 % le risque d'anomalie de fermeture du tube neural (anencéphalie et spina bifida) et son rôle bénéfique dans la prévention des fentes orofaciales a aussi été démontré [39, 40]. Des études récentes évoquent un effet protecteur plus important lorsque la femme et/ou le fœtus sont porteurs de variants génétiques pouvant affecter le métabolisme de l'acide folique [41]. Enfin, même si le risque d'anomalie de fermeture du tube neural persiste malgré une supplémentation adaptée, il est recommandé de l'instituer chez une femme en âge de procréer en cas de traitement par des médicaments augmentant ce risque ou interférant avec le métabolisme des folates.

Chez les patientes traitées par un médicament à l'origine d'un déficit en acide folique (certains anti-épileptiques, cotrimoxazole…), la prévention des anomalies du tube neural, même si elle n'est pas démontrée, doit débuter dès le désir de grossesse par un traitement journalier comportant 4 à 5 mg/jour d'acide folique et poursuivi 2 mois après la conception. Chez la femme ayant déjà donné naissance à un enfant porteur d'une anomalie du tube neural, la même prévention est proposée. Chez la femme sans facteur de risque, la posologie est de 0,4 à 0,8 mg/jour.

Vitamine B12

Il n'y a pas d'études épidémiologiques évaluant le risque malformatif de la vitamine B12, mais un effet délétère n'est pas attendu en cas de traitement d'une femme enceinte carencée.

La vitamine B12 peut être prescrite chez la femme enceinte en cas d'anémie macrocytaire ou de déficit lié à un régime carencé.

Vitamine D

Une supplémentation en vitamine D est recommandée en cas d'exposition solaire insuffisante, de forte pigmentation de la peau, de régime alimentaire déséquilibré, de pathologie dermatologique étendue ou de maladie granulomateuse, ou d'un traitement au long cours par un médicament hypocalcémiant.

Chez l'animal, les fortes doses de vitamine D sont tératogènes. Cependant, ce risque n'a pas été démontré chez l'homme et plusieurs séries de cas sont en faveur de l'absence d'augmentation du risque de malformation [42]. L'utilisation d'ergocalciférol (vitamine D2) ou de colécalciférol (vitamine D3) à une posologie maximale de 1000 UI/j est donc recommandée.

Afin de prévenir le risque d'hypocalcémie néonatale, l'administration de vitamine D est recommandée au cours du dernier trimestre de la grossesse à la posologie de 600–1000 UI/j (soit une dose de 2 à 2,5 mg vers le 6e mois), en particulier lorsque la grossesse débute en période hivernale, en cas de non-exposition solaire ou de traitement par un inducteur enzymatique (certains antiépileptiques, rifampicine…). Les formes de vitamines D fortement dosées ou celles utilisées dans le rachitisme ou l'hypoparathyroïdie ne sont pas adaptées à la grossesse.

Vitamines B1, C, E

Il n'a pas été observé d'effet délétère chez 25 nouveau-nés de mères traitées pour des crampes par 500 mg/j de vitamine B1 (thiamine) [43]. Plusieurs études épidémiologiques ont évalué, avec des résultats parfois discordants, une action préventive de la vitamine C ou E sur l'incidence de la prééclampsie ou de la prématurité, sans mentionner de complications fœtales particulières [44]. En conséquence, les vitamines B1, C et E peuvent être prescrites pendant la grossesse en cas de déficit avéré.

Références

[1] Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome aftrer first-trimester exposure to metformine; a meta-analysis. Fertil Steril 2006; 86 : 658–63.

[2] Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. N Engl J Med 2008; 358 : 2003–15.

[3] De Leo V, Musacchio MC, Piomboni P, Di Sabatino A, Morgante G. The administration of metformin during pregnancy reduces polycystic ovary syndrome related gestational complications. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011; 157 : 63–6.

[4] Khattab S, Mohsen IA, Foutouh IA, Ramadan A, Moaz M, Al-Inany H. Metformin reduces abortion in pregnant women with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol 2006; 22 : 680–4.

[5] Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J, Loftspring M, Sieve L, Wang P. Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. Hum Reprod 2004; 19 : 1323–30.

[6] 3rd Annual Report on Exposure During Pregnancy from the Merck Pregnancy Registry for Januvia (sitagliptin phosphate) and Janumet (sitagliptin phosphate/metformin hydrochloride)Disponible sur : www.merckpregnancyregistries.com/januvia.html.

[7] Bertini AM, Silva JC, Taborda W, Becker F, Lemos Bebber FR, Zucco Viesi JM, et al. Perinatal outcomes and the use of oral hypoglycemic agents. J Perinat Med 2005; 33 : 519–23.

[8] Gutzin SJ, Kozer E, Magee LA, Feig DS, Koren G. The safety of oral hypoglycemic agents in the first trimester of pregnancy : a meta-analysis. Can J Clin Pharmacol 2003; 10 : 179–83.

[9] Piacquadio K, Hollingsworth DR, Murphy H. Effects of in utero exposure to oral hypoglycaemic drugs. *Lancet* 1991; 338 : 866–9.

[10] Nicholson W, Baptiste-Roberts K. Oral hypoglycaemic agents during pregnancy : the evidence for effectiveness and safety. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2011; 25 : 51–63.

[11] Moretti ME, Rezvani M, Koren G. Safety of glyburide for gestational diabetes : a meta-analysis of pregnancy outcomes. Ann Pharmacother 2008; 42 : 483–90.

[12] Durnwald CP, Landon MB. Insulin analogues in the management of the pregnancy complicated by diabetes mellitus. Curr Diab Rep 2011 ; 11 : 28–34.

[13] Edson EJ, Bracco OL, Vambergue A, Koivisto V. Managing diabetes during pregnancy with insulin lispro : a sage alternative to human insulin. Endocr Pract 2010 ; 16 : 1020–7.

[14] Pollex E, Moretti ME, Koren G, Feig DS. Safety of insulin glargine use in pregnancy : a systematic review and meta-analysis. Ann Pharmacother 2011 ; 45 : 9–16.

[15] Hod M, Damm P, Kaaja R, Visser GH, Dunne F, Demidova I, et al. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy : a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects. Am J Obstet Gynecol 2008 ; 198 : 186.e1–7.

[16] Rosa F. Anti-cholesterol agent pregnancy exposure outcomes. Reprod Toxicol 1994 ; 8 : 445–6.

[17] Schorr-Lesnick B, Lebovics E, Dworkin B, Rosenthal WS. Liver disease unique to pregnancy. Am J Gastroenterol 1991 ; 86 : 659–70.

[18] Sadler LC, Lame M, North R. Severe fetal intracranial haemorrhage during treatment with cholestyramine for intrahepatic cholestasis of pregnancy. Br J Gynaecol 1995 ; 102 : 169–70.

[19] Barozzino T. Situs inversus, encephalocele and jejunal atresia following exposure to gemfibrozil in pregnancy. J Paediatr Child Health 2002 ; 7(Suppl. A) : 54A.

[20] Al Shali K, Wang J, Fellows F, Huff MW, Wolfe BM, Hegele RA. Successful pregnancy outcome in a patient with severe chymomicronemia due to compound heterozygosity for mutant lipoprotein lipase. Clin Biochem 2002 ; 35 : 125–30.

[21] Edison RJ, Muenke M. Mechanistic and epidemiologic considerations in the evaluation of adverse birth outcomes following gestational exposure to statins. Am J Med Genet A 2004 ; 131A : 287–98.

[22] Gibb H, Scialli AR. Statin drugs and congenital anomalies. Am J Med Genet A 2005 ; 135 : 230–1.

[23] Ofori B, Rey E, Berard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of statin drugs. Br J Clin Pharmacol 2007 ; 64 : 496–509.

[24] Pollack PS, Shields KE, Burnett DM, Osborne MJ, Cunningham ML, Stepanavage ME. Pregnancy outcomes after maternal exposure to simvastatin and lovastatin. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2005 ; 73 : 888–96.

[25] Taguchi N, Rubin ET, Hosokawa A, Choi J, Yating Ying A, Moretti ME, et al. Prenatal exposure to HMG-GoA reductase inhibitors : effects on fetal and neonatal outcomes. Reprod Toxicol 2008 ; 26 : 175–7.

[26] Winterfeld U, Panchaud A, Merlob P, Rothuizen L, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Vial T, et al. Pregnancey outcome following maternal exposure to stains : a multicenter prospective study 21th Annual ENTIS Meeting, 4-6 septembre 2010, Barcelone.

[27] Olsen SF, Hansen HS, Sorensen TL, Jensen B, Secher NJ, Sommer S, et al. Intake of marine fat, rich in (n-3) polyinsatured fatty acids, may increase birth weight by prolonging gestation. Lancet 1986 ; 2 : 367–9.

[28] Picone O, Marszalek A, Servely JL, Chavatte-Palmer P. Influence d'une supplémentation en omégas 3 au cours de la grossesse. J Gynecol Obst Biol Reprod 2009 ; 38 : 117–24.

[29] Ziaei S, Norrozi M, Faghihzadeh S, Jafarbegloo E. A randomised placebo controlled trial to determine the effect of iron supplementation on pregnancy outcome in pregnant women with haemoglobin >13,2 g/dl. BJOG 2007 ; 114 : 684–8.

[30] Barbier P, Jonville AP, Autret E, Coureau C. Fetal risks with dextrans during delivery. Drug Saf 1992 ; 7 : 71–3.

[31] Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia : lessons learned from recent trials. Am J Obstet Gynecol 2004 ; 190 : 1520–6.

[32] Makrides M, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2000 ; 2 : CD000937.

[33] Rozenberg P. Intérêt du sulfate de magnésium dans la prise en charge de la prééclampsie. Gynecol Obstet Fertil 2006 ; 34 : 54–9.

[34] Hendrickx AG, Hummler H, Oneda S. Vitamin A teratogenicity and risk assessment in the cynomolgus monkey. Teratology 1997 ; 55 : 68.

[35] Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, Nguyen U-SDT, Mannino S, Milunsky A. Teratogenicity of high vitamin A intake. N Engl J Med 1995 ; 333 : 1369–73.

[36] Bille C, Olsen J, Vach W, Knudsen VK, Olsen SF, Rasmussen K, Murray JC, et al. Oral clefts and life style factors-a case-cohort study based on prospective Danish data. Eur J Epidemiol 2007 ; 22 : 173–81.

[37] Mastroiacovo P, Mazzone T, Addis A, Elephant E, Carlier P, Vial T, et al. High vitamin A intake in early pregnancy and major malformations : a multicenter prospective controlled study. Teratology 1999 ; 59 : 7–11.

[38] Shaw GM, Carmichael SL, Laurent C, Louik C, Finnell RH, Lammer EJ. Nutrient intakes in women and risks of anophthalmia and microphthalmia in their offspring. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2007 ; 79 : 708–13.

[39] Blencowe H, Cousens , Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. Int J Epidemiol 2010 ; 39 : i110–21.

[40] Badovinac RL, Werler MM, Williams PL, Kelsey KT, Hayes C. Folic acid-containing supplement consumption during pregnancy and risk for oral clefts : a meta-analysis. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2007 ; 79 : 8–15.

[41] Pei L, Liu J, Zhang Y, Zhu H, Ren A. Association of reduced folate carrier gene polymorphism and maternal folic acid use with neural tube defects. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2009 ; 150B : 874–8.

[42] O'Brien J, Rosenwasser S, Feingold M, Lin A. Prenatal exposure to milk with excessive vitamin D supplementation. Teratology 1993 ; 47 : 387.

[43] Avsar AF, Ozmen S, Soylemez F. Vitamin B1 and B6 substitution in pregnancy for leg cramps. Am J Obstet Gynecol 1996 ; 175 : 233–4.

[44] Rumbold AR, Maats FHE, Crowther CA. Dietary intake of vitamin C and vitamin E and the development of hypertensive disorders of pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005 ; 119 : 67–71.

Tableau 16.1. Utilisation des médicaments du diabète, du métabolisme et de la nutrition chez la femme enceinte

	Utilisation possible (données rassurantes ou bénéfice thérapeutique important)		À éviter par prudence (peu de données mais absence d'éléments inquiétants)	Déconseillé (données insuffisantes ou suspicion d'effets nocifs)	Contre-indiqué
	Première intention	Seconde intention			
Antidiabètique					
Biguanides			Metformine		
Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4				Saxagliptine Sitagliptine Vildagliptine	
Inhibiteurs des alpha-glucosidases				Acarbose Miglitol	
Glinides				Répaglinide	
Sulfamides hypoglycémiants			Glibenclamide	Carbutamide Glibonuride Gliclazide Glimépiride Glipizide	
Analogue du glucagon likepeptide-1				Exénatide Liraglutide	
Insulines et analogues	Insuline humaine Insuline asparte Insuline lispro	Insuline glargine	Insuline glulisine Insuline détémir		
Hyperglycémiants					
	Glucagon		Diazoxide		
Hypolipémiants					

Fibrates				Bézafibrate Ciprofibrate Fénofibrate Gemfibrozil	
Inhibiteurs de la HMG Co-A réductase				Atorvastatine Fluvastatine Pravastatine Rosuvastatine Simvastatine	
Autres		Colestyramine	Acides gras poly-insaturés	Acide nicotinique Ezetrol	
Médicaments de l'obésité					
				Orlistat Mucilages	
Minéraux					
Calcium	Calcium oral < 1,5 g/j	Calcium injectable			
Fer oral	Fer oral				
Fer injectable			Fer–saccharose Fer–carboxymaltose	Fer–dextran	
Magnésium	Magnésium oral	Magnésium injectable			
Vitamines					
	Acide folique Vitamine D	Vitamine A si carence prouvée et dose < 25 000 UI/j Vitamine B1 Vitamine B2 Vitamine B12 Vitamine C Vitamine E Vitamine PP			Vitamine A si dose > 25 000 UI/j

Neurologie

Chapitre 17

E. Robert-Gnansia, H. Cissoko, E. Polard, J. Lacotte,
F. Colin, A.-P. Jonville-Béra

Algie vasculaire de la face

(tableau 17.1)

L'algie vasculaire de la face affecte les adultes jeunes avec une prévalence entre 0,5 et 1/1000. Comme pour la migraine, il existe un traitement de la crise et un traitement de fond.

Traitement de la crise

L'oxygène normobare (inhalé à un débit de 7 à 10 L/min pendant 15 à 30 min) et le sumatriptan ont l'AMM dans le traitement de la crise.

Oxygène normobare

Il n'existe pas d'études ayant évalué les conséquences embryofœtales d'une inhalation d'oxygène pur pendant la grossesse, mais il n'y a pas lieu de penser qu'elle puisse avoir un effet délétère [1]. Ainsi, on peut proposer l'inhalation d'oxygène comme traitement de première ligne en cas de crise d'algie vasculaire de la face pendant la grossesse.

Sumatriptan

Le sumatriptan agit par vasoconstriction des vaisseaux sanguins crâniens. C'est le triptan le mieux évalué au cours de la grossesse et les nombreuses données disponibles n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène au 1er trimestre (voir chapitre 17 : neurologie, antimigraineux). Les données sont plus limitées en deuxième partie de grossesse.

Dans la crise d'algie vasculaire de la face, l'oxygène normobare est à proposer en première intention quel que soit le terme de la grossesse.

En cas d'échec, on peut autoriser ponctuellement le sumatriptan au 1er trimestre. Aux 2e et 3e trimestres, l'insuffisance des données et le risque éventuel lié à ses effets vasoconstricteurs conduisent à le déconseiller.

Traitement de fond : propranolol, méthysergide, vérapamil

Il existe un recul important et rassurant sur l'utilisation du propranolol pendant la grossesse dans différentes indications (voir chapitre 9 : cardiologie, anti-hypertenseurs, bêtabloquants).

Le méthysergide, comme les autres dérivés de l'ergot de seigle indiqués dans le traitement de la migraine (voir chapitre 17 : neurologie, antimigraineux, dérivés de l'ergot de seigle), est contre-indiqué pendant toute la grossesse, en raison de ses effets vasoconstricteurs (diminution du flux sanguin utérin) et utérotoniques [1].

Le vérapamil, bien que sans AMM dans cette indication, est considéré par certains comme le médicament de choix dans le traitement prophylactique de l'algie vasculaire de la face, en particulier pendant la grossesse, en raison de données rassurantes dans l'hypertension artérielle ou la menace d'accouchement prématuré [1] (voir chapitre 9 : cardiologie, anti-hypertenseurs, inhibiteurs calciques).

Dans le traitement de fond de l'algie vasculaire de la face, le propranolol, et en seconde intention, le vérapamil (hors AMM) peuvent être utilisés. Le méthysergide est contre-indiqué pendant toute la grossesse.

Anti-épileptiques (tableau 17.2)

Environ trois à cinq naissances pour mille concernent une femme épileptique et de nombreux anti-épileptiques sont également indiqués dans d'autres pathologies (troubles bipolaires, douleurs neurogènes…). En cas de grossesse, les risques pour le futur nouveau-né doivent donc être soigneusement évalués et mis en balance avec la sévérité de la pathologie maternelle, ce qui nécessite de prendre en compte l'indication, les alternatives disponibles et les antécédents thérapeutiques. La période à haut risque tératogène ayant le plus souvent déjà débuté au moment du diagnostic de la grossesse, il est impératif que les femmes en âge de procréer traitées par un anti-épileptique, quelle qu'en soit l'indication, soient informées qu'elles doivent planifier leur grossesse afin de pouvoir substituer, si nécessaire, le traitement avant la conception. Même si l'effet protecteur des folates vis-à-vis des effets tératogènes des médicaments antifoliques n'est pas formellement démontré, il est recommandé d'instituer une supplémentation en acide folique (5 mg/j) 2 mois avant la conception et pendant le 1er mois de la grossesse pour les anti-épileptiques augmentant le risque d'anomalie de fermeture du tube neural (acide valproïque, carbamazépine) ou interférant avec le métabolisme des folates (lamotrigine) [2]. Par ailleurs, une monothérapie, à la posologie efficace la plus faible est préférable, si elle est possible. Toute modification thérapeutique doit cependant être décidée en concertation avec le neurologue car l'arrêt brutal d'un anti-épileptique efficace peut aggraver la pathologie maternelle et être préjudiciable au fœtus (prématurité, petit poids de naissance, voire mort fœtale). En revanche, et bien que ce risque ait été évoqué dans une étude ancienne, l'impact éventuel des crises au 1er trimestre sur le risque malformatif n'est pas démontré [3]. L'évolution de l'épilepsie pendant la grossesse est parfois imprévisible, mais des données récentes suggèrent que le risque de crise est identique tout au long de la grossesse et qu'une épilepsie bien équilibrée dans les mois précédant la conception est un facteur prédictif de bon équilibre tout au long de la grossesse [4]. À l'inverse, une polythérapie (témoin d'une épilepsie plus difficile à équilibrer) serait un facteur prédictif de survenue de crises pendant la grossesse. Enfin, l'accouchement est une période à risque, car plusieurs facteurs peuvent favoriser la survenue de crises (anxiété, hyperventilation…) ce qui nécessite une équipe médicale formée à ce type de complication [5].

L'incidence des malformations majeures chez les enfants nés de mères traitées par anti-épileptique est évaluée à environ 7 % *versus* environ 2 à 3 % dans la population générale [6]. Le potentiel tératogène de chaque anti-épileptique est très variable et la pathologie maternelle ne joue apparemment pas de rôle propre sur le risque malformatif. Le risque le plus élevé est observé avec l'acide valproïque (incidence de 10,7 % [8,16–13,29]) et les polythérapies (16,8 % [0,51–33,05]) et le plus faible avec la lamotrigine (2,9 % [2–3,82]) [6]. De plus, certains anti-épileptiques comme l'acide valproïque ont des effets délétères sur le développement cognitif et intellectuel ultérieur du nourrisson exposé *in utero* [7].

Anti-épileptiques « anciens »

Acide valproïque

Le divalproate de sodium et le valpromide sont des normothymiques qui se métabolisent en acide valproïque, donc avec des conséquences identiques pour le futur nouveau-né.

Au 1er trimestre

Plusieurs études ont confirmé que le risque de malformation majeure était plus élevé avec l'acide valproïque en monothérapie qu'avec les autres anti-épileptiques [8]. Le risque global de malformation est multiplié par 3 à 4, soit un risque absolu de malformations majeures de l'ordre de 6 à 9 %, qui peut atteindre 17 % dans certaines études [8, 9]. Le syndrome typique comporte une dysmorphie craniofaciale (épicanthus, ensellure nasale marquée, nez retroussé, lèvre supérieure fine, philtrum effacé), des doigts et des orteils longs et effilés avec des ongles hyperconvexes, et certaines malformations majeures plus particulièrement associées [10]. Il s'agit de malformations du système nerveux central, en particulier un spina bifida dont le risque est multiplié par 20 à 30 (soit une incidence de 1 à 2 %), de fentes palatines, d'un hypospadias, d'une craniosténose ou d'anomalies préaxiales des membres (polydactylie, agénésie radiale, agénésie ou triphalangisme du

pouce…) [8–12]. Une relation dose-effet est retrouvée dans plusieurs études, le risque de malformation majeure augmentant de façon importante pour une posologie supérieure à 1 g/j, ou en cas de concentration plasmatique supérieure à 70 µg/mL [13]. Une étude récente indique même que toutes les posologies sont à risque et que le taux de malformation atteint en moyenne 24 % pour plus de 1,5 g/j [14]. La supplémentation en acide folique, même si elle est adaptée, ne prévient pas toujours les malformations du tube neural, ce qui suggère que ce risque n'est pas folate-dépendant pour l'acide valproïque [15].

Aux 2e et 3e trimestres, et en période prénatale

Plusieurs cohortes ont mis en évidence des anomalies du développement psychomoteur et du langage (altération des fonctions cognitives, diminution du quotient intellectuel verbal, difficultés d'apprentissage, augmentation des besoins de rééducation orthophonique ou de soutien scolaire…) chez les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque par rapport à ceux exposés à d'autres anti-épileptiques [16, 17]. Là encore, un effet dose-dépendant est probable [17]. D'autres conséquences, telles que des troubles envahissants du développement, des troubles du comportement, une hyperactivité ou des troubles du spectre de l'autisme comme un syndrome d'Asperger, ont été décrites [18, 19]. La période d'exposition *in utero* pouvant être à l'origine de ces manifestations n'est pas connue mais pourrait être précoce.

En cas de poursuite jusqu'au terme, le valproate augmente le risque de détresse respiratoire et de faible score d'Apgar [20]. Un syndrome hémorragique et une hypoglycémie souvent asymptomatique sont possibles, ce qui justifie un bilan d'hémostase (numération plaquettaire, dosage de fibrinogène et temps de coagulation) chez la mère avant l'accouchement et chez le nouveau-né, ainsi qu'une surveillance de la glycémie du nouveau-né pendant les cinq premiers jours de vie. Un syndrome de sevrage (irritabilité, hypertonie, vomissements voire convulsions) peut survenir 12 à 24 heures après la naissance et durer jusqu'à 7 jours [20]. Enfin, d'exceptionnels cas d'hépatite aiguë néonatale fulminante ont été décrits [21].

En raison des risques de malformations, de troubles neurocomportementaux ou du développement intellectuel, ces derniers ne pouvant pas être dépistés avant la naissance, l'acide valproïque et ses dérivés sont déconseillés tout au long de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace. Si une grossesse est envisagée, il est donc indispensable de réévaluer la prise en charge thérapeutique et de tout faire pour tenter de les substituer. En l'absence d'alternative, et si l'acide valproïque doit absolument être maintenu, il convient de prescrire la posologie journalière minimale efficace et de privilégier une forme à libération prolongée, ou à défaut de répartir la dose en plusieurs prises afin d'éviter les pics plasmatiques. Une supplémentation en acide folique est à proposer (5 mg/j, 1 mois avant et 2 mois après la conception) même si son efficacité n'est pas étayée à ce jour dans cette indication. Enfin, un diagnostic prénatal orienté est indispensable.

Carbamazépine

Au 1er trimestre

Une méta-analyse d'études anciennes avait estimé que la carbamazépine multipliait le risque de malformation majeure par 2 à 3, en particulier celui de spina bifida (risque multiplié par 10), de fente palatine, d'hypospadias et de malformation cardiaque [22]. L'incidence des malformations majeures était particulièrement élevée en cas d'association de la carbamazépine à l'acide valproïque ou au phénobarbital. Cependant, une mise à jour de ces données à partir d'une revue de huit études de cohortes récentes et complétée par une étude cas-témoins indique des résultats beaucoup plus rassurants en cas de monothérapie par carbamazépine [23]. Ainsi, l'incidence des malformations majeures calculée à partir des études de cohortes n'est que de 3,3 % [2,7–4,2], donc peu différente de celle attendue dans la population générale. De plus, si l'étude cas-témoins confirme l'augmentation du risque de spina bifida, celle-ci est modérée (OR : 2,6 [1,2–5,3]) et très inférieure à celle observée avec le valproate, et elle ne retrouve pas d'association avec le risque de fente palatine, de hernie diaphragmatique ou d'hypospadias. Le risque majoré de ventricule unique et de défaut septal identifié dans cette étude résulte d'hypothèses exploratoires et reste à confirmer. Une

majoration du risque global de malformation avec un taux d'incidence de l'ordre de 8 % a toutefois été mise en évidence lorsque les posologies de carbamazépine sont ≥ 1 g/j [14]. Enfin, un syndrome dysmorphique a été décrit par une équipe (fentes palpébrales obliques, épicanthus, nez court, philtrum long, hypoplasie digitale et petit périmètre crânien) [24] mais ne semble plus rapporté actuellement. Même si le bénéfice d'une supplémentation en acide folique avec la carbamazépine n'est pas étayé à ce jour, elle peut être proposée à la posologie de 5 mg/jour 1 mois avant et 2 mois après la conception [25].

Aux 2e et 3e trimestres, et en période prénatale

Si un risque de retard de développement a été évoqué chez les nouveau-nés porteurs d'une dysmorphie faciale [24], de nombreuses études ultérieures n'ont pas mis en évidence d'anomalie du développement neurocomportemental après exposition *in utero* à la carbamazépine en monothérapie [7, 17, 26].

S'agissant d'un inducteur enzymatique, la carbamazépine expose le nouveau-né à un risque hémorragique dans les premières heures de vie. Une prévention par vitamine K1 (10 à 20 mg/j *per os* chez la mère dans le mois précédant l'accouchement) et un apport adapté chez le nouveau-né à la naissance (1 à 10 mg en IV) sont donc nécessaires. Des perturbations du métabolisme phosphocalcique sont également possibles et justifient une supplémentation en vitamine D au 3e trimestre afin de prévenir le risque d'hypocalcémie néonatale. Enfin, selon certains auteurs, une surveillance plus fréquente des concentrations plasmatiques maternelles peut être proposée au 3e trimestre [25].

La carbamazépine augmente le risque de malformation majeure (en particulier spina bifida et peut-être malformation cardiaque), mais d'après les données les plus récentes l'incidence des malformations est faible en cas de monothérapie (incidence globale de 3,3 %). Si une grossesse est envisagée, il est nécessaire de réévaluer la prise en charge thérapeutique afin, si possible, de substituer la carbamazépine. Si elle doit être poursuivie, une supplémentation en acide folique peut être proposée (5 mg/j, 1 mois avant et 2 mois après la conception) et un diagnostic prénatal orienté est à proposer.

Phénobarbital

Au 1er trimestre

Le syndrome dysmorphique décrit avec le phénobarbital comporte, outre un RCIU, un épicanthus, un hypertélorisme, une ensellure nasale profonde avec pointe du nez retroussé, des lèvres larges et proéminentes et une hypoplasie digitale [27]. Plusieurs études ont montré que le phénobarbital était associé à une augmentation significative du risque de malformation congénitale, en particulier cardiovasculaire et orofaciales (fentes), mais ce risque semble faible par rapport à d'autres anti-épileptiques [7, 28]. Une étude récente retrouve cependant un risque dose-dépendant avec un taux d'incidence des malformations fortement majoré (environ 14 %) en cas de posologie ≥ 150 mg/j [14]. Enfin, si aucune malformation majeure spécifique au phénobarbital n'a été identifiée, un doute subsiste pour le risque de cardiopathie, sans qu'on puisse le confirmer ni décrire un type précis de malformation cardiaque.

Aux 2e et 3e trimestres, et en période prénatale

Un retard modéré de développement révélé par des tests psychométriques a été évoqué par certaines études, mais non confirmé par d'autres [7]. Une réduction du périmètre crânien et des troubles de l'apprentissage sont également décrits, mais les données sont difficiles à interpréter, le phénobarbital étant souvent associé à d'autres anti-épileptiques. Un retentissement potentiel du phénobarbital sur le développement cognitif et intellectuel semble plutôt observé chez les enfants ayant une dysmorphie faciale.

Si le phénobarbital est poursuivi jusqu'au terme, il existe un risque de sédation, de dépression respiratoire et d'hypotonie du nouveau-né. Un syndrome de sevrage (hyperactivité, irritabilité et tremblements) est aussi possible dans les jours suivant la naissance [20]. Enfin, en raison de ses effets inducteurs enzymatiques, les mesures préventives du risque hémorragique néonatal et des perturbations du métabolisme phosphocalcique sont identiques à celles proposées pour la carbamazépine (voir ci-dessus). En raison de possibles modifications cinétiques du phénobarbital pendant la grossesse, une surveillance renforcée des concentrations plasmatiques maternelles est conseillée.

Le phénobarbital augmente de façon faible mais significative le risque de malformation congénitale (en particulier cardiovasculaire et orofaciale). Si une grossesse est envisagée, c'est l'occasion de réévaluer son indication et d'envisager une substitution, mais il ne semble pas légitime de déconseiller une conception chez une femme traitée par phénobarbital. Un diagnostic prénatal orienté est à proposer.

Phénytoïne

Au 1er trimestre

Le syndrome malformatif décrit chez les nouveau-nés exposés *in utero* à la phénytoïne comprend des malformations majeures et mineures d'expression variable. Selon les études, il peut inclure des anomalies cardiaques et craniofaciales, un colobome de l'iris, une fente labiopalatine, des anomalies des organes génitaux externes, une hypoplasie des phalanges distales des doigts et des orteils avec hypoplasie unguéale et un triphalangisme du pouce [29, 30]. La dysmorphie craniofaciale (épicanthus, hypertélorisme, ensellure nasale profonde, fontanelles larges, oreilles et cuir chevelu bas implantés, cou court) pourrait atteindre plus de 10 % des nouveau-nés exposés *in utero* [30, 31]. Selon une méta-analyse, le risque malformatif global serait de l'ordre de 7 % en cas de monothérapie [6], mais certaines études retrouvent des risques plus faibles et proches de ceux observés en cas d'épilepsie non traitée. Ainsi, une revue des études récentes estime l'incidence des malformations majeures entre 3 et 4 % [32]. Ces effets tératogènes potentiels seraient liés à un métabolite toxique de la phénytoïne (arène oxyde) et deux études ont conclu à un lien entre le risque malformatif et l'existence d'une anomalie génétique maternelle ou fœtale (déficit en époxide hydrolase) favorisant l'accumulation de ce métabolite [33].

Aux 2e et 3e trimestres, et en période prénatale

Des anomalies de la croissance (retard de croissance pré- et post-natal) et des troubles mentaux ou du développement moteur ont également été rapportés [7], mais des études récentes n'ont pas mis en évidence de réduction du QI verbal chez des enfants exposés *in utero* à la phénytoïne et examinés entre l'âge de 3 et 16 ans [17, 34]. Quelques cas de tumeurs, en particulier des neuroblastomes, ont été rapportés chez des enfants exposés *in utero* [35], mais ceci reste débattu [36].

En raison de ses effets inducteurs enzymatiques, les mesures préventives du risque hémorragique néonatal et des perturbations du métabolisme phosphocalcique sont identiques à celles proposées pour la carbamazépine (voir chapitre 17 : neurologie, antiépileptiques). Une surveillance renforcée des concentrations plasmatiques maternelles est aussi conseillée.

L'incidence des malformations majeures associées à la phénytoïne semble d'environ 4,6 %, soit un peu moins du double de l'incidence spontanée. Si une grossesse est envisagée, c'est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement, mais il ne semble pas légitime de déconseiller une conception chez une femme traitée par phénytoïne. Un diagnostic prénatal orienté est à proposer.

Primidone

La primidone est rapidement métabolisée en phénobarbital et en phényléthylmalonamide. Les rares études spécifiques à la primidone, qui est peu utilisée en monothérapie, indiquent un risque malformatif similaire à celui du phénobarbital (voir ci-dessus) [37], et quelques études ont évoqué une diminution du développement cognitif [38]. Les risques en période néonatale et la prise en charge du nouveau-né sont identiques à ceux préconisés pour le phénobarbital.

Anti-épileptiques de « nouvelle génération »

Ces anti-épileptiques sont de commercialisation récente (postérieure à 1990). Certains sont moins sédatifs, ont moins d'interactions pharmacocinétiques et semblent mieux tolérés que les anti-épileptiques plus anciens, d'où une prescription en augmentation. Cependant, en dehors de la lamotrigine pour laquelle les données cliniques sont importantes, il n'est pas possible d'estimer l'incidence des malformations ou le risque de pathologie

néonatale pour la plupart de ces anti-épileptiques, ce d'autant qu'ils sont rarement utilisés en monothérapie.

Gabapentine

Chez l'animal, la gabapentine n'est pas tératogène et les autres anomalies observées sur le développement (troubles, ossification…) semblent plus liées à l'utilisation de doses maternotoxiques. En clinique, des cas isolés de malformation (holoprosencéphalie cyclopique, sténose pylorique) ont été rapportés après exposition *in utero* à une polythérapie incluant la gabapentine [39, 40]. Dans deux études permettant de regrouper des informations sur 75 nouveau-nés, trois cas de malformation ont été rapportés, dont un seul parmi les 41 enfants exposés en monothérapie [40, 41]. Cependant, une autre étude fait état de quatre malformations (neurologiques et cardiovasculaires) chez 47 nouveau-nés exposés au 1er trimestre en monothérapie [42]. En cas de poursuite de la gabapentine jusqu'à l'accouchement, il existe un risque de sédation néonatale justifiant une surveillance du comportement du nouveau-né.

En raison de données insuffisantes, la gabapentine n'est utilisée que si le bénéfice maternel attendu est important. La patiente doit bénéficier d'une échographie morphologique détaillée et une surveillance neurologique du nouveau-né est nécessaire.

Lamotrigine

La lamotrigine n'est pas tératogène chez l'animal et les données cliniques sont très nombreuses et rassurantes.

Au 1er trimestre

De nombreuses études (cohortes, registres…) ainsi que le registre de la firme ayant inclus plus de 4000 patientes traitées avec la lamotrigine en monothérapie confirment que ce médicament n'est pas associé à une augmentation du risque de malformation majeure, et l'analyse des cas de malformation ne permet pas non plus d'identifier un tableau malformatif spécifique [6, 14, 41–44]. Sur la base de ces données, l'incidence des malformations majeures en monothérapie et pour une posologie de moins de 300 mg/j est estimée entre 2 et 3 %, soit équivalente à celle de la population générale, mais l'hypothèse d'un risque faiblement majoré pour plus de 300 mg/j semble confirmé dans certaines études [14, 41]. Enfin, le risque accru de fentes labiopalatines (7,3 ‰ *versus* 0,7 ‰ chez les témoins) évoqué par un registre nord-américain [44] n'a pas été pas confirmé par une étude cas-témoins européenne [45].

La lamotrigine a un léger effet inhibiteur sur la dihydrofolique réductase et pourrait par conséquent conduire à un risque accru d'anomalie embryofœtale en interférant avec le métabolisme des folates. Lorsqu'une grossesse est souhaitée, la prise d'acide folique (5 mg/j, 2 mois avant la conception et pendant le 1er mois de grossesse) est donc recommandée.

Aux 2e et 3e trimestres

L'absence d'effet délétère de la lamotrigine sur les scores d'intelligence ou le développement neurocomportemental des enfants exposés *in utero* et évalués jusqu'à l'âge de 5 ans a été confirmée dans au moins deux études [17, 46].

Chez le nouveau-né exposé en fin de grossesse, de rares cas de détresse respiratoire ou de syndrome de sevrage ont été rapportés [47]. Dans une petite série de 70 grossesses exposées en monothérapie, quelques nouveau-nés ont eu des manifestations néonatales, toutes respiratoires [42].

Une importante diminution des concentrations plasmatiques de lamotrigine est observée aux 2e et 3e trimestres, avec un retour à la normale dans le 1er mois du post-partum. Il est donc important d'adapter les posologies pendant la grossesse et après l'accouchement.

La lamotrigine est à ce jour l'anti-épileptique de choix pendant la grossesse, les nombreuses données ne montrant pas d'augmentation du risque de malformation majeure en cas de monothérapie. Une échographie morphologique est cependant recommandée en raison d'un doute sur le risque de fente faciale et en cas de posologie ≥ 300 mg/j. En cas de désir de grossesse, une supplémentation en acide folique est recommandée et doit débuter au moins 1 mois avant la conception. La posologie la

plus faible possible est recommandée et les concentrations sériques de lamotrigine doivent être étroitement surveillées pendant la grossesse et après la naissance afin d'adapter sa posologie.

Lévétiracétam

Le lévétiracétam n'est pas tératogène chez l'animal. Sur la base d'un suivi reposant actuellement sur environ 150 grossesses, l'incidence des malformations majeures en cas de monothérapie par lévétiracétam est de l'ordre de 2 % [41, 48, 49]. Enfin une étude portant sur le développement cognitif global à 24 mois de 51 enfants exposés *in utero* au lévétiracétam montre que celui-ci ne différait pas de celui des 97 enfants témoins [50]. Une diminution parfois importante des concentrations plasmatiques de lévétiracétam, notamment pendant le 3e trimestre, justifie un suivi attentif des concentrations plasmatiques. Enfin ses propriétés sédatives sont susceptibles de se manifester chez le nouveau-né exposé en fin de grossesse.

Les données cliniques actuelles sont rassurantes mais encore insuffisantes pour déterminer le potentiel tératogène du lévétiracétam, dont l'utilisation n'est pas recommandée chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Sa poursuite pendant la grossesse n'est envisagée qu'en l'absence d'alternative et nécessite un suivi des concentrations plasmatiques (en particulier au 3e trimestre) et une surveillance du comportement néonatal. Une échographie morphologique détaillée doit être envisagée en cas d'exposition au 1er trimestre.

Oxcarbazépine

Les études chez l'animal ont montré une augmentation de la mortalité embryonnaire, un retard du développement et des malformations (craniofaciales, cardiovasculaires et squelettiques) à dose maternotoxique. Si la structure chimique de l'oxcarbazépine, proche de celle de la carbamazépine, laissait prévoir des effets tératogènes assez proches (anomalies de fermeture du tube neural, malformations cardiaques, malformations mineures unguéales et faciales), les données actuelles relatives à une monothérapie par oxcarbazépine indiquent un risque malformatif moins important qu'avec la carbamazépine et sont en défaveur d'un effet tératogène spécifique. Ainsi, une revue de la littérature totalisant 309 grossesses exposées au 1er trimestre retrouve six nouveau-nés malformés chez les 248 femmes traitées en monothérapie, soit une incidence de 2,4 % et quatre dans le groupe des 61 femmes traitées en polythérapie, soit 6,6 % [51].

Le risque néonatal est essentiellement lié à ses propriétés sédatives et à l'effet inducteur enzymatique, bien moins puissant que celui de la carbamazépine, mais qui peut théoriquement être à l'origine de saignements (diminution des facteurs vitamine K-dépendants) et d'une hypocalcémie néonatale (hypovitaminose D), dont la prévention est identique à celle préconisée pour la carbamazépine (voir chapitre 17 : neurologie, antiépileptiques).

Une diminution importante de la concentration plasmatique du métabolite actif de l'oxcarbazépine étant observée pendant la grossesse, il faut contrôler étroitement la réponse clinique avec, si nécessaire, un dosage plasmatique du métabolite afin d'adapter la posologie d'oxcarbazépine pendant et après la grossesse.

Les données cliniques sont encore peu nombreuses mais ne semblent pas en faveur d'une incidence élevée des malformations majeures en cas de monothérapie par oxcarbazépine. En raison des données animales et de sa structure proche de la carbamazépine, la patiente doit bénéficier d'une échographie morphologique détaillée (en particulier centrée sur le tube neural, l'appareil cardiovasculaire, le squelette et la face). Une surveillance des concentrations plasmatiques du métabolite actif est préconisée.

Topiramate

Le topiramate induit chez l'animal des raccourcissements des membres et des malformations vertébrales et craniofaciales. Dans deux études ayant permis le suivi de 255 femmes traitées en début de grossesse, quatre nouveau-nés étaient porteurs de malformations chez les 99 femmes traitées en monothérapie (4 %) et 14 chez les 156 traitées par

polythérapie (9 %) [52, 53]. Les malformations les plus fréquentes étaient les fentes faciales et les hypospadias. Des données récentes issues d'un registre nord-américain sont cependant en faveur d'un risque accru de fentes labiopalatines avec le topiramate (1,4 %) par rapport aux autres anti-épileptiques (0,38 à 0,55 %) et à l'absence de traitement (0,07 %) [54].

Chez le nouveau-né exposé en fin de grossesse, une hypocalcémie néonatale avec convulsions attribuée à une hypoparathyroïdie a été rapportée chez deux enfants d'une même fratrie [55]. Par ailleurs, les effets indésirables connus de ce médicament, notamment somnolence, acidose métabolique et myopie, sont théoriquement possibles chez le nouveau-né. Enfin, les concentrations sériques de topiramate diminuant progressivement au cours de la grossesse, un suivi régulier et une adaptation éventuelle des doses sont recommandés.

Les données cliniques, encore peu nombreuses, sont en faveur d'une incidence accrue de certaines malformations, en particulier les fentes labiopalatines. Une contraception est donc recommandée chez la femme en âge de procréer et le topiramate ne devrait être poursuivi pendant la grossesse que si le bénéfice maternel attendu est supérieur au risque potentiel pour le fœtus. La patiente doit bénéficier d'une échographie morphologique détaillée et d'un suivi des concentrations plasmatiques. Une surveillance du comportement du nouveau-né est nécessaire durant le séjour à la maternité, ainsi qu'un contrôle ophtalmologique entre 6 mois et 1 an.

Vigabatrin

À dose élevée, il entraîne chez l'animal des malformations squelettiques et des anomalies labiopalatines. En clinique, l'expérience est encore très limitée. Ce médicament étant rarement donné en monothérapie, les rares cas rapportés de malformation sont difficiles à interpréter. Dans une série de 47 nouveau-nés exposés au moins le 1er trimestre, on peut toutefois noter la présence de seulement deux cas de malformations (tibia incliné et plagiocéphalie) [56].

Le risque le plus redouté du vigabatrin chez l'adulte est celui d'anomalie du champ visuel. À ce jour, des examens ophtalmologiques réalisés chez six enfants âgés de 6 à 16 ans exposés *in utero* au vigabatrin n'ont pas mis en évidence d'anomalie significative du champ visuel [57, 58]. En raison de ses effets sédatifs, la poursuite du vigabatrin jusqu'à l'accouchement peut être responsable d'une sédation du nouveau-né.

Au total, en l'absence de données permettant d'évaluer le risque tératogène et en raison du risque éventuel de toxicité oculaire, le vigabatrin ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en l'absence d'alternative. Une surveillance échographique est à proposer ainsi qu'un examen ophtalmologique au cours de la première année de vie et dans l'enfance.

Autres anti-épileptiques : felbamate, lacosamide, prégabaline, rufinamide, stiripentol, tiagabine, zonizamide

L'expérience clinique est insuffisante ou absente avec ces médicaments.

Parmi eux, le felbamate, le lacosamide, la prégabaline, le rifunamide et le stiripentol ne sont pas tératogènes chez l'animal lors d'évaluations faites à doses non maternotoxiques, mais l'expérience clinique fait défaut.

Si la tiagabine a été associée à un risque accru d'anomalies, notamment craniofaciales, à forte dose chez le rat, il n'a été rapporté qu'un seul cas de dysplasie de la hanche parmi 22 grossesses exposées [59, 60].

De même, l'effet tératogène évoqué chez le rongeur avec le zonisamide (anomalies squelettiques, cardiaques et viscérales) ne peut être confirmé à ce jour, les deux seuls cas de malformations (anencéphalie, communication interauriculaire) rapportés sur un suivi de 26 grossesses ayant été observées dans le cadre d'une polythérapie [61]. En l'absence de données sur le risque de manifestation néonatale, il semble légitime de prendre en compte certains effets indésirables rapportés chez l'adulte traité par zonisamide, comme le risque d'acidose métabolique ou de troubles de la vigilance.

Pour tous ces anti-épileptiques, il n'existe pas de données suffisantes pour évaluer le risque chez la femme enceinte, ce qui justifie l'utilisation d'une contraception efficace chez la femme en âge de procréer afin d'envisager d'éventuelles alternatives avant une grossesse planifiée. En conséquence, ils ne devraient pas être utilisés pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue et justifient une échographie morphologique détaillée en cas de traitement en début de grossesse, notamment pour la tiagabine et le zonisamide.

Antimigraineux (tableau 17.1)

La migraine affecte environ 25 % des femmes en âge de procréer. Elle ne semble pas modifier le déroulement d'une grossesse, mais certaines études ont décrit un risque majoré de pré-éclampsie, de prématurité et de faible poids de naissance chez les patientes migraineuses [62]. En revanche, une amélioration nette de la symptomatologie migraineuse est attendue au cours de la grossesse (jusqu'à 89 % des femmes au 3e trimestre), surtout en cas de migraines sans aura. Enfin, les accès de migraine *de novo* sont rares (3 à 10 %) et surviennent typiquement au 1er trimestre.

Traitement de la crise de migraine

Antalgiques non spécifiques

Les médicaments disponibles sont le paracétamol, dont l'utilisation est possible pendant toute la grossesse (voir chapitre 6 : antalgiques – antipyrétiques, antalgiques non opioïdes) et les AINS (aspirine, ibuprofène, kétoprofène et Migpriv® associant aspirine et métoclopramide) dont l'utilisation est formellement contre-indiquée à partir de 24 SA (voir chapitre 7 : anti-inflammatoires). L'utilisation de la caféine associée au paracétamol ou à l'aspirine n'est pas recommandée, en raison du manque de preuves d'efficacité. Celle des opioïdes (codéine, tramadol) est possible en cas de traitement ponctuel, mais doit être prudente en raison du risque d'abus (voir chapitre 6 : antalgiques – antipyrétiques, antalgiques opioïdes).

Antalgiques spécifiques

Dérivés de l'ergot de seigle : ergotamine, dihydroergotamine

Les dérivés de l'ergot de seigle, notamment l'ergotamine, ont des effets vasoconstricteurs et utérotoniques. Un risque malformatif de l'ergotamine a été évoqué dans quelques cas isolés [63] et une étude cas-témoins évoque une association possible avec un risque d'anomalie de fermeture du tube neural en cas de prise au début de la grossesse [64]. Une majoration du risque de prématurité et d'hypotrophie néonatale a aussi été identifiée en cas de consommation d'ergotamine au cours de la grossesse, particulièrement au 3e trimestre [65]. Pour toutes ces raisons, ces médicaments ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse, quel que soit le terme.

Triptans : almotriptan, élétriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan

Les triptans entraînent une vasoconstriction et une inhibition de l'inflammation neuronale. Le sumatriptan peut s'administrer par voie orale, nasale ou sous-cutanée. Les autres triptans s'administrent par voie orale uniquement.

Les triptans ne sont pas tératogènes chez l'animal, et les seules anomalies relevées (squelettiques et vasculaires) ne l'ont été que pour des doses maternotoxiques [62]. Différentes études prospectives ainsi qu'un suivi mis en place par la firme n'indiquent pas d'augmentation du risque de malformation majeure pour plus de 2000 grossesses exposées au 1er trimestre au sumatriptan [66, 67]. Les données sont moins nombreuses mais tout aussi rassurantes pour le naratriptan (environ 80 grossesses), le rizatriptan (environ 400 grossesses) et le zolmitriptan (243 grossesses) [67, 68]. L'absence de données sur les dates exactes de prise de ces triptans est cependant une limite à l'interprétation de ces études. Pour les autres triptans (almotriptan, élétriptan, frovatriptan), l'insuffisance des données ne permet pas d'évaluer le risque.

Au-delà du 1er trimestre, leurs effets vasoconstricteurs font craindre une diminution de la perfusion fœtale. Dans une étude, l'utilisation d'un triptan au 2e ou 3e trimestre a été associée à une faible augmentation du risque d'atonie utérine et d'hémorragie de la délivrance (pertes sanguines

> 500 mL), mais n'a pas majoré celui de la prématurité ou des petits poids de naissance [67].

En cas de crise de migraine au 1er trimestre, outre les antalgiques habituels (paracétamol, AINS, opiacés), l'utilisation du sumatriptan en traitement ponctuel est possible en seconde intention. Les données étant moins nombreuses avec les autres triptans, ceux-ci seront réservés en cas d'échec du sumatriptan. Aux 2e et 3e trimestres, les conséquences éventuelles de leurs effets vasoconstricteurs conduisent à déconseiller les triptans. Les AINS sont contre-indiqués à partir de 24 SA et les dérivés de l'ergot (ergotamine, dihydroergotamine) sont contre-indiqués pendant toute la grossesse.

Traitement de fond de la migraine : amitryptiline, dihydroergotamine, flunarizine, indoramine, méthysergide, métoprolol, oxétorone, pizotifène, propranolol, topiramate

Le traitement de fond de la migraine ne supprime pas les crises mais en diminue la fréquence et l'intensité. Les recommandations de la HAS proposent chez l'adulte en première intention : propranolol, métoprolol, amitryptiline ou oxétorone et en seconde intention : flunarizine, indoramine, pizotifène ou gabapentine. Le méthysergide est efficace, mais le risque de fibrose péritonéale, auquel il expose, implique de limiter son utilisation aux migraineux sévères résistants aux autres traitements. La dihydroergotamine (DHE) est largement utilisée mais son efficacité reste à confirmer.

Le propranolol et, en seconde intention, le métoprolol peuvent être utilisés pendant toute la grossesse (voir chapitre 9 : cardiologie, anti-hypertenseurs, bêtabloquants). L'amitryptiline n'a pas l'AMM dans cette indication, mais son utilisation est possible chez la femme enceinte (voir chapitre 21 : psychiatrie, antidépresseurs, imipraminiques) [62]. Les données pour l'oxétorone, le pizotifène, l'indoramine et la flunarizine sont très peu nombreuses ou inexistantes, mais ces médicaments ne sont pas tératogènes chez l'animal. Dans cette indication, le topiramate (voir chapitre 17 : neurologie, antiépileptiques de nouvelle génération) devrait être contre-indiqué pendant la grossesse. Enfin, le méthysergide et la DHE sont contre-indiqués (voir chapitre 17 : neurologie, antimigraineux, dérivés de l'ergot de seigle).

Le propranolol, le métoprolol et l'amitriptyline peuvent être prescrits dans le traitement de fond de la migraine pendant la grossesse, quel que soit le terme. En raison de données insuffisantes, l'utilisation de l'oxétorone, du pizotifène, de l'indoramine et de la flunarizine doit être évitée sauf, au cas par cas, en cas d'échec ou de contre-indication aux autres traitements. Le topiramate ne doit pas être prescrit dans cette indication pendant la grossesse et les dérivés de l'ergot de seigle sont contre-indiqués.

Antimyasthéniques : ambénomium, néostigmine, pyridostigmine, spironolactone

(tableau 17.1)

La myasthénie, maladie neurologique auto-immune touchant souvent les femmes jeunes, peut être potentiellement aggravée par la grossesse. Le traitement symptomatique utilise les anticholinestérasiques (ambémonium, néostigmine, pyridostigmine) et la spironolactone (voir chapitre 9 : cardiologie, diurétiques).

Bien que limitée à des cas isolés ou de petites séries de patientes, l'expérience de l'utilisation de la pyridostigmine ou de la néostigmine n'indique pas de risque malformatif ou fœtal spécifique [69, 70]. Un cas de microcéphalie associé à une dysmorphie faciale a cependant été attribué à l'utilisation de très fortes doses pendant toute la grossesse [71]. En fin de grossesse, les anticholinestérasiques ne doivent pas être interrompus, surtout pendant le travail. En raison du risque de myasthénie néonatale, ces grossesses doivent être prises en charge dans une maternité de niveau 3.

En cas de projet de grossesse ou de grossesse débutante chez une patiente myasthénique, un suivi en milieu spécialisé est nécessaire afin d'adapter le traitement en cours à l'évolution des symptômes de la pathologie maternelle. Les anticholinestérasiques peuvent être poursuivis pendant toute la grossesse en raison du bénéfice attendu. La spironolactone est déconseillée en raison de l'hypovolémie induite, même modérée et transitoire, qui peut diminuer la perfusion placentaire. Une surveillance spécifique du nouveau-né s'impose en raison du risque de myasthénie néonatale.

Antispastiques : baclofène, dantrolène, piracétam (tableau 17.1)

Selon les spécialités, les indications sont les contractures spastiques de la SEP et des affections médullaires ou centrales (baclofène), le traitement des formes évoluées de spasticité d'origine pyramidale (dantrolène) et les myoclonies d'origine corticale (piracétam ; voir chapitre 21 : psychiatrie, psychostimulants).

À forte dose, un effet tératogène du baclofène a été suspecté chez l'animal, mais les études sont discordantes. Des cas isolés pour un total de sept grossesses mentionnent la naissance d'enfants sans anomalie congénitale après un traitement maternel par baclofène comportant une exposition au 1er trimestre, mais quatre patientes le recevaient par voie intrathécale pour laquelle le passage systémique est très faible [72–74]. Un nouveau-né dont la mère recevait 80 mg/j de baclofène par voie orale a présenté des convulsions au 7e jour de vie [72]. Celles-ci ont été attribuées à un syndrome de sevrage nécessitant l'administration de fortes doses de baclofène, comme ceci peut s'observer à l'arrêt brutal du baclofène chez les patients traités. Aucun autre cas n'a été signalé parmi les neuf autres nouveau-nés exposés *in utero* en fin de grossesse, mais sept étaient probablement très peu exposés en raison d'un traitement maternel par voie intrathécale, alors que pour les deux autres, la posologie orale maternelle ne dépassait pas 25 mg/j [73–75].

Pour le dantrolène, non tératogène chez l'animal, les rares données cliniques concernent uniquement son administration débutée quelques jours avant l'accouchement en prévention d'une hyperthermie maligne peranesthésique, et aucune conséquence n'a été observée chez le nouveau-né dans les quelques cas rapportés [70].

Compte tenu du manque de données, la prise d'antispastiques au cours de la grossesse ne doit être envisagée qu'en cas d'absolue nécessité. En raison des données animales, l'utilisation du baclofène par voie orale est déconseillée pendant le 1er trimestre, mais peut être autorisée par voie intrathécale pendant toute la grossesse en raison du faible passage systémique. Si un traitement par voie orale est poursuivi jusqu'à l'accouchement, il faut tenir compte du risque de sevrage néonatal avec convulsions, surtout si la posologie est élevée.

En l'absence de données, la poursuite du dantrolène n'est autorisée que si le bénéfice maternel est important.

Antivertigineux : acétylleucine, bétahistine, méclozine, piracétam, ginkgo biloba (tableau 17.1)

Les antivertigineux n'ont qu'une action symptomatique. Le traitement des vertiges repose sur l'acétylleucine IV pour les épisodes aigus et sur l'acétylleucine, la bétahistine et la méclozine en première intention dans les vertiges itératifs. Le piracétam et les extraits du ginkgo biloba ont une place limitée avec un bénéfice insuffisant dans cette indication et ne devraient pas être utilisés pendant la grossesse.

Peu de données sont disponibles sur l'utilisation de ces médicaments pendant la grossesse, à l'exception de la méclozine, anti-histaminique sédatif et anticholinergique pour lequel on dispose d'un recul important avec de nombreuses études rassurantes, y compris au 1er trimestre (voir chapitre 12 : gastroentérologie, anti-émétiques, anti-histaminiques H1). Pour l'acétylleucine et la bétahistine, les données animales ne permettent pas de conclure et l'expérience clinique est limitée, sans risque signalé à ce jour.

Les données cliniques sont nombreuses et rassurantes pour la méclozine qui peut être utilisée en cas de vertiges pendant la grossesse. Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser l'acétylleucine et la bétahistine en l'absence de données suffisantes.

Douleurs neurogènes et algies rebelles : amitriptyline, clomipramine, imipramine, carbamazépine, gabapentine, prégabaline, patch de lidocaïne

(tableau 17.1)

Les douleurs neurogènes peuvent associer des douleurs spontanées (sensation de brûlure, décharges…) à des douleurs provoquées et des sensations anormales. Les antalgiques de palier 1 et 2 (voir chapitre 6 : antalgiques – antipyrétiques) sont en général peu efficaces. Les traitements d'efficacité démontrée sont des antidépresseurs tricycliques – amitryptyline, clomipramine, imipramine (voir chapitre 21 : psychiatrie, antidépresseurs, imipraminiques), utilisables pendant toute la grossesse, et des antiépileptiques – carbamazépine, gabapentine (voir chapitre 17 : neurologie, anti-épileptiques), qu'il est déconseillé d'utiliser dans ces indications. Les patchs de lidocaïne peuvent être utilisés dans la douleur post-zostérienne quel que soit le terme de la grossesse (voir chapitre 5 : anesthésie, anesthésie de surface).

Narcolepsie : méthylphénidate, modafinil, oxybate de sodium

(tableau 17.1)

La sécurité d'utilisation du méthylphénidate et du modafinil au cours de la grossesse n'est pas établie (voir chapitre 21 : psychiatrie, psychostimulants).

L'oxybate de sodium est un dépresseur du système nerveux central proche du gamma-hydroxybutyrate (GHB), anesthésique ancien dont les données peuvent être extrapolées à l'oxybate de sodium. Le GHB n'est pas tératogène chez l'animal et un passage transplacentaire existe en fin de grossesse. Par ailleurs, l'oxybate de sodium a été utilisé lors d'anesthésies obstétricales dans les années 1960 et une publication rapporte 150 césariennes effectuées sous GHB sans qu'il soit mis en évidence de manifestations néonatales attribuables à l'anesthésie, ni de syndrome de sevrage néonatal [76].

Les données cliniques disponibles pour les médicaments de la narcolepsie sont insuffisantes, mais il est licite de rassurer une patiente exposée en début de grossesse. La poursuite du traitement ne doit être envisagée qu'en l'absence d'alternative. Si son interruption est impossible, il convient d'effectuer une surveillance échographique de la croissance fœtale en cas de traitement par méthylphénidate, et de prévenir l'équipe en charge du nouveau-né du risque éventuel de syndrome de sevrage avec l'ensemble de ces médicaments.

Sclérose en plaques : glatiramer, interféron β1-a, interféron β1-b, mitoxantrone, natalizumab

(tableau 17.1)

La sclérose en plaques (SEP) est une pathologie de la femme jeune. Au cours de la grossesse, la fréquence des poussées diminue progressivement dès le 1er trimestre pour atteindre un minimum au 3e trimestre. Après l'accouchement, la fréquence des poussées augmente dans les trois premiers mois du post-partum pour revenir ensuite au niveau antérieur à celui de la grossesse [77]. Le travail et l'accouchement se déroulent normalement et la pathologie n'a pas de conséquences pour le nouveau-né.

Les traitements de fond de la SEP sont des immunomodulateurs tels que le glatiramer, les interférons bêta (β1-a et β1-b) et le natalizumab (voir chapitre 24 : système immunitaire et protéines thérapeutiques) ou un antinéoplasique, la mitoxantrone dont les règles d'utilisation sont strictes chez la femme en âge de procréer (contraception efficace le mois précédant le début du traitement, pendant le traitement et les 3 mois qui suivent son arrêt ; test mensuel de grossesse au cours du traitement de la SEP) (voir chapitre 8 : cancérologie, antinéoplasiques utilisés dans des pathologies non cancéreuses).

À l'exception de la mitoxantrone pour laquelle il est impératif que les femmes traitées planifient leur grossesse afin de substituer le traitement avant la conception, il ne paraît pas utile d'interrompre les autres traitements avant le diagnostic de la grossesse, compte tenu du risque élevé de rechute à leur arrêt et des données rassurantes en début de grossesse. Une fois la grossesse débutée, la poursuite ou non du traitement doit être discutée en fonction de la gravité de la pathologie maternelle et du risque de rechute en tenant compte de l'amélioration spontanée de la SEP au cours de la grossesse.

Syndrome des jambes sans repos : pramipexole, ropirinole (tableau 17.1)

Ces agonistes dopaminergiques non ergotés constituent à l'heure actuelle le traitement de première intention des symptômes du syndrome des jambes sans repos, pathologie 2 à 3 fois plus fréquente chez la femme enceinte que dans la population générale.

Chez l'animal, le pramipexole et le ropirinole ne sont pas tératogènes mais exercent des effets embryotoxiques à dose maternotoxique. Pour ces deux médicaments, l'expérience clinique est absente avec le ropirinole et limitée à cinq grossesses exposées au pramipexole (quatre nouveau-nés normaux et une FCS) [78]. Leur utilisation reste donc déconseillée au cours de la grossesse. Parmi les alternatives thérapeutiques (hors AMM), les opioïdes et certaines benzodiazépines sont des recours possibles pendant la grossesse. En raison du rôle évoqué de la carence en fer dans cette pathologie, un dosage de fer sérique et une ferritinémie devraient être systématiquement réalisés si une femme enceinte développe cette pathologie, qui peut être fréquente au cours du 3e trimestre [79].

Toxine botulique de type A et B (tableau 17.1)

Le poids moléculaire élevé de la toxine botulique rend peu probable son passage placentaire. Chez l'animal, les données disponibles ne permettent aucune conclusion. Sur la base de quelques cas isolés et d'une petite série rétrospective de 17 grossesses ayant évolué spontanément chez des patientes ayant reçu une injection, dont 12 fois au cours du 1er trimestre, il n'a pas été constaté de complications chez le nouveau-né [80]. Ainsi, si l'utilisation de la toxine botulique est indispensable pendant la grossesse, les quelques données disponibles sont rassurantes.

Au total, il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant les risques liés à l'utilisation de la toxine botulique chez la femme enceinte. En conséquence, son utilisation est à éviter, sauf dans les indications où le bénéfice maternel est supérieur aux risques théoriques encourus par le fœtus.

Références

[1] Jürgens TP, Schaefer C, May A. Treatment of cluster headache in pregnancy and lactation. Cephalalgia 2009 ; 29 : 391–400.

[2] Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists and the risk of birth defects. N Engl J Med 2000 ; 343 : 1608–14.

[3] Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A, et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. Epilepsy Res 1999 ; 33 : 145–58.

[4] Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Hauser WA, et al. Practice parameter update : management issues for women with epilepsy. Focus on pregnancy (an evidence-based review) : obstetrical complications and change in seizure frequency. Neurology 2009 ; 73 : 126–32.

[5] Walker SP, Permezel M, Berkovic SF. The management of epilepsy in pregnancy. BJOG 2009 ; 116 : 758–67.

[6] Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy : a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. Epilepsy Res 2008 ; 81 : 1–13.

[7] Ornoy A. Neuroteratogens in man : an overview with special emphasis on the teratogenicity of antiepileptic drugs in pregnancy. Reprod Toxicol 2006 ; 22 : 214–26.

[8] Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, et al. EUROCAT Antiepileptic Study Working Group. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. N Engl J Med 2010 ; 362 : 2185–93.

[9] Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A, Graham J, Cook M, Lander C, et al. The Australian registry of antiepileptic drugs in pregnancy : experience after 30 months. J Clin Neurosci 2003 ; 10 : 543–9.

[10] DiLiberti JH, Farndon PA, Dennis NR, Curry CJR. The fetal valproate syndrome. Am J Med Genet 1984 ; 19 : 473–81.

[11] Robert E, Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. Lancet 1982 ; 2 : 937.

[12] Sharony R, Garber A, Viskochil D, Schreck R, Platt LD, Ward R, et al. Preaxial ray reduction defects as part of valproic acid embryofetopathy. Prenat Diagn 1993 ; 13 : 909–18.

[13] Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA, et al. Management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review) : II. teratogenesis and perinatal outcomes. Epilepsia 2009 ; 50 : 1237–46.

[14] Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs : an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. Lancet Neurol 2011 ; 10 : 609–617.

[15] Craig J, Morrison P, Morrow J, Patterson V. Failure of periconceptual folic acid to prevent a neural tube defect in the offspring of a mother taking sodium valproate. Seizure 1999 ; 8 : 253–4.

[16] Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004 ; 75 : 1575–83.

[17] Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. N Engl J Med 2009 ; 360 : 1597–605.

[18] Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. Neurology 2008 ; 71 : 1923–4.

[19] Ornoy A. Valproic acid in pregnancy : how much are we endangering the embryo and fetus ? Reprod Toxicol 2009 ; 28 : 1–10.

[20] Koch S, Jager-Roman E, Losche G, Nau H, Rating D, Helge H. Antiepileptic drug treatment in pregnancy : drug side effects in the neonate and neurological outcome. Acta Pediatr 1996 ; 85 : 739–46.

[21] Legius E, Jaeken J, Eggermont E. Sodium valproate, pregnancy, and infantile liver failure. Lancet 1987 ; 2 : 1518–9.

[22] Matalon S, Shechtman S, Ornoy A. The teratogenic effects of carbamazepine : a meta-analysis of 1255 exposures. Reprod Toxicol 2002 ; 16 : 9–17.

[23] Jentink J, Dolk HD, Loane MA, Morris JK, Wellesley D, Garne E, et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations : systematic review and case-control study. BMJ 2010 ; 341 : c6581.

[24] Jones KL, Lacro RV, Johnson KA, Adams J. Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. N Engl J Med 1989 ; 320 : 1661–6.

[25] Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA, et al. Practice parameter update : management issues for women with epilepsy - focus on pregnancy (an evidence-based review) : vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding. Neurology 2009 ; 73 : 142–9.

[26] Gaily E, Kantol-Sorsa E, Hiilesmaa V, Isoaho M, Matila R, Kotila M, et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. Neurology 2004 ; 62 : 28–32.

[27] Jones KL, Johnson KA, Chambers CC. Pregnancy outcome in women treated with phenobarbital monotherapy. Teratology 1992 ; 45 : 453–4.

[28] Arpino C, Brescianini S, Robert E, Castilla EE, Cocchi G, Cornel MC, et al. Teratogenic effects of antiepileptic drugs : use of an international database on malformations and drug exposure (MADRE). Epilepsia 2000 ; 41 : 1436–42.

[29] Nulman I, Scolnik D, Chitayat D, Farkas LD, Koren G. Findings in children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy : independent effects of epilepsy and medications. Am J Med Genet 1997 ; 68 : 18–24.

[30] Lyon HM, Holmes LB, Huang T. Multiple congenital anomalies associated with in utero exposure to phenytoin : possible hypoxic ischemic mechanism ? Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol 2003 ; 67 : 993–6.

[31] Hanson JW, Smith DW. The fetal hydantoin syndrome. J Pediatr 1982 ; 101 : 818–28.

[32] Eadie MJ. Antiepileptic drugs as human teratogens. Expert Opin Drug Saf 2008 ; 7 : 195–209.

[33] Buehler BA, Delimont D, van Waes M, Finnell RH. Prenatal prediction of risk of the fetal hydantoin syndrome. N Engl J Med 1990 ; 322 : 1567–72.

[34] Vinten J, Adab N, Kini U, Gorry J, Gregg J, Baker GA. Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero. Neurology 2005 ; 64 : 949–54.

[35] Satge D, Sasco AJ, Little J. Antenatal therapeutic drug exposure and fetal/neonatal tumors : review of 89 cases. Paediatr Perinat Epidemiol 1998 ; 12 : 84–117.

[36] Koren G, Demitrakoudis D, Weksberg R, Rieder M, Shear NH, Sonely M, et al. Neuroblastoma after prenatal exposure to phenytoin ; cause and effect ? Teratology 1989 ; 40 : 157–62.

[37] Rating D, Nau H, Jager-Roman E, Gopfert-Geyer I, Koch S, Beck-Mannagetta G, et al. Teratogenic and

pharmacokinetic studies of primidone during pregnancy and in the offspring of epileptic women. Acta Paediatr Scand 1982 ; 71 : 301–11.

[38] Koch S, Titze K, Zimmermann RB, Schroder M, Lehmkuhl U, Rauh H. Long-term neuropsychological consequences of maternal epilepsy and anticonvulsant treatment during pregnancy for school age children and adolescents. Epilepsia 1999 ; 40 : 1237–43.

[39] Rosa F. Holoprosencephaly and antiepileptic exposures. Teratology 1995 ; 51 : 230.

[40] Montouris G. Gabapentin exposure in human pregnancy : results from the gabapentin pregnancy registry. Epilepsy Behav 2003 ; 4 : 310–7.

[41] Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy : a prospective study from the UK epilepsy and pregnancy register. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006 ; 77 : 193–228.

[42] Cissoko H, Jonville-Bera AP, Gauthier AL, Beau-Salinas F, Vial T, Sgro C, et al. Newer antiepileptic drugs in pregnancy : study of 298 pregnancies. Drug Saf 2009 ; 32 : 983.

[43] Vajda FJ, Graham JE, Hitchcock AA, O'Brien TJ, Lander CM, Eadie MJ. Is lamotrigine a significant human teratogen ? Observations of the Australian pregnancy register. Seizure 2010 ; 19 : 558–61.

[44] Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR, Habecker E, Glassman L, Wong SL, et al. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. Neurology 2008 ; 70 : 2152–8.

[45] Dolk H, Jentink J, Loane M, Morris J, de Jong-van den Berg LT, On behalf of The EUROCAT. Antiepileptic Drug Working Group. Does lamotrigine use in pregnancy increase orofacial cleft risk relative to other malformations ? Neurology 2008 ; 71 : 714–22.

[46] Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. Arch Dis Child 2011 ; 96(7) : 643–7.

[47] Vieker S, Thiel M, Längler A. Neonatal seizures caused by lamotrigin withdrawal ? Z Geburtshilfe Neonatol 2009 ; 213 : 62–3.

[48] Bronstein KS, Leppik I, Montouris G, Pennell P, Savitz D, Scheuerle A, et al. Keppra Pregnancy Registry. Epilepsia 2007 ; 48(Suppl. 6) : 325.

[49] Hunt S, Craig J, Russel A, Guthrie E, Parsonst L, Robertson I. Levetiracetam in pregnancy : Preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. Neurology 2006 ; 67 : 1876–9.

[50] Shallcross R, Bromley RL, Irwin B, Bonnett LJ, Morrow J, Baker GA. Child development following in utero exposure : levetiracetam vs sodium valproate. Neurology 2011 ; 76 : 383–9.

[51] Montsouris G. Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during pregnancy. Curr Med Res Opin 2005 ; 21 : 693–70.

[52] Hunt S, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Topiramate in pregnancy. Preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. Neurology 2008 ; 71 : 272–6.

[53] Ornoy A, Zvi N, Arnon J, Wajnberg R, Shechtman S, Diav-Citrin O. The outcome of pregnancy following topiramate treatment : a study on 52 pregnancies. Reprod Toxicol 2008 ; 25 : 388–9.

[54] Fitzgerald S. FDA warns that topiramate could cause birth defects : what to tell patients. Neurology Today 2011 ; 11 : 7–9.

[55] Gorman MP, Soul JS. Neonatal hypocalcemic seizures in siblings exposed to topiramate in utero. Pediatr Neurol 2007 ; 36 : 274–6.

[56] Wilton LV, Pearce GL, Martin RM, Mackay FJ, Mann RD. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. Br J Obstet Gynaecol 1998 ; 105 : 882–9.

[57] Sorri I, Herrgard E, Viinikainen K, Pääkkönen A, Heinonen S, Kälviäinen R. Ophthalmologic and neurologic findings in two children exposed to vigabatrin in utero. Epilepsy Res 2005 ; 65 : 117–20.

[58] Lawthom C, Smith PEM, Wild JM. In utero exposure to vigabatrin : no indication of visual field loss. Epilepsia 2009 ; 50 : 318–21.

[59] Leppik IE, Gram L, Deaton R, Sommerville KW. Safety of tiagabine : summary of 53 trials. Epilepsy Res 1999 ; 33 : 235–46.

[60] Morrell MJ. The new antiepileptic drugs and women : efficacy, reproductive health, pregnancy, and fetal outcome. Epilepsia 1996 ; 37(Suppl. 6) : S34–44.

[61] Kondo T, Kaneko S, Amano Y, Egawa I. Preliminary report on teratogenic effects of zonisamide in the offspring of treated women with epilepsy. Epilepsia 1996 ; 37 : 1242–4.

[62] Cassina M, Di Gianantonio E, Toldo I, Battistella PA, Clementi M. Migraine therapy during pregnancy and lactation. Expert Opin Drug Saf 2010 ; 9 : 937–48.

[63] Raymond GV. Teratogen update : ergot and ergotamine. Teratology 1995 ; 51 : 344–7.

[64] Acs N, Bánhidy F, Puhó E, Czeizel AE. A possible dose-dependent teratogenic effect of ergotamine. Reprod Toxicol 2006 ; 22 : 551–2.

[65] Banhidy F, Acs N, Puhó E, Czeizel AE. Ergotamine treatment during pregnancy and a higher rate of low birthweight and preterm birth. Br J Clin Pharmacol 2007 ; 64 : 510–6.

[66] Cunnington M, Ephross S, Churchill P. The safety of sumatriptan and naratriptan in pregnancy : what have we learned ? Headache 2009 ; 49 : 1414–22.

[67] Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Triptan exposure during pregnancy and the risk of major congenital malformations and adverse pregnancy outcomes : results from the norwegian mother and child cohort study. Headache 2010 ; 50 : 563–75.

[68] Soldin OP, Dahlin J, O'Mara DM. Triptans in pregnancy. Ther Drug Monit 2008 ; 30 : 5–9.

[69] Klehmet J, Dudenhausen J, Meisel A. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. Nervenarzt 2010 ; 81 : 956–62.

[70] Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to foetal and neonatal risk. 8th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2008.

[71] Niesen CE, Shah NS. Pyridostigmine induced microcephaly. Neurology 2000 ; 54 : 1873–4.

[72] Ratnayaka BD, Dhaliwal H, Watkin S. Neonatal convulsions after withdrawal of baclofen. Br Med J 2001 ; 323 : 85.

[73] Moran LR, Almeida PG, Worden S, Huttner KM. Intrauterine baclofen exposure : a multidisciplinary approach. Pediatrics 2004 ; 114 : 267–9.

[74] Weatherby SJ, Woolner P, Clarke CE. Pregnancy in stiff-limb syndrome. Mov Disord 2004 ; 19 : 852–4.

[75] Dalton CM, Keenan E, Jarrett L, Buckley L, Stevenson VL. The safety of baclofen in pregnancy : intrathecal therapy in multiple sclerosis. Mult Scler 2008 ; 14 : 571–2.

[76] Laget-Corsin L, Baroche J. L'anesthésie au gamma-hydroxybutyrate de sodium dans l'opération césarienne. Anesth Anal Rean 1972 ; 29 : 43–9.

[77] Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovis-Tourniaire P, Adeleine P, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study) : clinical predictors of post-partum relapse. Brain 2004 ; 127 : 1353–60.

[78] Dostal M, Felberg M, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Treatment of restless legs syndrome during pregnancy. Reprod Toxicol 2010 ; 30 : 236.

[79] Djokanovic N, Garcia-Bournissen F, Koren G. Medications for restless legs syndrome in pregnancy. J Obstet Gynaecol Can 2008 ; 30 : 505–7.

[80] Morgan JC, Iyer SS, Moser ET, Singer C, Sethi KD. Botulinum toxin A during pregnancy : a survey of treating physicians. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006 ; 77 : 117–9.

Tableau 17.1. Utilisation des médicaments à visée neurologique (hors anti-épileptiques) chez la femme enceinte

	Utilisation possible (données rassurantes ou bénéfice thérapeutique important)		À éviter par prudence (peu de données mais absence d'éléments inquiétants)	Déconseillé (données insuffisantes ou suspicion d'effets nocifs)	Contre-indiqué
	Première intention	Seconde intention			
Algie vasculaire de la face					
Traitement de la crise	Oxygène	À T1 : sumatripan	À T2, T3 : sumatripan		
Traitement de fond	Propranolol	Diltiazem (hors AMM)			Méthysergide
Migraine					
Traitement de la crise		Sumatriptan	Almotriptan Élétriptan Frovatriptan Naratriptan Rizatriptan Sumatriptan Zolmitriptan		Ergotamine DHE
Traitement de fond	Amitryptiline Propranolol	Métoprolol	Indoramine Oxétorone Pizotifène	Flunarizine	DHE Méthysergide Topiramate
Divers					
Antispastiques		Baclofène (voie intrathécale)	Baclofène (voie orale) Dantrolène Piracétam		
Antivertigineux	Méclozine		Acétylleucine Bétahistine		

(Suite)

Tableau 17.1. (Suite)

Douleurs neurogènes	Amitriptyline Clomipramine Lidocaïne patch	Imipramine		Carbamazépine Gabapentine Prégabaline	
Jambes sans repos				Pramipexole Ropirinole	
Myasthénie		Ambénomium Néostigmine Pyridostigmine		Spironolactone	
Narcolpesie			Méthylphénidate Modafinil Oxybate de sodium		
Sclérose en plaques		Interféron β-1a Interféron β-1b	Glatiramer Natalizumab		Mitoxantrone
Toxine botulique			Toxine botulique A		

Tableau 17.2. Utilisation des anti-épileptiques chez la femme enceinte

Traitement pouvant être poursuivi pendant la grossesse		**Poursuite du traitement envisageable si absence d'alternative**	**Déconseillé sauf si indispensable (contraception nécessaire)**	
Données globalement rassurantes	Bénéfice maternel supérieur au risque fœtal et faible risque malformatif en monothérapie	Risque tératogène ou recul insuffisant	Absence de donnée et suspicion d'effet nocif et/ou tératogène chez l'animal	Risque malformatif et/ou fœtotoxique important
Lamotrigine	Carbamazépine Oxcarbazépine Phénobarbital	Gabapentin Lévétiracétam Phénytoïne	Felbamate Lacosamide Prégabaline Rufinamide Stiripentol Tiagabine Topiramate Vigabatrin Zonizamide	Acide valproïque

Ophtalmologie

CHAPITRE 18

P. Lainé-Cessac, L. Lagarce

Antiglaucomateux par voie générale : acétazolamide

(tableau 18.1)

Le seul représentant est l'acétazolamide, un inhibiteur de l'anhydrase carbonique à l'origine de la formation d'ions bicarbonate et H+ à partir d'eau et de CO_2. Ce mécanisme d'action lui confère un effet diurétique favorable dans les situations d'alcalose métabolique, les hypertonies oculaires non jugulées par voie topique, le traitement du mal des montagnes et, hors AMM, celui de l'hypertension intracrânienne (HTIC) idiopathique.

L'acétazolamide est tératogène chez le rat et à doses maternotoxiques chez le lapin (anomalies des membres et du squelette axial), mais pas chez le singe. Le seul cas publié d'anomalie congénitale après exposition *in utero* à l'acétazolamide est un tératome sacrococcygien [1]. En regroupant les cas publiés, il n'a été noté aucune malformation chez les 26 nouveau-nés de patientes exposées au 1er trimestre [2, 3], ce qui plaide contre un effet tératogène puissant.

En raison de son mécanisme d'action, des anomalies hydro-électrolytiques (acidose métabolique, hypokaliémie, hypomagnésémie, déshydratation…) sont possibles chez le nouveau-né exposé jusqu'à l'accouchement [3, 4]. Plus récemment, un cas de RCIU avec oligoamnios et inversion du rapport cérébroplacentaire en vélocimétrie doppler conduisant au déclenchement du travail à 37 SA a été rapporté chez une patiente traitée depuis 18 SA pour HTIC [5]. L'évolution néonatale a été favorable.

Les rares données cliniques rassurantes sont encore insuffisantes pour conclure sur le risque malformatif lié à l'acétazolamide. Si la pathologie maternelle le justifie, en raison du bénéfice attendu, son utilisation est envisageable quel que soit le terme de la grossesse. Un traitement à proximité du terme nécessite un bilan hydro-électrolytique chez le nouveau-né.

Préparations ophtalmiques (collyres, pommades et gels)

(tableau 18.1)

Les préparations ophtalmiques se présentent sous formes de collyres, de pommades et de gels. La pénétration intra-oculaire des principes actifs qui composent un collyre est souvent faible, ne dépassant pas 1 à 5 % de la quantité administrée. Environ 80 % du reste gagnent la circulation générale par absorption au niveau de la muqueuse nasale ou de la conjonctive, sans subir d'effet de premier passage hépatique. Des gestes simples permettent de réduire ce passage systémique (attendre 5 à 10 minutes entre l'instillation de deux gouttes, comprimer le canal nasolacrymal pendant et immédiatement après l'instillation…). Du fait de leur viscosité, les formes pommade ou gel augmentent le temps de contact et favorisent la pénétration intra-oculaire [6]. Cependant, malgré une absorption importante, les quantités de principe actif qui pénètrent dans la circulation restent en général limitées compte tenu de la faible teneur en principe actif de ces spécialités.

L'évaluation du risque embryo- ou fœtotoxique d'un médicament administré par voie ophtalmique doit prendre en considération ces données quantitatives ainsi que les données propres à chaque médicament.

Antibiotiques

Les antibiotiques utilisés sous forme de préparations ophtalmiques sont les fluoroquinolones (ciprofloxacine, norfloxacine, ofloxacine, moxifloxacine), les aminosides (gentamicine, tobramycine), les tétracyclines (chlortétracycline, oxytétracycline–dexaméthasone), les macrolides (azithromycine), la rifamycine et l'acide fusidique.

Il n'y a pas de données évoquant un effet malformatif ou fœtotoxique des antibiotiques administrés par voie oculaire. Quand elles sont connues, les concentrations sériques après application oculaire sont très faibles (1/1000 des concentrations sériques obtenues après administration par voie orale pour la ciprofloxacine par exemple) ou indétectables.

En raison de la très faible quantité de principe actif contenue dans ces préparations et du bénéfice attendu, l'utilisation de ces antibiotiques est possible pendant toute la grossesse.

Antiviraux : aciclovir, ganciclovir, trifluridine

L'aciclovir étant utilisable par voie générale pendant la grossesse (voir chapitre 15.3 : infectiologie, antiviraux), il l'est *a fortiori* pour le traitement local des kératites herpétiques. Le ganciclovir par voie oculaire est indiqué dans les kératites herpétiques superficielles. Il est génotoxique et tératogène chez le rat (hypoplasie testiculaire, agénésie rénale, hydrocéphalie, anomalies hépatiques et squelettiques) et le lapin (fente palatine, aplasie rénale, anomalies oculaires) à des taux plasmatiques proches de ceux obtenus chez l'homme par voie orale. La trifluridine appliquée par voie oculaire n'est pas tératogène chez le lapin. Pour ces deux médicaments, il n'y a pas de données cliniques. Toutefois, leur concentration plasmatique après application oculaire est très faible (ganciclovir) ou non mesurable (trifluridine).

L'aciclovir par voie oculaire peut être utilisé pendant la grossesse quel que soit le terme. En l'absence d'alternative thérapeutique, la trifluridine peut être utilisée. En raison de ses effets tératogènes chez l'animal, le ganciclovir est, en théorie, à éviter au 1er trimestre, mais on peut l'autoriser en l'absence d'alternative thérapeutique, en raison du bénéfice maternel attendu et de la faible quantité de substance active contenue dans la préparation ophtalmique.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS utilisés sous forme de préparations ophtalmiques sont le diclofénac, le kétorolac, l'indométacine et le flurbiprofène. Le passage systémique du diclofénac après application sur l'œil de lapin est très faible et le produit est indétectable dans le sérum. La dose d'AINS apportée par une goutte de collyre est infime comparée à la dose utilisée par voie orale. Ceci explique que les concentrations sériques de la plupart des AINS appliqués par voie oculaire ne soient pas mesurables. Cependant, en raison du risque fœtotoxique des AINS administrés par voie générale (voir chapitre 7 : anti-inflammatoires, anti-inflammatoires non stéroïdiens), leur administration est contre-indiquée à partir de 24 SA.

L'utilisation des AINS par voie oculaire est contre-indiquée à partir de 24 SA. Cependant, en cas d'exposition fortuite par voie oculaire au-delà de 24 SA, il est vraisemblable que la dose atteignant la circulation générale soit trop faible pour engendrer un effet fœtotoxique.

Corticoïdes

Les corticoïdes utilisés sous forme de préparations oculaires sont : la dexaméthasone, la prednisolone, la fluorométholone et la rimexolone. Le passage systémique des corticoïdes après application oculaire est probablement faible.

Par voie générale, les corticoïdes sont utilisables pendant la grossesse quel que soit le terme (voir chapitre 7 : anti-inflammatoires, corticoïdes). Ils le sont *a fortiori* par voie oculaire pendant toute la grossesse en raison des faibles quantités contenues dans les préparations disponibles.

Antiglaucomateux par voie oculaire

Ces antiglaucomateux correspondent à plusieurs classes médicamenteuses : bêtabloquants cardiosélectifs ou non, agonistes alpha-2 adrénergiques, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, prostaglandines analogues de la prostaglandine F2α et agonistes cholinergiques.

Bêtabloquants

Ce sont des bêtabloquants non cardiosélectifs (cartéolol, lévobunolol, métipranolol et timolol) ou cardiosélectifs (bétaxolol). Des effets cardiovasculaires sont possibles chez les patients traités par collyres bêtabloquants. L'étude du passage systémique du timolol et du cartéolol a montré un moindre passage des formes gel ou à libération prolongée comparativement à des formes ordinaires [7, 8]. Si les conséquences néonatales d'un traitement bêtabloquant par voie générale sont bien connues (voir chapitre 9 : cardiologie, antihypertenseurs, bêtabloquants), elles paraissent peu probables avec les formes oculaires en raison de la très faible quantité de principe actif atteignant la circulation. On peut toutefois mentionner un cas de bradycardie fœtale observée lors d'un traitement maternel par timolol 0,5 % (1 goutte/jour dans chaque œil), avec amélioration après réduction de la concentration du collyre et normalisation à son arrêt [9].

Agonistes alpha-2 adrénergiques : brimonidine, apraclonidine

Après administration oculaire, les concentrations plasmatiques de ces principes actifs sont faibles. Ils sont tératogènes chez l'animal et aucune donnée sur leur utilisation au 1er trimestre n'est disponible. Dans un seul cas, la brimonidine a été utilisée au 3e trimestre sans retentissement fœtal mentionné [10].

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique : brinzolamide, dorzolamide–timoptol

Ces deux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique passent dans la circulation générale mais sont généralement indétectables car ils se distribuent principalement dans les globules rouges. Les données animales ne sont pas interprétables car les effets squelettiques observés l'ont été uniquement à de fortes doses avec acidose métabolique maternelle. Il n'y a pas de données cliniques publiées concernant l'exposition au brinzolamide pendant la grossesse et seule une publication fait état de l'utilisation du dorzolamide au dernier trimestre, sans retentissement fœtal [10]. Cette insuffisance de données conduit à recommander, par prudence, de ne pas utiliser ces médicaments pendant la grossesse, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique.

Prostaglandines F2α : travoprost, latanoprost, bimatoprost

Les prostaglandines induisent des contractions utérines (propriétés abortives) et peuvent diminuer la perfusion fœtale (voir chapitre 13 : gynécologie, interruption de grossesse). Ces effets sont possibles avec les analogues de prostaglandines F2α administrés par voie oculaire, même s'ils passent très faiblement avec des concentrations plasmatiques rapidement inférieures au seuil de détection.

Le latanoprost n'est pas tératogène chez l'animal. Dans une série de 10 patientes exposées pendant le 1er trimestre, les neuf nouveau-nés évaluables étaient normaux, et le seul cas de FCS a été constaté 2 semaines après l'arrêt du latanoprost [11]. Chez l'animal, le bimatoprost n'est pas tératogène alors que le travoprost augmente l'incidence des malformations squelettiques et viscérales à forte dose. Tous les deux ont un effet abortif, mais uniquement à doses très élevées pour le bimatoprost. Les données cliniques sont absentes pour ces deux médicaments.

Le passage systémique de ces trois analogues de prostaglandine pouvant entraîner des contractions

utérines, ils ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse sauf en cas d'absolue nécessité.

Agonistes cholinergiques : acétylcholine, carbachol, pilocarpine

Il n'y a pas de données animales, humaines et pharmacocinétiques permettant d'évaluer le risque malformatif ou fœtotoxique de ces agonistes cholinergiques.

Si un antiglaucomateux par voie oculaire est nécessaire, il faut privilégier un bêtabloquant. Les agonistes alpha-2 adrénergiques, les agonistes cholinergiques et les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ne doivent être utilisés qu'en seconde intention. Les analogues de prostaglandines, en particulier le travoprost, ne doivent pas être utilisés, sauf en cas de nécessité absolue. Pour tous ces collyres, le passage systémique peut être diminué en recommandant aux patientes d'obstruer le canal lacrymal lors de l'instillation.

Anesthésiques locaux : oxybuprocaïne

En l'absence de données animales, cliniques et pharmacocinétiques spécifiques pour l'oxybuprocaïne par voie oculaire, on peut rappeler que l'expérience de l'utilisation des anesthésiques locaux au cours de la grossesse dans d'autres indications est rassurante.

L'utilisation de l'oxybuprocaïne peut être envisagée pendant la grossesse, si nécessaire, en raison de l'absence d'alternative thérapeutique.

Anti-allergiques

Les anti-allergiques utilisés sous forme de préparations ophtalmiques sont les anti-histaminiques H1 (azélastine, épinastine, kétotifène, lévocabastine, olopatadine) et le cromoglycate de sodium. Des malformations ont été observées avec de très fortes doses d'azélastine chez l'animal, mais sont d'interprétation délicate. Bien qu'il n'y ait pas de données cliniques permettant d'évaluer l'utilisation de ces médicaments par voie oculaire chez la femme enceinte, on peut rappeler que les concentrations plasmatiques mesurées après leur passage systémique sont très faibles, voire inférieures aux limites de détection, et l'expérience clinique avec d'autres médicaments de cette classe est rassurante. Le cromoglycate de sodium (acide cromoglicique) est utilisable pendant la grossesse (voir chapitre 4 : allergologie).

L'utilisation des anti-histaminiques H1 et du cromoglycate de sodium par voie oculaire est possible pendant toute la grossesse. Par simple précaution, l'azélastine est à éviter, mais il est licite de rassurer une patiente en cas d'exposition fortuite par voie oculaire pendant la grossesse.

Références

[1] Worsham F, Beckman EN, Mitchell EH. Sacrococcygeal teratoma in a neonate. Association with maternal use of acetazolamide. JAMA 1978 ; 240 : 251–2.

[2] Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, MA : Publishing Sciences Group ; 1977.

[3] Lee AG, Pless M, Falardeau J, Capozzoli T, Wall M, Kardon RH. The use of acetazolamide in idiopathic intracranial hypertension during pregnancy. Am J Ophthalmol 2005 ; 139 : 855–9.

[4] Ozawa H, Azuma E, Shindo K, Higashigawa M, Mukouhara R, Komada Y. Transient renal tubular acidosis in a neonate following transplacental acetazolamide. Eur J Pediatr 2001 ; 160 : 321–2.

[5] Jacopin-Bruneau L, Gommier B, Pierre F, Boog G. Idiopathic intracranial hypertension and pregnancy. A report of two cases. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2010 ; 39 : 246–50.

[6] Urtti A, Salminen L. Minimizing systemic absorption of topically administered ophthalmic drugs. Surv Ophthalmol 1993 ; 37 : 435–56.

[7] Uusitalo H, Niño J, Tahvanainen K, Turjanmaa V, Ropo A, Tuominen J, et al. Efficacy and systemic side-effects of topical 0.5 % timolol aqueous solution and 0.1 % timolol hydrogel. Acta Ophthalmol Scand 2005 ; 723–8.

[8] Renard P, Kovalski JL, Cochereau I, Jaulerry S, Williamson W, Elena PP, et al. Comparison of carteolol plasmatic levels after repeated instillations of long-acting and regular formulations of carteolol 2 % in glaucoma patients. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005 ; 243 : 1221–7.

[9] Wagenvoort AM, van Vugt JMG, Sobotka M, van Geijn HP. Topical timolol therapy in pregnancy : is it safe for the fetus ? Teratology 1998 ; 58 : 258–62.

[10] Johnson SM, Martinez M, Freedman S. Management of glaucoma in pregnancy and lactation. Surv Ophthalmol 2001 ; 45 : 449–54.

[11] De Santis M, Lucchese A, Carducci B, Cavaliere AF, De Santis L, Merola A, et al. Latanoprost exposure during pregnancy. Am J Ophthalmol 2004 ; 138 : 305–6.

Tableau 18.1. Utilisation des médicaments en ophtalmologie chez la femme enceinte

	Utilisation possible (données rassurantes ou bénéfice thérapeutique important)		À éviter par prudence (peu de données mais absence d'éléments inquiétants)	Déconseillé (données insuffisantes ou suspicion d'effets nocifs)	Contre-indiqué
	Première intention	Seconde intention			
Antiglaucomateux					
Antiglaucomateux voie générale			Acétazolamide		
Antiglaucomateux voie oculaire	Cartéol Bétaxolol Métipranolol Timolol	Apraclonidine Acétylcholine Brimonidine Brinzolamide Carbachol Dorzolamide Pilocarpine		Bimatoprost Latanoprost Travoprost (contraception nécessaire)	
Anti-infectieux					
Antibiotiques voie oculaire		Azithromycine Acide fusidique Chlotétracycline Ciprofloxacine Gentamicine Moxifloxacine Norfloxacine Oxytétracycline Rifamycine			
Antiviraux voie oculaire	Aciclovir	Trifluridine	Ganciclovir		

Anti-inflammatoires					
AINS par voie oculaire			Avant 24 SA : – diclofénac – flurbiprofène – indométhacine – kétorolac		À partir de 24 SA : – diclofénac – flurbiprofène – indométhacine – kétorolac
Corticoïdes par voie oculaire	Dexaméthasone Fluorométholone Prednisolone Rimexolone				
Anesthésiques locaux					
Anesthésiques voie oculaire		Oxybuprocaïne			
Anti-allergiques					
Anti-allergiques voie oculaire	Épinastine Kétotifène Lévocabastine Olopatadine	Azélastine			

Oto-rhino-laryngologie

CHAPITRE 19

A.-P. Jonville-Béra

Médicaments de la congestion nasale (tableau 19.1)

La congestion nasale peut être la manifestation d'une allergie, d'une infection virale…, mais est également fréquente au cours de la grossesse en raison des modifications hormonales.

Décongestionnants par voie inhalée

Les décongestionnants par voie inhalée contiennent des dérivés terpéniques à type d'huiles essentielles, de camphre et de goménol. Les données sont limitées à trois études totalisant 390 femmes enceintes exposées au 1er trimestre à un terpène par voie orale et dans lesquelles l'incidence des malformations n'était pas augmentée [1–3]. En raison d'un passage systémique inconnu par voie inhalée et de l'absence d'intérêt thérapeutique de ces spécialités, ceci conduit à les déconseiller pendant la grossesse.

Décongestionnants par voie orale

Les décongestionnants par voie orale contiennent un vasoconstricteur sympathomimétique (phényléphrine, pseudo-éphédrine) et/ou un antihistaminique H1 (cétirizine, chlorphénamine, diphénhydramine, doxylamine, phéniramine, triprolidine), présents seuls ou associés à un antalgique (ibuprofène ou paracétamol).

Les risques liés à l'utilisation de ces médicaments sont ceux inhérents à chacun de leurs composants. Certaines spécialités contiennent seulement un anti-histaminique H1 et du paracétamol (voir chapitre 4 : allergologie, anti-histaminiques H1 et chapitre 6 : antalgiques – antipyrétiques). Pour les autres, les risques encourus sont inhérents à la présence d'un vasoconstricteur. Celles contenant un AINS ont les risques fœtotoxiques de cette classe (voir chapitre 7 : anti-inflammatoires, anti-inflammatoires non stéroïdiens) et sont donc formellement contre-indiquées à partir de 24 SA.

Au 1er trimestre

Une étude a évoqué une augmentation du risque de malformation mineure (hernie inguinale, pied bot) secondaire à l'administration de sympathomimétiques en début de grossesse [4]. Avec la phényléphrine, le suivi de 1249 grossesses exposées au 1er trimestre a mis en évidence une légère augmentation du risque malformatif [4]. Par ailleurs, plusieurs études sont en faveur d'une augmentation du risque de laparoschisis [5–7], d'atrésie du grêle [8] et d'hypoplasie faciale unilatérale [9] liées à l'utilisation de pseudo-éphédrine en début de grossesse. Pour plusieurs auteurs, ces malformations s'expliqueraient par une ischémie fœtale secondaire à l'effet du vasoconstricteur sur les artères utérines, mais cette hypothèse a ensuite été rejetée [10]. *A contrario*, d'autres études sont rassurantes. Lors du suivi de 940 grossesses exposées au 1er trimestre à la pseudo-éphédrine, l'incidence des malformations était superposable à celle attendue (3,9 %) [3], et un registre portant sur 2474 femmes exposées au 1er trimestre à un vasoconstricteur, dont 2304 à la phénylpropanolamine, de structure proche de la pseudo-éphédrine, n'a pas non plus mis en évidence d'augmentation du risque malformatif [11]. Les études positives doivent donc être interprétées avec prudence et le risque malformatif, s'il était confirmé, serait vraisemblablement peu augmenté.

Aux 2e et 3e trimestres

L'administration d'un vasoconstricteur par voie orale pendant la grossesse peut entraîner une vasoconstriction des artères utérines et une diminution de la perfusion placentaire, source de complications fœtales. Si cet effet n'a pas été observé en cas d'administration unique à posologie thérapeutique de pseudo-éphédrine [12], ces résultats ne peuvent pas être extrapolés à un traitement chronique. Dans une étude ayant évalué le retentissement de la prise d'un décongestionnant en fin de grossesse, le risque de prématurité était diminué chez les femmes exposées de façon ponctuelle, par rapport à celles non exposées [13]. Plutôt qu'un effet « protecteur » des vasoconstricteurs, les auteurs évoquent le rôle de la pathologie maternelle sous-jacente ayant motivé leur utilisation, le pronostic de la grossesse des femmes ayant une congestion nasale secondaire à l'hyperœstrogénie étant meilleur. Ainsi, on peut être rassurant en cas d'exposition de courte durée à un vasoconstricteur par voie orale au début d'une grossesse méconnue. Cependant, compte tenu de leurs puissantes propriétés vasoconstrictives, ils ne doivent pas être utilisés au cours de la grossesse. Ceux contenant un AINS sont formellement contre-indiqués à partir de 24 SA. Enfin, les décongestionnants contenant du paracétamol et un anti-histaminique H1 peuvent être prescrits, en prenant en compte en fin de grossesse le risque de manifestation néonatale lié aux propriétés atropiniques et sédatives de ces derniers.

Décongestionnants par voie nasale

Ils contiennent le plus souvent un vasoconstricteur (oxymétazoline, éphédrine, naphazoline, phényléphrine) parfois associé à un corticoïde (prednisolone) et/ou un antiseptique (chlorure de benzalkonium). Par voie nasale, les vasoconstricteurs sont faiblement résorbés au niveau de la muqueuse nasale et gastro-intestinale après déglutition, mais leurs effets systémiques (vasculaires et cardiaques) sont similaires à la voie orale car ils sont plus puissants que ces derniers. Ils apportent un soulagement rapide mais peuvent entraîner une dépendance (rhinite médicamenteuse) avec congestion de rebond et diminution de la durée d'action. Deux études sur de petits effectifs n'ont pas révélé d'effet malformatif des vasoconstricteurs par voie nasale, en particulier avec l'oxymétazoline [1, 2]. En revanche, d'autres retrouvent, avec l'oxymétazoline, le même risque de gastroschisis qu'avec les vasoconstricteurs par voie orale [6]. Un cas de trouble du rythme a été rapporté chez un nouveau-né de mère consommant de façon chronique de l'oxymétazoline [14]. Si une petite étude chez 12 femmes au 3e trimestre montre que la circulation fœtale n'était pas modifiée après une dose unique d'oxymétazoline par voie nasale [15], il est difficile d'extrapoler ces données pour des administrations multiples en cas de rhinite, celle-ci augmentant probablement le passage systémique. Ainsi, les risques pour la vascularisation placentaire étant probablement les mêmes que lors d'un traitement par vasoconstricteur par voie orale, l'utilisation des vasoconstricteurs par voie nasale est déconseillée pendant la grossesse.

En cas de congestion nasale, les mesures simples telles que l'humidification de la muqueuse nasale avec des solutions de lavage adaptées (sérum physiologique, sprays d'eau thermale ou d'eau de mer) sont à préconiser en premier lieu. Si malgré ces mesures, la patiente est très gênée, le recours à un décongestionnant oral contenant un anti-histaminique H1 non associé à un vasoconstricteur est possible. En dernier recours, un traitement ponctuel par un vasoconstricteur par voie nasale, pour une très courte période (3 jours au plus) est éventuellement possible, après le 1er trimestre et en respectant la posologie journalière. Les spécialités à base d'éphédrine et de phényléphrine sont alors à privilégier. Compte tenu de leurs puissantes propriétés vasoconstrictives, les vasoconstricteurs par voie orale ne doivent pas être utilisés quel que soit le terme de la grossesse. Enfin, il convient de mettre en garde les patientes sur les risques de l'automédication avec ces spécialités, en particulier sur la contre-indication formelle des spécialités contenant un AINS à partir de 24 SA.

Médicaments de la rhinite allergique (tableau 19.1)

Anticholinergiques : ipratropium

Voir chapitre 20 : pneumologie, anti-asthmatiques, bronchodilatateurs anticholinergiques.

Les quelques données disponibles avec l'ipratropium ne sont pas en faveur d'un risque tératogène. S'agissant d'un anticholinergique, l'administration à forte dose en fin de grossesse fait courir le risque de manifestations atropiniques chez le nouveau-né.

Anti-histaminiques H1 non anticholinergiques : azélastine

Chez l'animal, des morts fœtales, des retards de croissance et des malformations du squelette ont été observés pour des doses très élevées d'azélastine. En clinique, il n'existe pas de données. Par mesure de précaution, et même si l'exposition systémique est probablement négligeable par cette voie, il est préférable de ne pas utiliser les spécialités en contenant pendant la grossesse.

Corticoïdes par voie nasale : béclométasone, budésonide, flunisolide, fluticasone, mométasone, tixocortol, triamcinolone

Le budésonide est le corticoïde pour lequel les données chez la femme enceinte sont les plus nombreuses et rassurantes. Avec la fluticasone, la triamcinolone ou le flunisolide, les données sont moins nombreuses mais également rassurantes. En l'absence d'expérience avec le tixocortol, il doit être réservé en seconde intention. Les manifestations néonatales rapportées avec la corticothérapie par voie orale n'ont pas été rapportées avec la voie nasale. En conséquence, les spécialités contenant du budésonide peuvent être prescrites pendant la grossesse, les autres corticoïdes étant utilisés en seconde intention.

Cromones : acide cromoglicique

Les donnés cliniques sont rassurantes (voir chapitre 4 : allergologie, acide cromoglicique), et compte tenu d'un passage systémique très limité, il peut être prescrit ou poursuivi pendant toute la grossesse.

En cas de rhinite allergique, l'utilisation d'acide cromoglycique ou d'un corticoïde par voie nasale est possible (en préférant le budésonide) quel que soit le terme de la grossesse.

Gouttes auriculaires (tableau 19.1)

Ces spécialités contiennent toujours un antibactérien (ofloxacine, oxytétracycline, polymyxine, rifamycine), seul ou associé à un corticoïde (dexaméthasone), un antifongique (nystatine), un sympathomimétique (éphédrine) et/ou un anesthésique local (lidocaïne ou tétracaïne). Peu de données sont disponibles, sauf pour les spécialités contenant un principe actif commercialisé par voie orale. Ceci devrait en principe conduire à les déconseiller, mais en raison de leur absence de passage systémique significatif, des faibles quantités de principe actif délivrées par instillation et d'un usage en principe limité en quantité et en durée, ces spécialités peuvent être utilisées quel que soit le terme de la grossesse.

Compte tenu de leur faible passage systémique, l'utilisation de gouttes auriculaires est envisageable au cours de la grossesse, quel qu'en soit le terme.

Préparations orobuccales (tableau 19.1)

Collutoires

Utilisés dans le traitement local d'appoint des affections de la muqueuse buccale et de l'oropharynx, ces collutoires associent souvent un antibactérien et/ou un corticoïde et/ou un anesthésique local, et quelquefois des terpènes. Ceux contenant de l'alcool devraient être contre-indiqués pendant la grossesse. Pour les autres, il est préférable de ne

pas les utiliser en raison des donnés cliniques trop peu nombreuses et de leur absence d'intérêt thérapeutique.

Enzymes à visée anti-inflammatoire : alpha-amylase

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour, mais les données sont insuffisantes pour conclure. En raison de son absence d'intérêt thérapeutique, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'alpha-amylase pendant la grossesse.

Références

[1] Aselton P, Jick H, Milunsky A, Hunter JR, Stergachis A. First-trimester drug use and congenital disorders. Obstet Gynecol 1985 ; 65 : 451–5.

[2] Jick H, Holmes LB, Hunter JR, Madsen S, Stergachis A. First-trimester drug use and congenital disorders. JAMA 1981 ; 246 : 343–6.

[3] Briggs G, Freeman R, Yaffe S. Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to foetal and neonatal risk. 8th ed. Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins ; 2008.

[4] Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. In : Briggs G, Freeman R, Yaffe S, editors. Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to foetal and neonatal risk. 8th ed. Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins ; 2008.

[5] Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. First trimester maternal medication use in relation to gastroschisis. Teratology 1992 ; 45 : 361–7.

[6] Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, Lam PK, Curry C. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. Teratology 1996 ; 54 : 84–92.

[7] Werler MM. Teratogen update : pseudoephedrine. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2006 ; 76 : 445–52.

[8] Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA. Maternal medication use and risks of gasroscisis and small intestinal atresia. Am J Epidemiol 2002 ; 155 : 26–31.

[9] Werler MM, Sheehan JE, Hayes C, Mitchell AA, Mulliken JB. Vasoactive exposures, vascular events, and hemifacial microsomia. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2004 ; 70 : 389–95.

[10] Werler MM, Bosco JLF, Shapira SK. Maternal vasoactive exposures, amniotic bands, and terminal transverse limb defects. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2009 ; 85 : 52–7.

[11] Källén BAJ, Olausson PO. Use of oral decongestants during pregnancy and delivery outcome. Am J Obstet Gynecol 2006 ; 194 : 480–5.

[12] Smith CV, Rayburn WF, Anderson JC, Duckworth AF, Appel LL. Effect of a single dose of oral pseudoephedrine on uterine and fetal doppler blood flow. Obstet Gynecol 1990 ; 76 : 803–6.

[13] Hernandez RK, Mitchell AA, Werler MM. Decongestant use during pregnancy and its association with preterm delivery. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2010 ; 88 : 715–21.

[14] Baxi LV, Gindoff PR, Pregenzer GJ, Parras MK. Fetal herat rate changes following maternal administration of a nasal decongestionnant. Am J Obstet Gynecol 1985 ; 153 : 799–800.

[15] Rayburn WF, Anderson JC, Smith CV, Appel LL. Uterine and fetal Doppler flow changes from a single dose of a long acting intranasal decongestionnant. Obstet Gynecol 1990 ; 76 : 180–2.

Tableau 19.1. Utilisation des médicaments à visée oto-rhino-laryngologique chez la femme enceinte

	Utilisation possible (données rassurantes ou bénéfice thérapeutique important)		À éviter par prudence (peu de données mais absence d'éléments inquiétants)	Déconseillé (données insuffisantes ou suspicion d'effets nocifs)	Contre-indiqué
	Première intention	Seconde intention			
Décongestionnants					
Voie inhalée			Dérivés terpéniques : – camphre – goménol – huiles essentielles		
Voie orale	Associées au paracétamol : – chlorphéniramine – phéniramine			Associées à : – phényléphrine – pseudo-éphédrine Avant 24 SA : ibuprofène associé à pseudo-éphédrine	Après 24 SA : ibuprofène associé à pseudo-éphédrine
Voie nasale		Après T1 et si ≤ 3 jours : – éphédrine – phényléphrine		Naphazoline Oxymétazoline Tuaminoheptane À T1 : – éphédrine – phényléphrine	
Rhinite allergique					
Anticholinergiques		Ipratropium			
Anti-H1 non anticholinergiques			Azélastine		
Corticoïdes Voie nasale	Budésonide	Béclométasone Flunisolide Fluticasone Mométasone Tixocortol Triamcinolone			
Cromones	Acide cromoglycique				
Divers					
Otite externe		Gouttes auriculaires			
Collutoires		Tixocortol/chlorhexidine	Autres collutoires		
Enzymes à visée anti-inflammatoire			Alpha-amylase		

Pneumologie

Chapitre 20

C. Louvigné, P. Jolliet, A.-P. Jonville-Béra

Antitussifs (tableau 20.1)

Les antitussifs contiennent un ou plusieurs principes actifs de classes pharmacologiques différentes.

Antitussifs opiacés : codéine, codéthyline, dextrométhorphane, noscapine, pholcodine

Pour le dextrométorphane, trois études de cohortes regroupant plus de 500 expositions au cours du 1er trimestre n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de malformation majeure [1–3]. De plus, une étude cas-témoins n'a pas retrouvé d'association particulière entre la prise de ce médicament et différents types de malformations [4]. La codéine est utilisable pendant toute la grossesse (voir chapitre 6 : antalgiques – antipyrétiques, antalgiques opioïdes faibles). En revanche, en l'absence de données spécifiques avec la codéthyline (éthylmorphine, substance toutefois très proche de la codéine), la noscapine ou la pholcodine, il est préférable de les éviter au 1er trimestre.

Aucun effet fœtotoxique n'a été attribué à une utilisation ponctuelle d'un antitussif au cours du 2e ou du 3e trimestre de la grossesse [2]. En cas d'utilisation maternelle d'opiacé à proximité du terme, et notamment en cas d'usage chronique à une posologie supérieure à celle recommandée, il est possible d'observer chez le nouveau-né des signes d'imprégnation ou de sevrage (voir chapitre 6 : antalgiques – antipyrétiques, antalgiques opioïdes faibles).

Anti-histaminiques anticholinergiques : alimémazine, oxomémazine, prométhazine

L'alimémazine (à éviter par prudence) et la prométhazine (utilisable) sont traitées au chapitre 4 : allergologie. L'oxomémazine ne bénéficiant que de son ancienneté, toutefois sans cas de malformation signalé à ce jour, il est plus prudent de l'éviter. Tous ces médicaments étant dérivés des phénothiazines, leur prise en fin de grossesse peut entraîner des effets sédatifs et atropiniques chez le nouveau-né (voir chapitre 4 : allergologie, anti-histaminiques H1 sédatifs et/ou anti-cholinergiques).

Autres antitussifs : drosera hélicidine, lierre grimpant, oxéladine, pentoxyvérine et thym

Aucune donnée n'est disponible avec ces antitussifs. Malgré leur ancienneté et l'absence de signalement de malformation ou de pathologie néonatale après un traitement maternel, il est plus prudent de les déconseiller, sauf peut être l'hélicidine dont la nature et l'utilisation assez répandue sans risque rapporté permettent d'être rassurant.

Les antitussifs ne comportant qu'un seul principe actif sont à utiliser en priorité. En cas de toux non productive, l'utilisation du dextrométorphane est possible pendant la grossesse. Au 3e trimestre, en particulier près du terme, la prise chronique et à forte dose d'un antitussif opiacé peut être à l'origine de signes d'imprégnation et/ou d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. En fin de grossesse, l'utilisation des antitussifs opiacés ou de ceux ayant un effet sédatif ou atropinique doit être la plus courte possible en raison du risque éventuel de retentissement néonatal.

Anti-asthmatiques (tableau 20.1)

Pendant la grossesse, environ un tiers des patientes s'améliore, un tiers s'aggrave, alors que l'asthme reste inchangé pour les autres. Un asthme mal

contrôlé peut favoriser une pré-éclampsie, une prématurité ou un faible poids à la naissance. Chez la femme enceinte, la prise en charge de l'asthme est la même qu'en dehors de la grossesse. De plus, les concentrations plasmatiques après inhalation sont généralement très faibles donc sans risque pour le fœtus et les traitements les plus fréquemment utilisés n'ont pas été associés à un effet tératogène.

Bronchodilatateurs bêta-2 stimulants d'action brève : salbutamol, terbutaline, fénotérol associé à l'ipratropium

Dans une étude cas-témoins récente, l'utilisation de bronchodilatateurs pendant la grossesse a été associée à un risque accru de laparoschisis (OR 2,1 [1,2-3,6]) [5]. De plus, une étude de cohorte portant sur 4558 femmes enceintes indique qu'une exposition aux bronchodilatateurs augmente le risque de malformation cardiaque (OR : 1,4 [1,1-1,7]) [6]. Cependant, ces résultats peuvent aussi être attribués à la pathologie elle-même, les malformations étant plus fréquentes chez les asthmatiques mal équilibrés [7]. Surtout, d'autres études comportant des effectifs importants de femmes traitées par bêta-2 stimulant au 1er trimestre n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque malformatif [8, 9]. Le salbutamol est le bêta-2 stimulant le mieux étudié pendant la grossesse, et une étude ayant colligé plus de 1000 nouveau-nés exposés au cours du 1er trimestre retrouve un taux de malformations similaire à celui attendu [3]. Les données sont moins nombreuses avec la terbutaline, mais une étude sur 150 nouveau-nés exposés au 1er trimestre ne retrouve pas d'augmentation de l'incidence des malformations [3]. Il n'y a pas de données pour le fénotérol, mais il n'est pas tératogène chez l'animal.

Les concentrations obtenues après administration par voie inhalée sont beaucoup plus faibles que celles observées lorsque le salbutamol ou la terbutaline étaient utilisés comme tocolytiques par voie orale ou injectable, et n'entraînent pas de retentissement sur la circulation fœtoplacentaire. Plusieurs études ont montré l'absence de conséquences en termes de prématurité, de RCIU ou d'hypotrophie néonatale lors d'un traitement maternel par agoniste bêta-2 [9, 10]. Néanmoins, lors de l'administration par voie systémique (par exemple salbutamol injectable), des manifestations cardiaques (tachycardie fœtale parallèle à la tachycardie maternelle) et métaboliques (hypoglycémie chez le nouveau-né) peuvent survenir [9, 11].

Bronchodilatateurs bêta-2 stimulants d'action prolongée : formotérol, salmétérol

Même si, en dehors du salmétérol, on dispose de moins de données avec les agonistes bêta-2 à longue durée d'action, il n'y a pas d'arguments faisant suspecter un effet délétère [9, 10].

Bronchodilatateurs anticholinergiques : ipratropium

L'ipratropium n'est pas tératogène chez l'animal. Une seule étude rapporte une exposition au cours du 1er trimestre d'une trentaine de femmes sans augmentation de l'incidence des malformations majeures [3].

Corticoïdes : béclométasone, budésonide, fluticasone

Le budésonide est le corticoïde inhalé pour lequel les données sont les plus nombreuses. Une cohorte de 2000 nouveau-nés de mères traitées par budésonide inhalé en début de grossesse ne montre pas d'augmentation de l'incidence des malformations majeures [12]. Les données avec la béclométasone sont également nombreuses et rassurantes, alors que celles concernant la fluticasone sont plus limitées [3, 13]. La question de l'innocuité de doses élevées de corticoïdes inhalés a parfois été soulevée, mais ces études ne permettent pas d'exclure des facteurs confondants, tels qu'une pathologie maternelle plus sévère [13–15]. Ainsi dans les formes sévères, le bénéfice thérapeutique attendu d'une posologie élevée justifie leur prescription. L'exposition à un corticoïde inhalé aux 2e et 3e trimestres n'est pas associée à une augmentation du taux de RCIU ou de prématurité [11, 16]. Enfin, les corticoïdes par voie orale peuvent également être

utilisés dans le traitement de fond de l'asthme sévère (voir chapitre 7 : anti-inflammatoires, corticoïdes).

Antileucotriènes : montelukast

Le montelukast n'est pas tératogène chez l'animal. Dans le registre mis en place par la firme, sur 170 grossesses exposées au 1er trimestre, huit nouveau-nés étaient porteurs de malformations, dont une malformations des membres [3]. La firme fait également état de cinq cas d'anomalies des membres déclarés rétrospectivement [3]. Cependant dans une étude prospective portant sur 180 femmes traitées au moins au 1er trimestre, le risque malformatif n'était pas augmenté par rapport à celui observé chez celles traitées par un autre anti-asthmatique [17].

Théophylline et dérivés : théophylline

La théophylline est de maniement difficile en raison d'un index thérapeutique étroit. Son utilisation pendant la grossesse n'est pas associée à une augmentation du risque de malformation congénitale ou de complications périnatales [3, 9]. Cependant, en raison de modifications importantes de sa pharmacocinétique pendant la grossesse et d'un index thérapeutique étroit, sa concentration plasmatique doit être régulièrement mesurée afin d'adapter sa posologie chez la femme enceinte, en particulier au 3e trimestre [18]. En cas de traitement maternel jusqu'à l'accouchement, la théophyllinémie du nouveau-né est identique à celle de sa mère, mais avec une plus longue demi-vie d'élimination. Des manifestations néonatales transitoires (tachycardie, vomissements, irritabilité…) ou un syndrome de sevrage (irritabilité, convulsions) sont possibles [19]. Une surveillance systématique du nouveau-né est donc préconisée, ce d'autant qu'il est prématuré.

Anticorps monoclonaux : omalizumab

L'omalizumab est un anticorps monoclonal anti-IgE. Les études animales n'ont pas montré d'effet tératogène et il n'existe pas de données d'exposition chez la femme enceinte.

Le contrôle de l'asthme est essentiel chez la femme enceinte et sa prise en charge reste la même qu'en dehors de la grossesse. Les bronchodilatateurs bêta-2 stimulants d'action brève (salbutamol, terbutaline) et les corticoïdes inhalés (budésonide, béclométasone) doivent être privilégiés. Cependant, la plupart des médicaments les plus souvent utilisés étant probablement dénués d'effet délétère pour le fœtus, il est recommandé de ne pas modifier le traitement d'une femme enceinte bien équilibrée. En cas d'asthme insuffisamment maîtrisé, la poursuite ou l'instauration d'autres anti-asthmatiques est possible, en dehors du montelukast au 1er trimestre et de l'omalizumab pendant toute la grossesse car les données sont insuffisantes.

Mucolytiques (tableau 20.1)

Les mucolytiques ont une efficacité marginale. La N-acétyl-cystéine est également utilisée dans l'intoxication aiguë au paracétamol, situation où le bénéfice maternel est tel, qu'elle peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse.

Mucolytiques utilisés par voie orale ou endotrachéale : acétylcystéine, ambroxol, bromhexine, carbocistéine, erdostéine, guaïfénésine

Les données d'exposition chez la femme enceinte sont inexistantes pour la bromhexine (et son métabolite l'ambroxol), la carbocistéine et l'erdostéine. Plusieurs études ont évalué l'intérêt de l'administration anténatale d'ambroxol en fin de grossesse pour favoriser la maturation pulmonaire fœtale en prévention d'un syndrome de détresse respiratoire néonatal ou pour améliorer les échanges gazeux [20, 21]. Aucune ne mentionne d'effets indésirables attribuables à l'ambroxol chez le nouveau-né. Pour la guaïfénésine,

des études de cohortes colligeant plus de 1500 expositions pendant la grossesse, dont plus de 300 au cours du 1er trimestre, n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque malformatif [2, 3]. Les études animales n'ont pas montré d'effet tératogène de l'acétylcystéine [1], mais l'expérience clinique est très limitée. Les seules données chez la femme enceinte concernent son utilisation par voie IV comme antidote lors d'intoxication au paracétamol, essentiellement au-delà du 1er trimestre, et sont rassurantes [22].

Mucolytique utilisé dans la mucoviscidose : dornase alfa

La dornase alfa est indiquée en cas de mucoviscidose. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène [3]. Malgré l'absence de données cliniques, le risque semble faible car les concentrations systémiques après inhalation sont minimes.

Malgré des données peu nombreuses, les mucolytiques ne semblent pas associés à une augmentation du risque malformatif. Les spécialités à base d'acétylcystéine, de carbocistéine ou de guaïfénésine sont à privilégier au 1er trimestre. En raison du bénéfice attendu, la dornase alfa peut être utilisée chez la femme enceinte quel que soit le terme de la grossesse.

Médicaments de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (tableau 20.1)

L'HTAP est une pathologie rare et grave. Malgré de nouvelles thérapeutiques qui ont amélioré l'espérance de vie, le risque de décompensation chez la femme enceinte reste très élevé à partir du 2e trimestre de la grossesse. Le taux de décès maternel va de 30 à 60 %, en particulier dans le mois suivant l'accouchement [23]. Une grossesse est donc déconseillée en cas d'HTAP. En cas de souhait de grossesse, une prise en charge pluridisciplinaire est impérative dans un centre de référence ou de compétence.

Antagonistes de l'endothéline : ambrisentan, bosentan

Les études animales ont mis en évidence un effet embryotoxique et tératogène (malformations de la tête, de la face et des vaisseaux) avec toutes les molécules de cette classe et à des concentrations plasmatiques proches de celles utilisées en thérapeutique humaine [3]. S'agissant d'une pathologie rare et de médicaments récemment commercialisés, il n'y a, à ce jour, que de rares données sur des grossesses exposées [24]. En raison de la tératogenèse animale, les femmes doivent prendre une contraception efficace pendant le traitement et les 3 mois qui suivent sont arrêt. Ces médicaments sont contre-indiqués au 1er trimestre de la grossesse, sauf dans les rares exceptions où le bénéfice maternel dépasserait les risques fœtaux.

Prostacycline et analogue de la prostacycline

Époprosténol

L'époprosténol n'est pas tératogène chez l'animal [3]. Les données cliniques sont limitées à quelques cas d'exposition au cours de l'organogenèse, sans malformation imputable au traitement maternel [25, 26]. La similitude structurale avec la prostacycline endogène et l'absence d'effet tératogène dans les études animales en font un recours possible. Une dizaine d'expositions à l'époprosténol aux 2e et 3e trimestres a été publiée sans conséquence pour le fœtus [27, 28]. De plus, l'époprosténol a été utilisé en fin de grossesse pour le traitement de l'éclampsie sévère et dans un essai chez 50 femmes, il n'y a pas eu de complications fœtales rapportées au traitement [29].

Iloprost

Les anomalies digitales rapportées uniquement chez le rat seraient liées à ses effets hémodynamiques au niveau fœtoplacentaire et n'évoquent pas un effet tératogène. Il existe quelques grossesses exposées, le plus souvent au-delà du 1er trimestre, sans qu'il soit fait état de conséquences délétères pour le fœtus [30–32]. En raison de sa commodité d'utilisation, l'iloprost reste un médicament intéressant en cas de grossesse.

Tréprostinil

Les données animales sont insuffisantes et les données humaines inexistantes. Il est donc préférable d'avoir recours aux autres médicaments de cette classe.

Inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 : sildénafil

Les études réalisées chez l'animal sont rassurantes mais un seul cas de grossesse exposée après l'organogenèse a été publié [33].

La grossesse est déconseillée chez les femmes atteintes d'HTAP en raison des risques d'aggravation de leur maladie. En cas de grossesse non programmée, une prise en charge pluridisciplinaire dans un centre de référence, avec une surveillance très rapprochée, est impérative. En raison de leur effet tératogène chez l'animal, les antagonistes des récepteurs à l'endothéline sont contre-indiqués en l'absence de contraception efficace et au 1er trimestre de la grossesse. Ils devraient donc, dans la mesure où la prise en charge le permet, être substitués jusqu'à la fin du 1er trimestre. En dehors de l'époprosténol, avec lequel il existe des données rassurantes lors de l'utilisation après le 1er trimestre, peu de données sont disponibles sur l'innocuité des autres traitements. Cependant, leur poursuite pendant la grossesse est possible en raison de la gravité de la pathologie maternelle.

Références

[1] Einarson A, Lyszkiewicz D, Koren G. The safety of dextromethorphan in pregnancy : results of a controlled study. Chest 2001 ; 119 : 466–9.

[2] Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, MA : Publishing Sciences Group ; 1997.

[3] Briggs G, Freeman R, Yaffe S. Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to foetal and neonatal risk. 8th ed. Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins ; 2008.

[4] Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E. Epidemiologic analysis of prenatal exposure to cough medicines containing dextromethorphan : no evidence of human teratogenicity. Teratology 2001 ; 63 : 38–41.

[5] Lin S, Munsie JPW, Herdt-Losavio ML, et al. Maternal asthma medication use and the risk of gastroschisis. Am J Epidemiol 2008 ; 168 : 73–9.

[6] Kallen B, Otterblad Olausson P. Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 3. Congenital malformations in the infants. Eur J Clin Pharmacol 2007 ; 63 : 383–8.

[7] Schatz M, Zeiger RS, Harden K, Hoffman C, Chilingar L, Petitti D. The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. J Allergy Clin Immunol 1997 ; 100 : 301–6.

[8] Schatz M, Zeiger RS, Harden KM, Hoffman CP, Forsythe AB, Chilingar LM, et al. The safety of inhaled β-agonist bronchodilators during pregnancy. J Allergy Clin Immunol 1988 ; 82 : 686–95.

[9] Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W, et al. The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. J Allergy Clin Immunol 2004 ; 113 : 1040–5.

[10] Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, Johnson D, Chambers CD. Asthma medication use in pregnancy and fetal growth. J Allergy Clin Immunol 2005 ; 116 : 503–9.

[11] Kallen B. The safety of asthma medications during pregnancy. Expert Opin Drug Saf 2007 ; 6 : 15–26.

[12] Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. Obstet Gynecol 1999 ; 93 : 392–445.

[13] Blais L, Beauchesne MF, Lemiere C, Elftouh N. High doses of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and congenital malformations. J Allergy Clin Immunol 2009 ; 124 : 1229–34. e4.

[14] Blais L, Beauchesne MF, Rey E, Malo JL, Forget A. Use of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among women with asthma. Thorax 2007 ; 62 : 320–8.

[15] Blais L, Forget A. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women. J Allergy Clin Immunol 2008 ; 121 : 1379–84, 84.e1.

[16] Norjavaara E, de Verdier MG. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2,968 pregnant women exposed to budesonide. J Allergy Clin Immunol 2003 ; 111 : 736–42.

[17] Sarkar M, Koren G, Kalra S, Ying A, Smorlesi C, De Santis M, et al. Montelukast use during pregnancy : a multicentre, prospective, comparative study of infant outcomes. Eur J Clin Pharmacol 2009 ; 65 : 1259–64.

[18] Carter BL, Driscoll CE, Smith GD. Theophylline clearance during pregnancy. Obstet Gynecol 1986 ; 68 : 555–9.

[19] Agarwal HS, Nanavati RN, Bhagwat MS, Kabra NS, Udani RH. Transplancental aminophylline toxicity. Indian Pediatr 1998 ; 35 : 467–70.

[20] Schmalisch G, Wauer RR, Böhme B. Effect of early ambroxol treatment on lung functions in mechanically ventilated preterm newborns who subsequently developed a bronchopulmonary dysplasia (BPD). Respir Med 2000 ; 94 : 378–84.

[21] Wauer RR, Schmalisch G, Böhme B, Arand J, Lehmann D. Randomized double blind trial of Ambroxol for the treatment of respiratory distress syndrome. Eur J Pediatr 1992 ; 151 : 357–63.

[22] McElhatton PR, Sullivan FM, Volans GN. Paracetamol overdose in pregnancy. Analysis of the outcomes of 300 cases referred to the teratology information service. Reprod Toxicol 1997 ; 11 : 85–94.

[23] Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension ? Eur Heart J 2009 ; 30 : 256–65.

[24] Molelekewa V, Akhter P, McKenna P, et al. Eisenmenger's syndrom in a 27 week pregnancy - management with bosentan and sildenafil. Ir Med J 2005 ; 98 : 87–8.

[25] Badalian SS, Silverman RK, Aubry RH, et al. Twin pregnancy in a woman on long term epoprostenol therapy for primary pulmonary hypertension. J Reprod Med 2000 ; 45 : 149–52.

[26] Berdayan D, Hod M, Oron G, et al. Pregnancy outcome in patients with pulmonary arterial hypertension receiving porstacyclin therapy. Obstet Gynecol 2005 ; 106 : 1206–10.

[27] Avdalovic M, Sandrock C, Hoso A. Epoprostenol in pregnancy patients with secondary pulmonary hypertension. Treat Respir Med 2004 ; 3 : 29–34.

[28] Bildirici I, Shumway JB. Intravenous and inhaled epoprostenol for primary pulmonary hypertension during pregnancy and delivery. Obstet Gynecol 2004 ; 103 : 1102–5.

[29] Moodley J, Gouws E. A comparative study of the use of epoprostenol and dihydralazine in severe hypertension in pregnancy. Br J Obstet 1992 ; 99 : 727–30.

[30] Elliot CA, Stewart P, Webster VJ, et al. The use of iloprost in early pregnancy in patients with pulmonary artrial hypertension. Eur Respir J 2005 ; 26 : 168–73.

[31] Wang H, Zhang W, Liu T. Experience of managing pregnant women with Eisenmenger's syndrome : maternal and fetal outcome in 13 cases. J Obstet Gynaecol Res 2011 ; 37 : 64–70.

[32] Kiely DG, Condliffe R, Webster V, Mills GH, Wrench I, Gandhi SV, et al. Improved survival in pregnancy and pulmonary hypertension using a multiprofessional approach. Br J Obstet Gynecol 2010 ; 117 : 565–74.

[33] Lacassie HJ, Germain AM, Valdès G, et al. Management of Eisenmenger syndrome in pregnancy with sildenafil and l-arginine. Obstet Gynecol 2004 ; 103 : 1118–20.

Tableau 20.1. Utilisation des médicaments de pneumologie chez la femme enceinte

	Utilisation possible (données rassurantes ou bénéfice thérapeutique important)		À éviter par prudence (peu de données mais absence d'éléments inquiétants)	Déconseillé (données insuffisantes ou suspicion d'effets nocifs)	Contre-indiqué
	Première intention	Seconde intention			
Antitussifs					
	Dextrométhorphane	Codéine (seule ou associée à la codéthyline) Hélicidine Prométhazine	Alimémazine Noscapine Oxomémazine Pholcodine Piméthixène	Lierre grimpant Oxéladine Pentoxyvérine Thym et drosera	
Anti-asthmatiques					
Bêta-2 stimulants d'action brève	Salbutamol Terbutaline (seconde intention)	Fénotérol (associé à l'ipratropium)			
Bêta-2 stimulants d'action prolongée		Salmétérol Formotérol			
Bronchodilatateurs anticholinergiques		Ipratropium			
Corticoïdes (voie inhalée)	Béclométasone Budénoside	Fluticasone			
Autres anti-asthmatiques		Acide cromoglicique Théophylline	Montelukast	Omalizumab	
Mucolytiques					
		Acétylcystéine Carbocystéine Guaïfénésine À T2 et T3 : – ambroxol – bromhexine – erdostéine Dornase alfa (mucoviscidose)	À T1 : – ambroxol – bromhexine – erdostéine		
Hypertension artérielle pulmonaire					
Prostacycline et analogue de la prostacycline		Époprosténol Iloprost	Tréprostinil		
Antagonistes de l'endothéline		À T2 et T3 : – ambrisentan – bosentan			À T1 : – ambrisentan – bosentan
Inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5		Sildénafil			

Psychiatrie

Chapitre 21

N. Bernard, C. Plazanet, E. Schir, M.-C. Perrault-Pochat, T. Vial

Antidépresseurs (tableau 21.1)

Environ 10 à 15 % des femmes enceintes présentent des manifestations dépressives au cours de leur grossesse, avec un pic de fréquence au cours des 2e et 3e trimestres. De plus, la présence d'une dépression ou celle d'une anxiété pendant la grossesse, ainsi que des antécédents de dépression, sont les facteurs prédictifs les plus importants du risque de dépression du post-partum. Malgré ces données, la survenue d'une grossesse est un déterminant majeur de l'arrêt précoce d'un antidépresseur par ces patientes. Or un tel arrêt (ou une diminution de posologie) a été associé à un risque de rechute 5 fois plus élevé que chez les patientes l'ayant poursuivi, et des idées suicidaires sont possibles en cas d'arrêt brutal du traitement en cours de grossesse [1]. Ces données doivent donc faire considérer avec beaucoup de prudence l'arrêt d'un antidépresseur lors de la découverte d'une grossesse.

La dépression et/ou les comportements associés (alcool, tabac, drogues, moins bon suivi obstétrical…) peuvent augmenter le risque de prématurité, de petits poids de naissance ou de manifestations néonatales [2]. Ainsi, le rôle propre des antidépresseurs sur ces paramètres est difficile à évaluer, les données étant contradictoires, en faveur ou en défaveur d'un effet délétère des antidépresseurs. De même, la majoration du risque de FCS par les antidépresseurs évoquée dans certaines études, indépendamment du médicament utilisé, reste très discutée en raison de l'absence de prise en compte de plusieurs facteurs confondants et de méthodologies parfois discutables [3].

Imipraminiques : amoxapine, amitriptyline, clomipramine, dosulépine, doxépine, imipramine, maprotiline

Tous ces médicaments exercent, à des degrés variables, des effets anticholinergiques, sédatifs et adrénolytiques à l'origine d'une tolérance parfois médiocre, et exposent à des risques sévères en cas de tentative de suicide. Leur utilisation est donc de plus en plus rare.

Au 1er trimestre

Alors qu'une synthèse de la littérature et certaines études récentes n'avaient pas identifié d'augmentation du risque de malformation majeure avec les imipraminiques [4-6], une étude prospective sur plus de 1600 patientes, majoritairement traitées par clomipramine, retrouve une augmentation très modeste du risque de malformation majeure (OR à 1,36), à type d'anomalie septale auriculaire ou ventriculaire [7]. Ce faible risque ne remet pas en cause l'utilisation d'un imipraminique chez une femme enceinte si celle-ci est clairement justifiée par la pathologie maternelle. Dans cette classe, les données les plus nombreuses concernent la clomipramine et l'amitriptyline, alors qu'elles sont plus limitées mais rassurantes pour l'imipramine et la maprotiline, et presque inexistantes pour l'amoxapine, la doxépine, la dosulépine et la trimipramine.

Aux 2e et 3e trimestres

Les données relatives à un risque modéré de prématurité et de petit poids de naissance avec les imipraminiques sont contradictoires [5-7], et l'absence fréquente de prise en compte de facteurs confondants (sévérité de la maladie maternelle…) limite l'interprétation de ces résultats. Dans tous les cas, les différences observées sont modestes.

En période prénatale

Un passage placentaire de plusieurs imipraminiques été démontré, ce qui expose le nouveau-né à des manifestations proches de celles décrites avec les ISRS [5, 6]. Les signes habituels sont neurologiques (hypotonie, hyperexcitabilité, irritabilité, trémulations, parfois convulsions), respiratoires (polypnée, cyanose, détresse respiratoire transitoire) et atropiniques (tachycardie, retard d'évacuation du méconium, ralentissement du transit…). Ces complications, souvent bénignes, régressent spontanément en 3 à 6 jours [8].

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline

Au 1er trimestre

La majorité des études ayant évalué le risque de malformation liée aux ISRS en tant que classe n'a pas identifié d'augmentation du risque global de malformations majeures [9]. Celles ayant retrouvé une association positive mentionnent un excès de risque malformatif modeste, et d'autres facteurs de risque que le traitement sont possibles. Deux grandes cohortes récentes (plus de 17 000 patientes traitées majoritairement par citalopram, fluoxétine, paroxétine ou sertraline au 1er trimestre) confirment ces résultats rassurants [7, 10]. Pour l'escitalopram, isomère actif du citalopram, et la fluvoxamine, les informations sont moins nombreuses (environ 400 grossesses exposées pour chacun de ces médicaments), mais n'indiquent pas d'excès de risque malformatif par rapport aux groupes de comparaison [10–12].

Une incertitude persiste toutefois sur une majoration du risque de malformation cardiaque avec certains ISRS. Ainsi, la paroxétine a été associée à un sur-risque de communication interauriculaire et/ou interventriculaire dans une métanalyse [13] et une cohorte récente [7]. Des associations plus spécifiques (anomalies septales auriculaires, malformations traduisant une obstruction de la voie d'éjection ventriculaire gauche) ont aussi été évoquées [10, 14]. Cependant, ces risques n'ont pas été confirmés par d'autres études [15, 16] ou par une seconde méta-analyse [17]. En considérant l'ensemble des malformations cardiaques, l'augmentation de risque est faible (de l'ordre 30 à 60 %), et les anomalies constatées pour la plupart bénignes. Une utilisation préférentielle de la paroxétine en cas de manifestations anxieuses ou de troubles paniques et/ou un recours plus fréquent à une surveillance échographique pré- et post-natale en cas de dépression traitée pourraient expliquer ces résultats [18], et une relation avec une posologie de paroxétine > 25 mg/j a aussi été suggérée [19]. De même, la fluoxétine a été associée à un excès de risque de malformation cardiaque, notamment de communication interventriculaire [10, 20]. Une seule étude retrouve un tel excès de risque avec le citalopram et la sertraline [21], alors que les données sont par ailleurs très nombreuses et rassurantes avec ces deux derniers médicaments [7, 10]. Enfin, un risque majoré de malformation cardiaque a été discuté en cas d'association d'un ISRS à une benzodiazépine [22].

Aux 2e et 3e trimestres

Le rôle d'un traitement prolongé par un ISRS sur le risque de prématurité et de petit poids de naissance est controversé [9]. Après ajustement sur la sévérité de la dépression, deux études ont souligné que les ISRS en tant que tels étaient associés à une majoration du risque de prématurité et/ou de petit poids de naissance [23, 24], alors qu'une autre n'indique pas de différence sur ces critères selon que la dépression était ou non traitée [25]. Elle note toutefois un excès de risque dans ces deux groupes par rapport à un groupe témoin, ce qui suggère un rôle important de la dépression.

La majoration du risque d'hypertension artérielle pulmonaire chez des nouveau-nés exposés en fin de grossesse identifiée dans deux études [7, 26], n'a pas été retrouvée par d'autres, et une étude cas-témoins indique que ce sur-risque est plus probablement lié à la réalisation d'une césarienne

avant le début de travail qu'à l'utilisation d'un ISRS en fin de grossesse [27], biais important en raison d'un taux de césarienne plus élevé chez les femmes traitées par antidépresseur [7].

En période prénatale

Les ISRS traversent le placenta de façon substantielle, ce qui explique sans doute les signes de mauvaise adaptation néonatale en cas de traitement maternel en fin de grossesse [28]. Les signes comportent un score d'Apgar un peu diminué, une irritabilité, une hyperexcitabilité, une hypertonie, des tremblements ou trémulations, des cris anormaux, des troubles digestifs et de l'alimentation, des troubles du sommeil. Une détresse respiratoire transitoire, une hypoglycémie et des convulsions sont parfois signalées [29]. Ces nouveau-nés nécessitent plus fréquemment une prise en charge spécifique dans un service de néonatalogie. Les signes apparaissent pendant les deux premiers jours, la distinction entre signes d'imprégnation sérotoninergique et syndrome de sevrage étant difficile. Les manifestations régressent spontanément vers le 5e jour dans la majorité des cas, des durées plus prolongées étant possibles. Leur incidence est d'environ 30 % [30] et la paroxétine serait plus volontiers impliquée, en particulier en cas de posologie élevée ou de prématurité [30–32]. Ces manifestations sont la plupart du temps bénignes et ne remettent pas en cause la poursuite d'un traitement jusqu'à l'accouchement s'il est nécessaire. En effet, si l'on prend en compte la sévérité de la maladie maternelle, l'arrêt de l'antidépresseur 15 jours avant l'accouchement ne permet pas de les prévenir [32].

Des cas isolés d'hémorragie cérébrale néonatale ont été rapportés, mais aucune altération des fonctions plaquettaires n'a été identifiée chez des nouveau-nés à terme exposés en fin de grossesse [33]. Enfin, un allongement rapidement réversible et sans conséquence clinique de l'intervalle QTc (> 460 ms chez 10 % des nouveau-nés évalués) est possible [34].

Risques à long terme

Les petites études ayant évalué les conséquences d'une exposition *in utero* à un ISRS ou un imipraminique sur le développement intellectuel et neurocomportemental à distance de la naissance, souvent avant l'âge de 30 mois, n'ont pour la plupart pas montré de retentissement négatif [35]. Une étude ayant évalué des enfants âgés de 2 à 6 ans mentionne cependant des troubles du comportement social plus fréquents chez les nouveau-nés qui avaient présenté un syndrome de sevrage après la naissance en comparaison à ceux qui n'en avaient pas eu [36].

Inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline : duloxétine, milnacipran, venlafaxine

Les nombreuses données avec la venlafaxine (plus de 1000 grossesses) ne mentionnent pas d'augmentation du risque de malformation majeure [7, 22, 37]. Elles sont quasi inexistantes pour le milnacipran, mais sans élément inquiétant à ce jour, et pour la duloxétine, tératogène chez l'animal (anomalies cardiaques et squelettiques). En cas de traitement en fin de grossesse, ces antidépresseurs exposent aux mêmes risques néonatals que les ISRS.

Une élévation de la pression artérielle maternelle est possible en raison de leur effet noradrénergique.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase : moclobémide, iproniazide

Les données cliniques sont inexistantes pour le moclobémide, qui est déconseillé, et l'iproniazide, qui est contre-indiqué au cours de la grossesse. L'iproniazide expose en effet à des interactions conduisant à des poussées hypertensives, et son arrêt est nécessaire 15 jours avant une anesthésie.

Autres antidépresseurs : agomélatine, miansérine, mirtazapine, tianeptine

Parmi ces quatre médicaments, non tératogènes chez l'animal, seules la miansérine et la mirtazapine bénéficient d'une expérience clinique rassurante qui ne repose toutefois respectivement que sur environ 150 et 400 suivis de grossesse [11, 38, 39]. En fin de grossesse, le risque néonatal est probablement proche de celui décrit avec les autres antidépresseurs avec, notamment, pour la mirtazapine un cas évocateur d'un syndrome de sevrage survenu entre

J2 et J4 [40], et, plus inhabituellement, une hypothermie modérée au 3e jour de vie [41].

Millepertuis

Le millepertuis *(hypericum perforatum)* exerce des effets de type sérotoninergique. C'est un inducteur enzymatique qui expose à des interactions médicamenteuses variées, notamment un risque d'inefficacité de la contraception orale. Les données animales sont rassurantes. L'expérience clinique ne repose que sur une seule étude chez 54 femmes enceintes qui ne montre pas d'excès de risque de malformation ou de prématurité [42].

Pendant la grossesse, la dépression doit être considérée avec beaucoup d'attention et le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est important. En raison du risque de rechute, un traitement efficace ne doit jamais être arrêté brutalement lors du diagnostic de grossesse.

En cas de désir de grossesse ou au cours du 1er trimestre, si le recours à un traitement est jugé nécessaire, les médicaments à envisager en première intention sont, parmi les ISRS, le citalopram ou la sertraline, ce dernier autorisant l'allaitement, ou, parmi les imipraminiques, l'amitriptyline ou la clomipramine. La découverte d'une grossesse chez une patiente traitée par un autre antidépresseur ne justifie pas l'arrêt de celui-ci (sauf l'iproniazide), surtout si la patiente a été antérieurement difficile à équilibrer. Une substitution peut s'envisager sereinement en cours de grossesse dans la perspective d'un allaitement, la sertraline et la paroxétine étant alors les plus sûres dans ce contexte. En cas de traitement par paroxétine ou fluoxétine au moment de l'organogenèse cardiaque (5 à 9 SA), le risque malformatif étant faible, il n'impose pas l'arrêt d'un traitement efficace, mais un simple contrôle échographique. La médiatisation des risques attribués à la paroxétine et une éventuelle inquiétude de la patiente peuvent cependant justifier sa substitution si la grossesse a été découverte avant la 6e SA.

L'arrêt d'un antidépresseur à l'approche du terme peut majorer le risque maternel en postpartum et ne permet pas de prévenir les manifestations néonatales qui sont le plus souvent bénignes et rapidement régressives. L'équipe pédiatrique doit être informée de ce traitement maternel afin de prendre en charge le nouveau-né de façon adaptée.

Anxiolytiques

(tableau 21.1)

Benzodiazépines : alprazolam, bromazépam, clobazam, clorazépate, clotiazépam, diazépam, loflazépate, lorazépam, nordazépam, oxazépam, prazépam

Les benzodiazépines, très liposolubles, traversent facilement le placenta, avec un passage démontré dès la 6e semaine de grossesse [43].

Au 1er trimestre

Le risque tératogène des benzodiazépines avait été initialement évoqué dans les années 1970, mais une méta-analyse sur 23 études a permis de conclure à l'absence d'augmentation du risque global de malformation majeure [44]. Ceci a été confirmé récemment après inclusion de deux grandes cohortes, portant ainsi à plus de 4000 le nombre de patientes exposées au 1er trimestre [45]. L'association discutée entre benzodiazépine et risque de malformation cardiovasculaire ou du système nerveux central n'a pas non plus été confirmée [44–46]. Seule une augmentation marginale du risque de fente orofaciale ne peut être formellement exclue à ce jour [44], mais elle n'a pas été confirmée par des études récentes [47, 48]. Ainsi, le risque d'observer une fente orofaciale chez un nouveau-né après traitement maternel serait au pire de l'ordre de 2/1000 contre un risque de 1/1000 en l'absence d'exposition.

À ce stade de la grossesse, il faut privilégier l'alprazolam, le chlordiazépoxide, le diazépam, le lorazépam et l'oxazépam, en raison de données rassurantes et nombreuses.

Aux 2e et 3e trimestres

Un traitement prolongé par benzodiazépines a été associé à une augmentation du risque de prématurité et de petit poids de naissance [48, 49], mais d'autres facteurs de risque (âge, parité, tabac…) sont à considérer. Une diminution des mouvements actifs du fœtus et de la variabilité cardiaque fœtale est possible en cas de posologie élevée à cette période [50].

En période prénatale

Un traitement par benzodiazépine poursuivi jusqu'à l'accouchement expose le nouveau-né à un risque d'imprégnation et/ou de syndrome de sevrage [51]. Le risque d'accumulation néonatale est lié à la demi-vie de la benzodiazépine, à l'existence de métabolites actifs, à la posologie et, pour le sevrage, à la durée du traitement.

Les signes d'imprégnation (*floppy infant syndrome)* comportent une hypotonie axiale, une diminution de la réactivité, des troubles de la succion avec une mauvaise courbe pondérale, des troubles de la thermorégulation, une hypoventilation et, dans les cas les plus sévères, une dépression respiratoire voire une apnée nécessitant une ventilation assistée. Le flumazénil a été utilisé avec succès dans quelques cas d'apnée persistante [52]. Ce tableau peut aussi s'observer en cas d'administration ponctuelle avant l'accouchement, et son intensité est d'autant plus marquée que la posologie est élevée ou que le nouveau-né est prématuré [53]. La durée des signes dépend de la demi-vie de la benzodiazépine et de l'immaturité du nouveau-né. De l'ordre d'une semaine pour l'oxazépam et l'alprazolam, elle peut aller jusqu'à 3 semaines ou plus pour des benzodiazépines d'élimination lente (clobazam, clonazépam, diazépam, clorazépate, prazépam). Le syndrome de sevrage peut faire suite aux signes d'imprégnation ou survenir indépendamment, après un intervalle libre de l'ordre de 5 à 7 jours pour les benzodiazépines à demi-vie courte et de 10 à 15 jours pour les benzodiazépines à demi-vie longue [51, 53]. Il peut associer hypertonie, hyperréflexivité, irritabilité, hyperexcitabilité, agitation, hypersensibilité aux stimulations sensorielles, troubles du sommeil, cris persistants, tremblements, diarrhée, vomissement, voire crises convulsives, bradycardie et cyanose. Ces manifestations s'observent aussi bien lors d'un traitement maternel chronique que lors de l'utilisation de fortes posologies sur une brève période en fin de grossesse. La durée est variable, parfois de plusieurs semaines, mais une récupération sans séquelles est habituelle. La prise en charge du nourrisson est en générale symptomatique, reposant sur le nursing. La fréquence de ces manifestations est difficile à déterminer, mais elles sont favorisées par l'association à un autre psychotrope. Une étude indique une incidence allant jusqu'à 50 %, les signes d'imprégnation étant alors plus fréquents que les signes de sevrage. Le risque serait moins important avec l'oxazépam [51, 54].

Risques à long terme

Les rares études ayant évalué cet aspect donnent des résultats souvent discordants [55]. La plus importante n'a pas retrouvé d'anomalie des scores de développement moteur et mental à l'âge de 8 mois (501 enfants évalués) ou du quotient intellectuel à l'âge de 4 ans (435 évalués) chez des enfants exposés *in utero* aux benzodiazépines [56].

En cas de prise d'une benzodiazépine en début de grossesse, il convient d'être rassurant et de réévaluer le bénéfice attendu afin d'éviter un traitement prolongé. Si une benzodiazépine est nécessaire au 1er trimestre, le choix s'oriente vers l'alprazolam, le chlordiazépoxide, le diazépam, le lorazépam ou l'oxazépam, avec un traitement le plus court possible. En fin de grossesse, il faut préférer l'oxazépam et, éventuellement, l'alprazolam ou le lorazépam afin de limiter le risque d'effets indésirables chez le nouveau-né. Si la poursuite d'un traitement par bromazépam ou clobazam reste possible, la longue demi-vie du clorazépate, du diazépam, du nordazépam et du prazépam justifie de les substituer suffisamment longtemps avant l'accouchement, de préférence par l'oxazépam, ou au moins de diminuer leur posologie si la substitution ne peut être envisagée. Par prudence, et en raison de l'absence de données cliniques suffisantes, il est préférable d'éviter les autres molécules. Enfin, en cas d'anxiété associée à des manifestations dépressives, le recours à un antidépresseur est préférable.

Buspirone

Les données cliniques sont insuffisantes car elles ne reposent que sur une soixantaine de suivis de grossesses exposées au cours du 1er trimestre, sans toutefois évoquer de risque malformatif [57].

En pratique, il est licite de rassurer une patiente exposée à la buspirone en début de grossesse. S'il est nécessaire de poursuivre un traitement, un autre anxiolytique doit être préféré.

Hydroxyzine (Atarax®)

Voir chapitre 4 : allergologie, anti-histaminiques H1 sédatifs et/ou anti-cholinergiques.

Ce médicament est utilisable pendant toute la grossesse pour le traitement des manifestations mineures de l'anxiété, en rappelant toutefois la possibilité d'une sédation et d'effets atropiniques chez le nouveau-né en cas de traitement à proximité de l'accouchement, ou de syndrome de sevrage néonatal en cas de traitement chronique jusqu'en fin de grossesse.

Méprobamate

Le méprobamate exposant à des risques sévères en cas de surdosage, son AMM a été retirée. On peut seulement rappeler qu'une étude n'a pas retrouvé d'anomalie des scores de développement moteur et mental à l'âge de 8 mois (851 enfants évalués) ou du quotien intellectuel à l'âge de 4 ans (694 évalués) chez des enfants exposés *in utero* [56].

Autres anxiolytiques : captodiame, prégabaline, étifoxine

Aucune donnée n'est disponible pour le captodiame ou l'étifoxine, ce dernier n'étant pas tératogène chez l'animal. Pour la prégabaline, les données cliniques sont insuffisantes pour évaluer le risque (voir chapitre 17 : neurologie, anti-épileptiques).

Par mesure de prudence, il convient d'éviter ces médicaments pendant la grossesse. En cas de nécessité, le choix doit se porter sur d'autres anxiolytiques.

Hypnotiques (tableau 21.1)

Anti-histaminiques H1 seuls ou en association : alimémazine, doxylamine, prométhazine

Dans les insomnies occasionnelles ou transitoires, la préférence doit aller à la doxylamine, très largement évaluée (voir chapitre 12 : gastroentérologie, antiémétiques, anti-histaminiques H1), puis à la prométhazine, et en évitant par prudence l'alimémazine en raison de données insuffisantes (voir chapitre 4 : allergologie, anti-histaminiques H1 sédatifs et/ou anti-cholinergiques). En cas de prise à proximité de l'accouchement, il faut tenir compte de leurs propriétés sédatives et anticholinergiques (tachycardie, troubles neurologiques ou digestifs).

Benzodiazépines : estazolam, flunitrazépam, loprazolam, lormétazépam, nitrazépam, témazépam

Seul le témazépam bénéficie d'une expérience rassurante, sans augmentation du risque global de malformation majeure parmi 146 nouveau-nés exposés au 1er trimestre, mais en notant toutefois la présence de deux cas de fente faciale [57]. Pour les autres médicaments, le risque tératogène est probablement le même que celui-de l'ensemble des benzodiazépines, et celui d'imprégnation ou de syndrome de sevrage en cas de traitement en fin de grossesse est naturellement identique (voir chapitre 21 : psychiatrie, anxiolytiques).

Zolpidem, zopiclone

Le zolpidem et la zopiclone partagent les mêmes propriétés pharmacologiques que les benzodiazépines, avec un passage placentaire démontré pour le zolpidem. Deux études prospectives portant sur environ 800 grossesses exposées au 1er trimestre pour chacune de ces molécules n'ont pas retrouvé d'augmentation du risque de malformation [58, 59]. Comme avec les benzodiazépines, ces médicaments ont été associés à une augmentation du risque de prématurité et de petit poids de naissance [48, 60], mais le rôle de facteurs

confondants est sans doute important. Enfin, le risque en cas de traitement en fin de grossesse doit être considéré comme identique à celui décrit avec les benzodiazépines.

Mélatonine

La mélatonine, en principe réservée aux troubles du sommeil du sujet de plus de 55 ans, est utilisée dans le syndrome du décalage horaire. Elle joue un rôle important dans plusieurs fonctions physiologiques, dont les fonctions de reproduction, et une diminution de ses taux plasmatiques serait impliquée dans les phénomènes abortifs et la prééclampsie [61]. Son passage placentaire a été montré et elle interviendrait sur le rythme circadien et le développement fœtal [62]. Les études animales ont aussi montré une altération des fonctions de reproduction ainsi qu'un effet sur la maturation sexuelle et les taux des hormones sexuelles [63]. En revanche, il n'a pas été observé d'effet tératogène [64]. En théorie, son utilisation en fin de grossesse pourrait être responsable d'une altération du développement du rythme circadien du nouveau-né. En l'absence de données cliniques et en raison des incertitudes en cas de traitement prolongé, son utilisation est à éviter chez la femme enceinte.

En cas d'insomnie, la doxylamine est le médicament de choix, avec toutefois un risque de sédation ou d'effet atropinique pour le nouveau-né en cas de prises en fin de grossesse. En cas d'inefficacité ou d'intolérance, la zopiclone et le zolpidem sont utilisables quel que soit le terme, mais pour un traitement de courte durée et en prenant en compte le risque d'imprégnation et de sevrage néonatal en cas de traitement à proximité de l'accouchement.

Neuroleptiques (ou antipsychotiques) (tableau 21.1)

La survenue d'une grossesse non planifiée et non désirée est plus fréquente chez les patientes ayant des troubles psychiatriques sévères et persistants. Ceux-ci peuvent s'aggraver au cours de la grossesse avec un risque important de rechute en cas de diminution ou d'arrêt du traitement. Ces grossesses sont plus à risque en raison d'un suivi médical souvent moins régulier et des conduites associées (troubles de l'alimentation, tabac, alcool…). Ainsi, indépendamment du traitement par antipsychotique, les pathologies psychiatriques sévères, et particulièrement la schizophrénie, sont associées à une plus grande fréquence de FCS, de complications obstétricales, de prématurité, de faible poids de naissance, de malformation et de mort subite du nourrisson [65]. Le maintien d'un traitement efficace est donc prioritaire chez ces patientes afin d'éviter le risque de rechute en cours de grossesse et de limiter celui de psychose du post-partum.

Antipsychotiques de première génération

Du point de vue clinique, on peut distinguer ceux qui exercent un effet sédatif prédominant (lévomépromazine, chlorpromazine, cyamémazine) avec des effets végétatifs importants (hypotension, tachycardie), ceux qui ont un effet désinhibiteur à petites doses (amisulpiride, sulpiride ou pipotiazine) avec des effets indésirables extrapyramidaux et végétatifs moins fréquents, et ceux qui ont un effet antiproductif et antidélirant (halopéridol, fluphénazine), avec des effets indésirables extrapyramidaux prédominants.

Benzamides : amisulpride, sulpiride, tiapride

À défaut de données cliniques disponibles avec l'amisulpride et le tiapride, on peut rappeller leur absence d'effet tératogène chez l'animal. Pour le sulpiride, d'anciennes études rapportant l'utilisation de faibles doses chez un petit nombre de patientes traitées au 1er trimestre pour des vomissements gravidiques ne mentionnent pas d'augmentation du risque de malformation [66]. Si la poursuite d'un tel traitement s'avère nécessaire pendant toute la grossesse, des manifestations neurologiques néonatales proches de celles décrites avec les phénothiazines sont possibles, avec un risque digestif ou cardiaque toutefois limité en raison des effets atropiniques modérés (voir chapitre 21 : psychiatrie, neuroleptiques de première génération, phénothiazine).

Butyrophénones : dropéridol, halopéridol, penfluridol, pipampérone

L'essentiel des informations concerne l'halopéridol pour lequel l'incidence des malformations est comparable à celui attendu dans la population générale en regroupant l'ensemble des études disponibles, soit un peu plus de 400 grossesses exposées au 1er trimestre, mais souvent à faible dose, dans le cadre de vomissements gravidiques [67]. Une étude plus récente chez 215 patientes traitées pour des indications psychiatriques par halopéridol à plus fortes doses, ou plus rarement par penfluridol, confirme ces résultats rassurants [68]. L'hypothèse d'un risque spécifique de malformation des membres avec l'halopéridol, soulevé dans des observations anciennes, n'a jamais été confirmée. En fin de grossesse, l'halopéridol expose le nouveau-né à des troubles neurologiques à type d'hypertonie, de syndrome extrapyramidal ou de mouvements tonico-cloniques, avec des symptômes parfois prolongés après la naissance [67].

L'expérience avec le dropéridol, réservé aux situations aiguës, est limitée à une centaine de patientes traitées au 1er trimestre pour vomissements gravidiques, sans argument pour un risque tératogène [57]. Il a aussi été utilisé sans inconvénient notable pour le nouveau-né au cours du travail ou lors d'une césarienne. En situation d'urgence, son utilisation ponctuelle peut être envisagée en surveillant le risque d'hypotension et de troubles du rythme.

Phénothiazines : chlorpromazine, cyamémazine, fluphénazine, lévomépromazine, pipotiazine, propériciazine

Au 1er trimestre

Peu d'études ont spécifiquement examiné les effets de ces médicaments anciens aux doses utilisées dans les indications psychiatriques. Une synthèse colligeant 2591 grossesses exposées à une phénothiazine, surtout pour des vomissements gravidiques et avec des traitements courts, retrouve une augmentation minime (20 %) du risque de malformation majeure, résultats liés à une seule étude de méthodologie discutable [4]. À l'opposé, la principale étude (1309 patientes dont 403 traitées par de fortes doses) indique un risque équivalent à celui observé dans la population générale, et ce quel que soit le niveau d'exposition [69]. Une étude plus récente ne montre pas non plus d'excès apparent du taux de malformations majeures chez 201 nouveau-nés de mères traitées par une phénothiazine en début de grossesse [70]. Enfin, l'absence d'identification d'un tableau malformatif homogène dans ces différentes études plaide contre un effet tératogène spécifique de ces neuroleptiques.

La chlorpromazine est la phénothiazine la mieux étudiée, alors que les données sont beaucoup moins nombreuses mais toutefois rassurantes pour la fluphénazine et la lévomépromazine. En revanche, elles sont inexistantes pour la cyamémazine, la pipotiazine et la propériciazine, qui ne sont pas tératogènes chez l'animal. Les données globalement rassurantes pour cette famille rendent cependant possibles la poursuite ou le recours à ces derniers médicaments en cas d'échec des autres phénothiazines si un médicament de cette classe est jugé nécessaire ou chez une patiente préalablement bien équilibrée.

En période prénatale

La poursuite d'une phénothiazine en fin de grossesse, notamment à posologie élevée, expose le nouveau-né à des manifestations extrapyramidales (hypertonie, tremblements, mouvements anormaux), atropiniques (tachycardie, retard d'évacuation du méconium, distension abdominale) et respiratoires (détresse respiratoire) [67]. Les signes neurologiques sont habituellement transitoires, mais une durée prolongée est possible dans de rares cas. Les complications digestives sévères (syndrome du petit côlon gauche, entérocolite nécrosante) sont exceptionnelles et favorisées par l'association à un anticholinergique qu'il est recommandé d'interrompre avant l'accouchement [71]. Au moins une observation évocatrice d'un syndrome de sevrage néonatal a été publiée [72].

Risques à long terme

Une seule étude n'indique pas de perturbation significative du quotient intellectuel chez des enfants âgés de 4 ans et exposés *in utero* de façon prolongée à une phénothiazine [69].

Thioxanthène : flupentixol, zuclopenthixol

Ces deux médicaments ne sont pas tératogènes chez l'animal. Une étude mentionne 13 cas de malformations sur 176 nouveau-nés de mères traitées par l'un de ces médicaments en début de grossesse [70], mais à l'exception de quatre cas d'hypospadias, aucun tableau malformatif spécifique n'a été identifié. On peut aussi noter la présence de cinq cas de diabète gestationnel parmi ces grossesses. Ces neuroleptiques étant proches des phénothiazines, ils exposent le nouveau-né à des risques identiques en cas de traitement jusqu'à l'accouchement (voir ci-dessus).

Pimozide

Aucune donnée clinique n'est disponible pour ce médicament, non tératogène chez l'animal. Sa structure proche des butyrophénones fait présager des manifestations néonatales superposables à celles décrites avec l'halopéridol (voir ci-dessus, butyrophénones).

Antipsychotiques de deuxième génération

En raison de leur réputation de bonne tolérance, et notamment d'un moindre risque de troubles extrapyramidaux et végétatifs (en principe absent avec l'aripiprazole, la clozapine et la quétiapine), ces antipsychotiques sont actuellement préférés. La clozapine et l'olanzapine exposent cependant à des complications métaboliques (prise de poids, résistance à l'insuline, hyperlipidémie) à prendre en compte lors de la prise en charge obstétricale.

Le passage placentaire est important pour l'aripiprazole, la clozapine et l'olanzapine, modéré pour la rispéridone, et faible pour la quétiapine [73, 74].

Aripiprazole

Chez l'animal, de fortes doses d'aripiprazole ont été associées à une toxicité embryofœtale (retard d'ossification, anomalies squelettiques, hernies diaphragmatiques). En l'absence de données cliniques, cet antipsychotique devrait être réservé, chez la femme en âge de procréer, aux situations pour lesquelles les autres alternatives ne peuvent être envisagées. Si une grossesse a débuté pendant ce traitement, il n'est cependant pas nécessaire de l'interrompre s'il existe un risque de déséquilibre de la pathologie maternelle. En revanche, il convient de réaliser une échographie soigneuse et orientée sur le diaphragme.

Clozapine

Sa toxicité hématologique la fait réserver aux schizophrénies résistantes aux autres antipsychotiques ou en présence d'effets indésirables sévères avec ces médicaments.

La clozapine n'est pas tératogène chez l'animal. Les données cliniques ne reposent que sur le suivi prospectif d'environ 60 grossesses après exposition au 1er trimestre [70, 75, 76]. Les quatre cas de malformations identifiés dans ces études sont hétérogènes, et les données de la firme n'indiquent pas non plus de profil malformatif spécifique parmi les cas notifiés rétrospectivement [77]. Au-delà du 1er trimestre, des complications métaboliques maternelles, en particulier un diabète gestationnel, sont possibles et des cas de macrosomie sont rapportés [67, 78]. De plus, un risque de neutropénie néonatale ne peut être exclu. Ceci justifie une surveillance de la glycémie et un contrôle de la numération formule du nouveau-né. En raison de ses propriétés pharmacologiques, une sédation ou une somnolence néonatales sont à craindre.

Loxapine

Aucune donnée clinique n'a été publiée pour cet antipsychotique non tératogène chez l'animal. Si le traitement est poursuivi en fin de grossesse, son profil d'effets indésirables peut faire craindre des effets sédatifs, atropiniques et extrapyramidaux chez le nouveau-né.

Olanzapine

L'olanzapine n'est pas tératogène chez l'animal. Les études prospectives (environ 260 grossesses exposées au 1er trimestre) n'indiquent pas de majoration du risque de malformation majeure [70, 75, 76, 79, 80], et un suivi prospectif de 144 grossesses réalisé par la firme ne montrerait

pas non plus d'excès apparent de risque [77]. Enfin, l'analyse des quelques cas rétrospectifs de malformation ne permet pas d'identifier d'organe cible pouvant faire évoquer un effet tératogène [67]. La poursuite de l'olanzapine chez une femme enceinte nécessite une surveillance étroite du poids maternel et du risque de diabète gestationnel et deux études suggèrent un excès de macrosomie et/ou un poids de naissance supérieur par rapport à des nouveau-nés de mères traitées par un neuroleptique de première génération ou non exposées, et ce même en l'absence de diabète gestationnel [78, 81]. Ces dernières données restent à confirmer, car une autre étude a retrouvé un effet inverse sur le poids des nouveau-nés [73]. Le passage placentaire important de l'olanzapine pourrait enfin contribuer à expliquer certaines manifestations néonatales respiratoires, cardiaques ou à type d'hypotonie [73], mais un autre traitement psychotrope était souvent associé dans ces cas.

Quétiapine

La quétiapine n'est pas tératogène chez l'animal et les données cliniques ne reposent que sur une cinquantaine de grossesses exposées au 1er trimestre, sans cas de malformation [70, 75]. Les données de la firme n'identifient pas, parmi les cas d'anomalies notifiées, de tableau malformatif spécifique [77]. Enfin, le faible nombre de patientes traitées jusqu'à l'accouchement ne permet pas d'évaluer correctement le risque d'effet indésirable chez le nouveau-né, mais les rares données disponibles sont rassurantes [67, 75].

Rispéridone

Ce médicament n'est pas tératogène chez l'animal. Un peu plus de 300 grossesses ont fait l'objet d'un suivi dans des études prospectives sans qu'il soit retrouvé d'augmentation du risque de malformation ou d'organe cible particulier [70, 75, 76, 80, 82, 83]. Quelques cas de somnolence, de problèmes alimentaires, de troubles respiratoires ou de symptômes retardés pouvant évoquer un syndrome de sevrage ont été rapportés [82], mais l'association fréquente à un autre psychotrope rend difficile leur évaluation.

Le maintien de l'équilibre psychique maternel est essentiel chez toute femme suivie pour des troubles psychiatriques sévères afin de limiter le risque de décompensation.

En cas de projet de grossesse ou d'un premier épisode psychotique en cours de grossesse, la chlorpromazine et l'halopéridol sont à préférer. S'ils sont mal tolérés ou inefficaces, le recours à l'olanzapine ou à la rispéridone est envisageable. Cependant, si une patiente est équilibrée avec d'autres neuroleptiques et s'il est estimé que le risque de décompensation est important en cas de substitution, il est préférable de poursuivre ce traitement, y compris après la découverte de la grossesse, car celle-ci n'est pas le meilleur moment pour tester des alternatives. Certaines molécules devraient cependant être évitées chez une femme en âge de procréer ou au cours du 1er trimestre en raison de l'absence de données cliniques et/ou expérimentales suffisantes (amisulpride, loxapine, pipampérone, penfluridol, pimozide et tiapride) ou d'un effet tératogène suspecté chez l'animal (aripiprazole), ce dernier justifiant la réalisation d'une échographie morphologique soigneuse orientée sur le diaphragme.

Pour la clozapine et l'olanzapine, une surveillance du poids et de la glycémie maternelle sont à prévoir. En raison du risque de manifestations néonatales, surtout si plusieurs psychotropes sont associés, il convient de prévoir une surveillance clinique de l'enfant. Ces risques ne doivent toutefois pas conduire à interrompre le traitement en prévision de l'accouchement en raison du risque majeur de décompensation en post-partum, et il paraît préférable de le poursuivre à la même posologie afin d'éviter d'avoir à traiter en urgence et à fortes doses un épisode psychotique en fin de grossesse. En revanche, l'association à un anticholinergique doit être évitée afin de diminuer le risque de complications digestives pour le nouveau-né.

Normothymiques (tableau 21.1)

La fréquence de la maladie bipolaire dans la population générale est de l'ordre de 1 % avec un âge moyen d'apparition de 21 ans. Chez ces

patientes, la poursuite d'un traitement prophylactique en cas de projet de grossesse ou après son diagnostic est à réévaluer en fonction de la fréquence des récidives et des antécédents familiaux, tout en sachant que le risque de décompensation thymique est élevé en cas d'arrêt du traitement, particulièrement au cours du 1er trimestre et à l'approche du terme, ou en présence de facteurs de risques (ancienneté de la maladie, jeune âge au diagnostic, cycles rapides). Les médicaments indiqués sont des anti-épileptiques, le lithium, l'aripiprazole et l'olanzapine.

Anti-épileptiques : carbamazépine, divalproate de sodium, valpromide, lamotrigine

Voir chapitre 17 : neurologie, anti-épileptiques.

L'acide valproïque et ses dérivés exposant à des effets tératogènes importants et à un risque de troubles du développement neurocomportemental chez les enfants exposés *in utero*, tout doit être fait pour ne pas les utiliser chez une femme en âge de procréer ou enceinte. Dans cette classe, le recours à la lamotrigine et, en seconde intention, à la carbamazépine est à préférer.

Lithium

Le risque tératogène du lithium semble moins important que celui initialement estimé [84], ce qui lui laisse une place pour le traitement de la maladie bipolaire au cours de la grossesse. Au cours de la grossesse, l'élimination rénale du lithium est augmentée, et un suivi étroit des lithémies maternelles est nécessaire (trimestriel puis mensuel au cours du dernier trimestre). Si une augmentation des posologies est nécessaire, il est préférable de répartir la dose sur la journée. Après l'accouchement, les concentrations mesurées chez le nouveau-né sont équivalentes à celles de la mère [85], avec le risque d'une imprégnation fœtale et néonatale.

Au 1er trimestre

Un ancien registre avait répertorié 18 cas de malformations dont six maladies d'Ebstein (anomalie d'insertion de la valve tricuspide avec hypoplasie ventriculaire droite) parmi 225 enfants exposés au 1er trimestre, mais une notification préférentielle des cas de malformations était possible [57]. Depuis, plusieurs études prospectives pour un total d'environ 550 grossesses ont montré des résultats divergents, avec soit un excès de malformations majeures, notamment cardiaques (5,1 % et 6,8 % dans deux cohortes) [70, 86], soit l'absence d'augmentation du risque de malformations majeure ou cardiaque [57, 87–89]. De ces études, on peut toutefois retenir l'identification de trois cas de maladie d'Ebstein, ce qui est très supérieur à l'incidence attendue dans la population générale (1/20 000). À l'inverse, plusieurs études cas-témoins ne retrouvent pas d'association entre la prise de lithium et les malformations cardiaques, notamment la maladie d'Ebstein [84]. Au total, le risque de malformation majeure pourrait être multiplié par deux, avec un risque de malformation cardiaque entre 1 % (proche de la population générale) et 7 % en fonction des études, celui de cardiopathie d'Ebstein étant de l'ordre de 1 % [84].

Aux 2e et 3e trimestres, et en période prénatale

Le lithium peut entraîner un hydramnios, conséquence d'un diabète insipide néphrogénique fœtal qui doit conduire à contrôler la lithémie maternelle afin de diminuer les doses, si nécessaire, ainsi que des troubles thyroïdiens [85, 90]. Quelques cas de prématurité et une augmentation du poids de naissance ont été rapportés [84, 88].

Les manifestations néonatales possibles sont : cardiaques à type de troubles du rythme (tachycardie, bradycardie, flutter), d'insuffisance cardiaque ou d'hypotension ; neurologiques (hypotonie, diminution des réflexes) ; respiratoires (dépression respiratoire, cyanose) ou biologiques (diabète insipide, hypoglycémie, hyperbilirubinémie, hypothyroïdie avec ou sans goître) [90, 91]. Ces troubles régressent en une dizaine de jours après un traitement symptomatique, l'élimination du lithium étant plus longue chez le nouveau-né que chez l'adulte. Une lithémie au cordon peut être réalisée car le risque de complications et la durée de surveillance sont plus élevés si la lithémie du nouveau-né est supérieure à 0,64 mEq/L à la naissance [85]. Les données concernant le développement neurocomportemental d'enfants exposés *in utero* au

lithium sont très limitées mais n'indiquent pas de conséquences délétères à ce jour [67].

En conclusion, le risque malformatif associé au lithium ne semble que modestement élevé et porte surtout sur une augmentation du risque de malformation cardiaque, particulièrement celui de maladie d'Ebstein. Ce risque doit donc être pris en compte chez toute patiente exposée pendant l'organogenèse cardiaque (entre 5 et 9 SA) et impose une échocardiographie fœtale. Au-delà, une surveillance de la lithémie maternelle et du volume du liquide amniotique est nécessaire. En raison du risque de complications néonatales, un arrêt du lithium peut être proposé 24 à 48 heures avant l'accouchement, en fonction de la lithémie maternelle en fin de grossesse, ou dès l'entrée en travail. Une hydratation maternelle correcte doit être assurée tout au long du travail et le traitement repris le plus rapidement possible après l'accouchement. Une surveillance de la fonction cardiaque (ECG), de la fonction thyroïdienne et une mesure de la lithémie du nouveau-né sont également recommandées.

Aripiprazole et olanzapine

Voir chapitre 21 : psychiatrie, neuroleptiques de deuxième génération.

En raison du risque élevé de décompensation thymique pendant la grossesse, le rapport bénéfice/risque d'un traitement prophylactique des troubles bipolaires au cours de la grossesse doit être soigneusement évalué en prenant en compte les antécédents familiaux et le risque individuel de récidive. Les grossesses non programmées constituent une situation difficile et l'idéal est d'insister sur l'importance de la contraception en cas de traitement thymorégulateur afin de planifier la grossesse.

En cas de désir de grossesse, il faut privilégier la lamotrigine ou l'olanzapine, en surveillant pour cette dernière la prise de poids maternel et le risque de diabète gestationnel. En cas d'échec, le recours à la carbamazépine ou au lithium peut être envisagé, ce qui nécessite une échographie morphologique soigneuse à la recherche d'un spina bifida ou de malformations cardiaques en cas de traitement en début de grossesse. Pour le lithium, la réalisation d'une fenêtre thérapeutique avant ou pendant les deux premiers mois de la grossesse avec reprise du traitement à partir du 3e mois est à discuter au cas par cas selon la sévérité de la pathologie maternelle. En cas de maintien ou de reprise de ce traitement, une surveillance rapprochée des lithémies et une surveillance néonatale étroite sont à prévoir. En revanche, le maintien du divalproate de sodium ou du valpromide n'est qu'exceptionnellement justifié, et leur prescription chez une femme en âge de procréer doit être envisagée avec beaucoup de circonspection afin d'éviter l'exposition d'une grossesse non planifiée. Si une grossesse est malgré tout débutée, une échographie morphologique détaillée est indispensable et il faut impérativement envisager son arrêt rapide, même s'il est tardif, afin de limiter le risque d'anomalie du développement neurocomportemental ultérieur. Le relais peut alors être pris par la lamotrigine ou l'olanzapine, le recours à un neuroleptique conventionnel étant aussi possible en cas de récurrence précoce des signes ou d'accès maniaque en cours de grossesse.

Psychostimulants (tableau 21.1)

Chez l'adulte, la prévalence des troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité est estimée à 4 %, et celle de la narcolepsie entre 0,025 et 0,065 %. Le syndrome d'apnée du sommeil avec somnolence diurne affecterait 2 à 4 % des adultes.

Méthylphénidate

Le méthylphénidate, chimiquement proche de l'amphétamine, expose aux principaux effets pharmacologiques de celle-ci et à un potentiel d'abus similaire. Dans de rares cas, la poursuite du méthylphénidate peut cependant être nécessaire au cours de la grossesse.

Si les données sont insuffisantes pour évaluer ses risques tératogènes, on peut mentionner deux études prospectives qui n'ont pas noté d'augmentation apparente du taux de malformation chez 24 nouveau-nés exposés au méthylphénidate

[57, 92] et plusieurs grandes études épidémiologiques qui ne retrouvent pas de différence du taux de malformation en cas d'exposition aux amphétamines en général par rapport à un groupe témoin [57].

Après le 1er trimestre, il est licite d'envisager des effets proches de ceux décrits avec les amphétamines : augmentation du risque de petit poids de naissance, de prématurité, de morbidité maternelle et fœtale et de syndrome de sevrage néonatal [93]. Certains de ces effets pourraient être liés à une vasoconstriction placentaire ou d'autres facteurs (alcool, drogues…) fréquemment associés chez les consommatrices d'amphétamine. Une diminution des performances scolaires avec des scores de tests psychométriques et comportementaux corrélés à la quantité et la durée de prise maternelle d'amphétamines a été mise en évidence dans certaines études [94]. Des troubles comportementaux sont également rapportés chez environ un tiers des enfants de femmes dépendantes aux amphétamines, mais il existe toujours des facteurs confondants sociaux ou environnementaux [95].

En conclusion, à posologie thérapeutique, il n'est pas attendu d'augmentation du risque de malformation avec le méthylphénidate. Si la poursuite du traitement s'avère nécessaire pendant la grossesse, un suivi étroit de la croissance fœtale est nécessaire. L'équipe pédiatrique doit être alertée du risque de syndrome de sevrage néonatal. Une diminution de la posologie, voire un arrêt à l'approche du terme, peut aussi être discutée.

Modafinil

Le modafinil expose à moins d'effets indésirables que les amphétamines, mais un potentiel de dépendance est possible. Cet inducteur enzymatique peut entraîner une inefficacité de la contraception orale et doit faire préférer l'utilisation de contraceptifs normodosés ou une contraception mécanique. Les études animales n'ont pas révélé d'effet tératogène. En clinique, seulement 20 cas d'exposition au 1er trimestre (dont trois pendant toute la grossesse) ont été répertoriés[8]. Parmi les 17 naissances, une seule anomalie (pied valgus) a été notée. Aucune information n'est disponible sur un éventuel effet sur la croissance ou le risque de syndrome de sevrage en cas de traitement prolongé.

En conclusion, il est préférable d'éviter la prise de modafinil au cours de la grossesse. En cas d'exposition en début de grossesse, il convient de rassurer la patiente. Si l'arrêt du traitement est impossible, une surveillance étroite de la croissance fœtale est recommandée et les pédiatres informés du risque de syndrome de sevrage.

Piracétam

Le piracétam a été utilisé pour prévenir les conséquences de la souffrance fœtale au cours du travail, sans qu'aucun élément inquiétant ne soit rapporté [96]. Si les données animales sont rassurantes, aucune autre donnée clinique n'est disponible. Il convient donc d'éviter ce médicament chez la femme enceinte, d'autant que son bénéfice thérapeutique est modeste.

Sulbutiamine

Elle est utilisée pour certains états d'inhibition physique ou psychique, ou en cas de baisse d'activité ou d'apathie. Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte.

La sécurité des psychostimulants au cours de la grossesse n'est pas établie car les données d'exposition sont insuffisantes. Si l'interruption du traitement est impossible, il convient de surveiller la croissance fœtale et de prévenir l'équipe en charge du nouveau-né du risque potentiel de syndrome de sevrage.

8 T. Vial, communication personnelle.

Références

[1] Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, Nonacs R, Newport DJ, Viguera AC, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. JAMA 2006 ; 295 : 499–507.

[2] Wisner KL. SSRI treatment during pregnancy : are we asking the right questions ? Depress Anxiety 2010 ; 27 : 695–8.

[3] Santone G, Ricchi G, Rocchetti D, Tofani S, Bellantuono C. Is the exposure to antidepressant drugs in early pregnancy a risk factor for spontaneous abortion ? A review of available evidences. Epidemiol Psichiatr Soc 2009 ; 18 : 240–7.

[4] Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric

illness during pregnancy : dilemmas and guidelines. Am J Psychiatr 1996 ; 153 : 592–606.

[5] Davis RL, Rubanowice D, McPhillips H, Raebel MA, Andrade SE, Smith D, et al. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to antidepressant medications during pregnancy. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007 ; 16 : 1086–94.

[6] Simon GE, Cunningham ML, Davis RL. Outcomes of prenatal antidepressant exposure. Am J Psychiatry 2002 ; 159 : 2055–61.

[7] Reis M, Källen B. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy : an update using Swedish data. Psychol Med 2010 ; 40 : 1723–33.

[8] Misri S, Sivertz K. Tricyclic drugs in pregnancy and lactation : a preliminary report. Int J Psychiatry Med 1991 ; 21 : 157–71.

[9] Ellfolk M, Malm H. Risks associated with in utero and lactation exposure to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). Reprod Toxicol 2010 ; 30 : 249–60.

[10] Malm H, Artama M, Gissler M, Ritvanen A. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk for major congenital anomalies. Obstet Gynecol 2011 ; 118 : 111–20.

[11] McElhatton PR, Garbis HM, Elefant E, Vial T, Bellemin B, Mastroiacovo P, et al. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). Reprod Toxicol 1996 ; 10 : 285–94.

[12] Einarson A, Choi J, Einarson TR, Koren G. Incidence of major malformations in infants following antidepressant exposure in pregnancy : results of a large prospective cohort study. Can J Psychiatry 2009 ; 54 : 242–6.

[13] Wurst KE, Poole C, Ephross SA, Olshan AF. First trimester paroxetine use and the prevalence of congenital, specifically cardiac, defects : a meta-analysis of epidemiological studies. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2010 ; 88 : 159–70.

[14] Bakker MK, Kerstjens-Frederikse WS, Buys CH, de Walle HE, de Jong-van den Berg LT. First-trimester use of paroxetine and congenital heart defects : a population-based case-control study. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2010 ; 88 : 94–100.

[15] Einarson A, Pistelli A, DeSantis M, Malm H, Paulus WD, Panchaud A, et al. Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine during pregnancy. Am J Psychiatry 2008 ; 165 : 749–52.

[16] Wichman CL, Moore KM, Lang TR, St Sauver JL, Heise RH, Watson WJ. Congenital heart disease associated with selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy. Mayo Clin Proc 2009 ; 84 : 23–7.

[17] O'Brien L, Einarson TR, Sarkar M, Einarson A, Koren G. Does paroxetine cause cardiac malformations ? J Obstet Gynaecol Can 2008 ; 30 : 696–701.

[18] Koren G. The effect of ascertainment bias in evaluating gestational antidepressant exposure. J Popul Ther Clin Pharmacol 2011 ; 18 : e174–5.

[19] Bérard A, Ramos E, Rey E, Blais L, St-André M, Oraichi D. First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants : the importance of dosage. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2007 ; 80 : 18–27.

[20] Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, Wajnberg R, Avgil M, Di Gianantonio E, et al. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy : a prospective, multicentre, controlled, observational study. Br J Clin Pharmacol 2008 ; 66 : 695–705.

[21] Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M, Olsen J, Bech BH. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations : population based cohort study. Br Med J 2009 ; 339 : b3569.

[22] Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Riggs W, Aghajanian J, Hertzman C. Major congenital malformations following prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines using population-based health data. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2008 ; 83 : 68–76.

[23] Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Aghajanian J, Hertzman C. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. Arch Gen Psychiatry 2006 ; 63 : 898–906.

[24] Suri R, Altshuler L, Hellemann G, Burt VK, Aquino A, Mintz J. Effects of antenatal depression and antidepressant treatment on gestational age at birth and risk of preterm birth. Am J Psychiatry 2007 ; 164 : 1206–13.

[25] Wisner KL, Sit DK, Hanusa BH, Moses-Kolko EL, Bogen DL, Hunker DF, et al. Major depression and antidepressant treatment : impact on pregnancy and neonatal outcomes. Am J Psychiatry 2009 ; 166 : 557–66.

[26] Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. N Engl J Med 2006 ; 354 : 579–87.

[27] Wilson KL, Zelig CM, Harvey JP, Cunningham BS, Dolinsky BM, Napolitano PG. Persistent pulmonary hypertension of the newborn is associated with mode of delivery and not with maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors. Am J Perinatol 2011 ; 28 : 19–24.

[28] Rampono J, Simmer K, Ilett KF, Hackett LP, Doherty DA, Elliot R, et al. Placental transfer of SSRI and SNRI antidepressants and effects on the neonate. Pharmacopsychiatry 2009 ; 42 : 95–100.

[29] Lattimore KA, Donn SM, Kaciroti N, Kemper AR, Neal CR, Vazquez DM. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and effects on the fetus and newborn : a meta-analysis. J Perinatol 2005 ; 25 : 595–604.

[30] Levinson-Castiel R, Merlob P, Linder N, Sirota L, Klinger G. Neonatal abstinence syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in term infants. Arch Pediatr Adolesc Med 2006 ; 160 : 173–6.

[31] Ferreira E, Carceller AM, Agogué C, Martin BZ, St-André M, Francoeur D, et al. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine during pregnancy in term and preterm neonates. Pediatrics 2007 ; 119 : 52–9.

[32] Warburton W, Hertzman C, Oberlander TF. A register study of the impact of stopping third trimester selective serotonin reuptake inhibitor exposure on neonatal health. Acta Psychiatr Scand 2010 ; 121 : 471–9.

[33] Maayan-Metzger A, Kuint J, Lubetsky A, Shenkman B, Mazkereth R, Kenet G. Maternal selective serotonin reuptake inhibitor intake does not seem to affect neonatal platelet function tests. Acta Haematol 2006 ; 115 : 157–61.

[34] Dubnov-Raz G, Juurlink DN, Fogelman R, Merlob P, Ito S, Koren G, et al. Antenatal use of selective serotonin-reuptake inhibitors and QT interval prolongation in newborns. Pediatrics 2008 ; 122 : e710–5.

[35] Gentile S, Galbally M. Prenatal exposure to antidepressant medications and neurodevelopmental outcomes : a systematic review. J Affect Disord 2011 ; 128 : 1–9.

[36] Klinger G, Frankenthal D, Merlob P, Diamond G, Sirota L, Levinson-Castiel R, et al. Long-term outcome following selective serotonin reuptake inhibitor induced neonatal abstinence syndrome. J Perinatol 2011 ; 31 : 615–20.

[37] Einarson A, Fatoye B, Sarkar M, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine : a multicenter prospective controlled study. Am J Psychiatry 2001 ; 158 : 1728–30.

[38] Djulus J, Koren G, Einarson TR, Wilton L, Shakir S, Diav-Citrin O, et al. Exposure to mirtazapine during pregnancy : a prospective, comparative study of birth outcomes. J Clin Psychiatry 2006 ; 67 : 1280–4.

[39] Lennestal R, Källén B. Delivery outcome in relation to maternal use of some recently introduced antidepressants. J Clin Psychopharmacol 2007 ; 27 : 607–13.

[40] Schwarzer V, Heep A, Gembruch U, Rohde A. Treatment resistant hyperemesis gravidarum in a patient with type 1 diabetes mellitus : neonatal withdrawal symptoms after successful antiemetic therapy with mirtazapine. Arch Gynecol Obstet 2008 ; 277 : 67–9.

[41] Sokolover N, Merlob P, Klinger G. Neonatal recurrent prolonged hypothermia associated with maternal mirtazapine treatment during pregnancy. Can J Clin Pharmacol 2008 ; 15 : e188–90.

[42] Moretti ME, Maxson A, Hanna F, Koren G. Evaluating the safety of St. John's Wort in human pregnancy. Reprod Toxicol 2009 ; 28 : 96–9.

[43] Jorgensen NP, Thurmann-Nielsen E, Walstad R. Pharmacokinetics and distribution of diazepam and oxazepam in early pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1988 ; 67 : 493–7.

[44] Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, Power JD, Koren G, Einarson TR. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft : meta-analysis of cohort and case-control studies. Br Med J 1998 ; 317 : 839–43.

[45] Enato E, Moretti M, Koren G. The fetal safety of benzodiazepines : an updated meta-analysis. J Obstet Gynaecol Can 2011 ; 33 : 46–8.

[46] Källen B, Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. Reprod Toxicol 2003 ; 17 : 255–61.

[47] Eros E, Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of nitrazepam, medazepam, tofisopam, alprazolum and clonazepam treatment during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002 ; 101 : 147–54.

[48] Wikner BN, Stiller CO, Bergman U, Asker C, Källen B. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy : neonatal outcome and congenital malformations. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007 ; 16 : 1203–10.

[49] Calderon-Margalit R, Qiu C, Ornoy A, Siscovick DS, Williams MA. Risk of preterm delivery and other adverse perinatal outcomes in relation to maternal use of psychotropic medications during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2009 ; 201 : 579 e1–8.

[50] Stahle C, Melchert F, Weigel M. Investigation of a fetal heart-rate pattern that shows a reduced oscillation amplitude. Z Geburtshilfe Neonatol 2003 ; 207 : 110–3.

[51] Swortfiguer D, Cissoko H, Giraudeau B, Jonville-Bera AP, Bensouda L, Autret-Leca E. Retentissement néonatal de l'exposition aux benzodiazépines en fin de grossesse. Arch Pediatr 2005 ; 12 : 1327–31.

[52] Dixon JC, Speidel BD, Dixon JJ. Neonatal flumazenil therapy reverses maternal diazepam. Acta Paediatr 1998 ; 87 : 225–6.

[53] McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. Reprod Toxicol 1994 ; 8 : 461–75.

[54] Drury KA, Spalding E, Donaldson D, Rutherford D. Floppy-infant syndrome : is oxazepam the answer? Lancet 1977 ; 2 (8048) : 26–7.

[55] Gentile S. Neurodevelopmental effects of prenatal exposure to psychotropic medications. Depress Anxiety 2010 ; 27 : 675–86.

[56] Hartz SC, Heinonen OP, Shapiro S, Siskind V, Slone D. Antenatal exposure to meprobamate and chlordiazepoxide in relation to malformations, mental development, and childhood mortality. N Engl J Med 1975 ; 292 : 726–8.

[57] Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to foetal and neonatal risk. 8th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2008. p. 437–8.

[58] Vial T, Bernard N, Carlier P, Jonville-Béra AP, Boyer M, Beyens MN, et al. Pregnancy outcome after first trimester exposure to zolpidem and zopiclone : a comparative cohort study. Fundam Clin Pharmacol 2011 ; 25 (Suppl. 1) : 102.

[59] Wikner BN, Källen B. Are hypnotic benzodiazepine receptor agonists teratogenic in humans ? J Clin Psychopharmacol 2011 ; 31 : 356–8.

[60] Wang LH, Lin HC, Lin CC, Chen YH, Lin HC. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women receiving zolpidem during pregnancy. Clin Pharmacol Ther 2010 ; 88 : 369–74.

[61] Tamura H, Nakamura Y, Terron MP, Flores LJ, Manchester LC, Tan DX, et al. Melatonin and pregnancy in the human. Reprod Toxicol 2008 ; 25 : 291–303.

[62] Seron-Ferre M, Torres-Farfan C, Forcelledo ML, Valenzuela GJ. The development of circadian rhythms in the fetus and neonate. Semin Perinatol 2001 ; 25 : 363–70.

[63] Vriend J, Bertalanffy FD, Ralcewicz TA. The effects of melatonin and hypothyroidism on estradiol and gonadotropin levels in female Syrian hamsters. Biol Reprod 1987 ; 36 : 719–28.

[64] Jahnke G, Marr M, Myers C, Wilson R, Travlos G, Price C. Maternal and developmental toxicity evaluation of melatonin administered orally to pregnant Sprague-Dawley rats. Toxicol Sci 1999 ; 50 : 271–9.

[65] Matevosyan NR. Pregnancy and postpartum specifics in women with schizophrenia : a meta-study. Arch Gynecol Obstet 2011 ; 283 : 141–7.

[66] Crépin G. Le sulpiride dans les vomissements de la grossesse. Rev Franç Gynécol 1977 ; 72 : 539–46.

[67] Gentile S. Antipsychotics therapy during early and late pregnancy : a systematic review. Schizophr Bull 2010 ; 36 : 518–44.

[68] Diav-Citrin O, Schechtman S, Ornoy S, Arnon J, Schaefer C, Garbis H, et al. Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy : a multicenter, prospective, controlled study. J Clin Psychiatry 2005 ; 66 : 317–22.

[69] Slone D, Siskind V, Heinonen OP, Monson RR, Kaufman DW, Shapiro S. Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformation, perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotient score. Am J Obstet Gynecol 1977 ; 128 : 486–8.

[70] Reis M, Kallen B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. J Clin Psychopharmacol 2008 ; 28 : 279–88.

[71] Meut C, Bavoux F, Cynober E, LeBrun F. Necrotizing enterocolitis in a newborn : maternel psychotropics drugs suspected. Can J Psychiatry 1994 ; 39 : 127.

[72] Ben-Amital D, Merlob P. Neonatal fever and cyanotic spells from maternal chlopromazine. Drug Intell Clin Pharm 1991 ; 25 : 1009–10.

[73] Newport DJ, Calamaras MR, DeVane CL, Donovan J, Beach AJ, Winn S, et al. Atypical antipsychotic administration during late pregnancy : placental passage and obstetrical outcomes. Am J Psychiatry 2007 ; 164 : 1214–20.

[74] Nguyen T, Teoh S, Hackett LP, Ilett K. Placental transfer of aripiprazole. Aust N Z J Psychiatry 2011 ; 45 : 500–1.

[75] McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, Wilton L, Shakir S, Diav-Citrin O, et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs : a prospective comparative study. J Clin Psychiatry 2005 ; 66 : 444–9.

[76] Paulus W, Sabine S, Karl S, Frank S. Atypical antipsychotics in early pregnancy. Reprod Toxicol 2005 ; 20 : 477–8.

[77] Einarson A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. J Psychiatry Pract 2009 ; 15 : 183–92.

[78] Newham JJ, Thomas SH, MacRitchie K, McElathon PR, McAllister-Williams RH. Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics : prospective comparison study. Br J Psychiatry 2008 ; 192 : 333–7.

[79] Goldstein DJ, Corbin LA, Fung MC. Olanzapine-exposed pregnancies and lactation : early experience. J Clin Psychopharmacol 2000 ; 20 : 399–403.

[80] Vial T, Mérieux C, Garayt C, Carlier P, Jonville-Béra AP, Lainé P, et al. Pregnancy outcome in women exposed to atypical antipsychotics. Drug Saf 2009 ; 32 : 933.

[81] Babu GN, Desai G, Tippeswamy H, Chandra PS. Birth weight and use of olanzapine in pregnancy : a prospective comparative study. J Clin Psychopharmacol 2010 ; 30 : 331–2.

[82] Coppola D, Russo LJ, Kwarta RF, Varughese R, Schmider J. Evaluating the postmarketing experience of risperidone use during pregnancy : pregnancy and neonatal outcomes. Drug Saf 2007 ; 30 : 247–64.

[83] Shechtman S, Sharon E, Diav-Citrin O, Berkovitch M, Ornoy A. Pregnancy outcome after in-utero exposure to risperidone : a prospective controlled cohort

study. 20th annual meeting florENTIS, 29–31 may 2009 Firenze, Italia.

[84] Yacobi S, Ornoy A. Is lithium a real teratogen ? What can we conclude from the prospective versus retrospective studies ? A review. Isr J Psychiatry Relat Sci 2008 ; 45 : 95–106.

[85] Newport DJ, Viguera AC, Beach AJ, Ritchie JC, Cohen LS, Stowe ZN. Lithium placental passage and obstetrical outcome : implications for clinical management during late pregnancy. Am J Psychiatry 2005 ; 162 : 2162–70.

[86] Kallen B, Tandberg A. Lithium and pregnancy. A cohort study on manic depressive women. Acta Psychiatr Scand 1983 ; 68 : 134–9.

[87] Cuniff CM, Sahn DJ, Reed KL, Chambers CC, Johnson KA, Jones KL. Pregnancy outcome in women treated with lithium. Teratology Society Abstracts 1989 ; 39 : 447–8.

[88] Jacobson SJ, Jones K, Johnson K, Ceolin L, Kaur P, Sahn D, et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. Lancet 1992 ; 339 : 530–3.

[89] Benoit R. Does lithium exposure warrant referral for fetal echocardiogram ? Am J Obstet Gynecol 2004 ; 191 (Suppl. 6) : S127.

[90] Pinelli JM, Symington AJ, Cunningham KA, Paes BA. Case report and review of the perinatal implications of maternal lithium use. Am J Obstet Gynecol 2002 ; 187 : 245–9.

[91] Kozma C. Neonatal toxicity and transient neurodevelopmental deficits following prenatal exposure to lithium : another clinical report and a review of the literature. Am J Med Genet A 2005 ; 132 (4) : 441–2.

[92] Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, MA : Publishing Sciences Group ; 1997.

[93] Smith L, Yonekura ML, Wallace T, Berman N, Kuo J, Berkowitz C. Effects of prenatal metamphetamine exposure on fetal growth and drug withdrawal symptoms in enfant born at term. J Dev Behav Pediatr 2003 ; 24 : 17–23.

[94] Cernerud L, Eriksson M, Jonsson B, Steneroth G, Zetterstrom R. Amphetamine addiction during pregnancy : 14-year follow-up of growth and school performance. Acta Paediatr 1996 ; 85 : 204–8.

[95] Eriksson M, Jonsson B, Steneroth G, Zetterstrom R. Amphetamine abuse during pregnancy : environmental factors and outcome after 14–15 years. Scand J Public Health 2000 ; 28 : 154–7.

[96] Hofmeyr GJ, Kulier R. Piracetam for fetal distress in labour. Cochrane Database Syst Rev 2002 ; (1) CD001064.

Tableau 21.1. Utilisation des médicaments à visée psychiatrique chez la femme enceinte

	Utilisation possible (données rassurantes ou bénéfice thérapeutique important)		À éviter par prudence (peu de données mais absence d'éléments inquiétants)	Déconseillé (données insuffisantes ou suspicion d'effets nocifs)	Contre-indiqué
	Première intention	Seconde intention			
Antidépresseurs					
Imipraminiques	Amitriptyline Clomipramine	Imipramine Maprotiline	Amoxapine Doxépine Dosulépine Trimipramine		
Inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine	Citalopram Sertraline	Escitalopram Fluoxétine Fluvoxamine Paroxétine			
Inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline		Venlafaxine	Milnacipran	Duloxétine	
Inhibiteurs de la monoamine oxydase				Moclobémide	Iproniazide
Autres antidépresseurs		Mirtazapine	Agomélatine Miansérine Millepertuis		
Anxiolytiques					
Benzodiazépines	Oxazépam	Alprazolam Chlordiazépoxide Clobazam Diazépam Lorazépam	Bromazépam Chlordiazépoxide[1] Clorazépate Clotiazépam Diazépam[1] Loflazépate Nordazépam Prazépam		
Autres anxiolytiques	Hydroxyzine		Étifoxine Méprobamate	Buspirone Captodiame Prégabaline	

Hypnotiques					
Benzodiazépines et apparentées		Témazépam Zolpidem Zopiclone	Estazolam Flunitrazépam Loprazolam Lormétazépam Nitrazépam		
Autres hypnotiques	Doxylamine	Prométhazine	Alimémazine Mélatonine		
Neuroleptiques (antipsychotiques)					
Antipsychotiques de première génération	Chlorpromazine Halopéridol	Cyamémazine Dropéridol Flupentixol Fluphénazine Lévomépromazine Pipotiazine Propériciazine Sulpiride Zuclopenthixol	Amisulpride Pipampérone Penfluridol Pimozide Tiapride		
Antipsychotiques de seconde génération		Clozapine Olanzapine Quétiapine Rispéridone	Loxapine	Aripiprazole	
Normothymiques					
	Lamotrigine	Carbamazépine Lithium Olanzapine		Divalproate de sodium Valpromide	
Psychostimulants					
		Méthylphénidate Modafinil Piracétam	Sulbutiamine		

(1) À éviter en fin de grossesse en raison d'une demi-vie très longue.

Radiations et produits de diagnostic

CHAPITRE 22

M.-A. Thompson-Bos, M. Fourcade, D. Hillaire-Buys

Radiations au cours des examens radiologiques

Les radiographies et le scanner exposent à des radiations ionisantes, mais pas l'échographie ni l'imagerie par résonance magnétique.

Échographie

Il n'a pas été démontré de risque à court ou à long terme associé à l'utilisation de l'échographie dans le cadre d'un diagnostic anténatal [1].

Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Si l'utilisation de l'IRM au cours de la grossesse se développe, les données concernant ses conséquences éventuelles sont encore limitées, en particulier au 1er trimestre. Pour les examens réalisés au-delà du 1er trimestre, les données actuelles ne mettent pas en évidence de risque pour le fœtus [2]. Lors d'une IRM, une augmentation de la température des tissus maternels et fœtaux (respectivement de 0,85 et 0,61 °C) a été retrouvée, ce qui est inférieur au seuil de 1,5 °C considéré comme pouvant être potentiellement responsable d'effets tératogènes [3].

Radiations ionisantes

La dose absorbée est exprimée en gray (Gy) ou le plus souvent, en radiodiagnostic, en milligray (mGy), remplaçant l'ancienne unité le rad (1 Gy = 100 rads). Le sievert (Sv) rend compte des effets biologiques du rayonnement. Pour les actes de radiodiagnostic, la dose absorbée en gray est égale à la dose équivalente délivrée en sievert. La dose nécessaire à connaître pour l'évaluation est celle reçue par l'organe considéré, ici l'utérus, et non la dose totale délivrée lors de l'acte de radiodiagnostic. Les actes de radiodiagnostic à l'étage sus-diaphragmatique sont ainsi très peu irradiants pour l'embryon (tableau 22.1).

Tableau 22.1. Doses fœtales approximatives reçues lors des principales procédures diagnostiques

		Moyenne (mGy)	Maximale (mGy)
Examens radiographiques classiques	Abdomen	1,4	4,2
	Rachis lombaire, urographie intraveineuse	1,7	10
	Thorax, crâne, rachis dorsal	< 0,01	< 0,01
	Pelvis	1,1	4
Tomodensitométrie	Abdomen	8,0	49
	Rachis lombaire	2,4	8,6
	Bassin	25	79
	Thorax	0,006	0,96
	Tête	< 0,005	< 0,005

Effet tératogène des radiations ionisantes

L'exposition aux radiations ionisantes *in utero* peut être responsable d'anomalies fœtales qui dépendent de la dose reçue et de l'âge gestationnel au moment de l'exposition. Il s'agit d'atteintes du système nerveux central (microcéphalie et retard mental) et d'un RCIU [4, 5]. Ces atteintes sont dues à une sensibilité particulière du cerveau fœtal en développement, l'irradiation entraînant des perturbations de la migration et de la différenciation des neuroblastes [5].

Les risques attendus pour le fœtus en fonction de la dose de radiation reçue par l'utérus (ou dose-gonade) sont résumés dans le tableau 22.2 [6].

Il est admis que la loi du « tout ou rien » s'applique pendant les deux premières semaines de grossesse. Ainsi, une irradiation à cette période est considérée comme sans conséquence pour la suite de la grossesse ou entraîne un avortement spontané. Entre la 2e et la 8e semaine de grossesse, il existe un risque de malformation du système nerveux central (microcéphalie) si la dose est supérieure à 200 mGy. La période à risque maximal pour le système nerveux central se situe cependant entre la 8e et la 15e semaine de grossesse, avec une dose-seuil variable selon les auteurs, mais qui semble se situer autour de 100 mGy [6]. Ce risque diminue ensuite entre la 16e et la 25e semaine de grossesse [4–6]. Au cours des actes de radiodiagnostic, la dose reçue par l'utérus (ou dose-gonade) est le plus souvent largement inférieure à 50 mGy. L'intérêt du calcul plus précis de la dose-gonade réside dans la variabilité de la dose délivrée pour un même type d'examen (exemple : pour sept scanners abdominopelviens réalisés, les doses estimées peuvent varier de 16 à 53 mGy) [7]. Lorsqu'il existe des incertitudes sur la dose-gonade reçue, il est nécessaire de demander cette évaluation au radiophysicien afin d'évaluer le risque le plus précisément possible.

Tableau 22.2. Dose de radiations reçue par l'utérus (ou dose-gonade)

0 à 50 mGy	Pas de risque attendu, quel que soit le terme de la grossesse
50 à 100 mGy	Risque attendu quasi nul Tenir compte de la dose totale reçue par l'utérus et de l'âge gestationnel au moment de l'exposition
> 100 mGy	Risque possible Jusqu'à 200 mGy, le risque demeure faible Vérifier la dose effectivement reçue et prendre en compte l'âge gestationnel au moment de l'exposition

Effet mutagène et carcinogène des radiations ionisantes reçues *in utero*

Les radiations ionisantes peuvent être responsables de mutations et de lésions chromosomiques, mais le risque de survenue de cancer chez l'enfant irradié *in utero* est difficile à évaluer, les études publiées présentant de nombreux biais.

Il est généralement admis que le risque cancérigène lié aux radiations est un effet stochastique ou aléatoire, car dans une population irradiée, certains présenteront des effets alors que d'autres pas, selon leurs capacités individuelles à réparer les altérations de l'ADN. Si la probabilité d'apparition augmente avec la dose, un seuil précis ne peut être établi pour la survenue de cet effet. De plus, les données sont discordantes, avec des études suggérant qu'une irradiation *in utero* de l'ordre de 10 mSv (soit 10 mGy) pourrait augmenter le risque de cancer chez l'enfant [8] alors que d'autres ne retrouvant pas d'augmentation du risque de cancer après une irradiation *in utero* inférieure à 200 mGy, soit bien au-delà des doses des actes de radiodiagnostic classiques [9]. Une revue critique de 16 études a conclu que, malgré de nombreuses limites, on ne pouvait exclure une très légère augmentation du risque de leucémie [10]. Ainsi, après irradiation *in utero*, la probabilité individuelle de cancer chez l'enfant pourrait être de 0,3 à 0,4 % contre 0,2 à 0,3 % dans la population générale. Cependant, une étude cas-témoins récente portant sur 652 enfants ayant une leucémie ne retrouve pas d'association entre leucémie et exposition anténatale à des examens de radiodiagnostic [11]. Les données divergent également pour les tumeurs solides. Si aucune augmentation du risque global de tumeur cérébrale n'a été identifiée dans une étude cas-témoins portant sur 524 enfants [12], une autre étude sur 319 enfants suggère une augmentation du risque de rhabdomyosarcome après irradiation maternelle

(OR : 1,9 [1,1–3,4]), le risque augmentant en cas d'irradiation au 1er trimestre (OR : 5,7 [1,2–27,8]) [13]. Ces résultats ayant été obtenus dans des sous-groupes de faibles effectifs, ils sont à interpréter avec prudence. Au total, la probabilité de développer un cancer semble quasi identique à celle de la population générale pour des examens délivrant des doses-gonades inférieures à 50 mGy.

Pour tous les actes de radiodiagnostic courants, les doses reçues par l'utérus sont le plus souvent très inférieures aux doses seuils au-delà desquelles un risque tératogène, de FCS ou de cancer, pourrait survenir. De plus, il s'agit le plus souvent d'irradiations à un stade très précoce de la grossesse, lorsque celle-ci n'est pas connue, et donc avant la période de risque maximal pour le système nerveux central qui se situe de la 8e à la 15e semaine de grossesse. Il est donc licite de rassurer une patiente en cas d'exposition fortuite à un acte de radiodiagnostic courant, quel que soit le terme. En cas de doute, une évaluation de la dose reçue par l'utérus par un radiophysicien (en particulier pour des examens de l'étage sous-diaphragmatique) permet d'évaluer avec précision les risques encourus par le fœtus.

Un examen radiologique ou un scanner est possible pendant la grossesse s'il est nécessaire à la prise en charge thérapeutique maternelle.

Produits de diagnostic

Produits de contraste

Produits de contraste iodés

Les données animales et humaines n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène des produits de contraste iodés. La majorité de ces produits sont hydrosolubles et non ioniques (par exemple iomérol, iopromide, iohexol…), ce qui limite leur passage placentaire. En revanche, les produits de contraste liposolubles (comme le lipiodol) ayant une élimination lente et s'accumulant dans les tissus, ils ne sont utilisés pendant la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité. La surcharge iodée ponctuelle consécutive à l'administration d'un produit de contraste iodé peut, en théorie, entraîner une dysthyroïdie fœtale avec une élévation de la TSH néonatale, voire une hypothyroïdie transitoire. Mais ce risque n'existe que pour une exposition au-delà de la 12e semaine de grossesse, période où la thyroïde fœtale devient fonctionnelle et peut capter l'iode. Cependant, le taux d'iode libre dans les produits de contraste est en moyenne inférieur à 0,1 % et les études récentes sont rassurantes. Ainsi, dans une étude rétrospective, la fonction thyroïdienne (dosage de T4 au cours des deux premiers jours de vie) de 343 nouveau-nés exposés à l'iohexol au 2e ou 3e trimestre, était normale dans tous les cas après ajustement sur l'âge gestationnel [14]. Parmi les 85 nouveau-nés ayant eu une mesure de TSH, un seul enfant avait une valeur anormale qui s'est normalisée au 6e jour de vie. Cette absence de retentissement sur la thyroïde fœtale s'expliquerait par une élimination rénale de l'iode plus rapide chez la femme enceinte, par l'existence d'une régulation du passage des hormones thyroïdiennes au niveau placentaire et, à partir de 36 SA, par l'échappement au phénomène Wolff-Chaikoff. Cette étude remet donc en cause la réalisation d'un bilan thyroïdien chez le nouveau-né au cours de la première semaine de vie, qui était recommandée en cas d'examen réalisé dans le mois précédent le terme. Cependant, une attention particulière doit être portée aux prématurés, la présence d'iode ayant été détectée au niveau urinaire, intestinal et dans le LCR d'un enfant né à 31 SA, 10 jours après l'administration maternelle d'iopromide, avec une augmentation isolée mais transitoire de la TSH [15].

Au cours de la grossesse, l'utilisation d'un produit de contraste iodé hydrosoluble peut être envisagée si l'examen ne peut pas être différé après l'accouchement. Après la 12e semaine de grossesse, il existe un risque théorique de déséquilibre fonctionnel de la thyroïde fœtale. Un contrôle de la fonction thyroïdienne du nouveau-né au cours de la première semaine de vie peut éventuellement être proposé en cas d'exposition dans le mois précédent le terme, en particulier chez le prématuré. En revanche, en raison de leur élimination lente, les produits de contraste liposolubles (comme le lipiodol) ne doivent être administrés chez une femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité.

Produits de contraste barytés

Le sulfate de baryum utilisé dans les examens du tractus digestif n'est pas absorbé et ne présente donc aucun danger lors d'une utilisation au cours de la grossesse.

Produits de contraste gadolinés : sels de gadolinium

Les données concernant le gadolinium et ses dérivés, utilisés en IRM, sont encore limitées chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène pour l'acide gadotérique, l'acide gadopentétique, le gadodiamide et le gadotéridol, alors que des malformations ou un effet embryotoxique ont été observés avec le gadobénate de diméglumine et le gadobutrol. En clinique, il n'a pas été mis en évidence de toxicité pour l'embryon ou le fœtus, dans des cas isolés exposés à différents stades de la grossesse et lors d'une étude prospective chez 26 femmes exposées au 1er trimestre [16, 17].

Les données cliniques concernant l'utilisation des sels de gadolinium au cours de la grossesse sont encore limitées, mais elles n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique. Si leur utilisation est indispensable, il faut préférer les produits pour lesquels les données animales sont les plus rassurantes (acide gadotérique, acide gadopentétique, gadodiamide et gadotéridol).

Produits radiopharmaceutiques

Dans de très rares cas, un examen de médecine nucléaire à visée diagnostique peut s'avérer indispensable en cours de grossesse. La dose d'irradiation atteignant le fœtus dépend de l'isotope utilisé, de sa demi-vie d'élimination et de son activité [18]. L'irradiation du fœtus résulte du passage transplacentaire des préparations radiopharmaceutiques et de leur diffusion dans les tissus, ainsi que de la radioactivité contenue dans les organes et les tissus maternels. C'est pourquoi il est recommandé, dans le cas de préparations éliminées par voie rénale, de boire abondamment et de vider fréquemment sa vessie, qui peut servir de « réservoir ».

La majorité des procédures à visée diagnostique utilisent des radionucléotides à demi-vie courte, comme le technétium 99m. Pour ce radionucléide, la dose fœtale délivrée estimée est faible (de l'ordre de 5 mGy), donc bien inférieure aux seuils d'embryo- et fœtotoxicité [19]. Une étude prospective chez 122 patientes enceintes ayant eu une scintigraphie au technétium pour exploration osseuse (n = 20) ou de la thyroïde (n = 102) n'a pas montré d'augmentation du risque de malformation majeure, de FCS, de prématurité ou de faible poids de naissance par rapport à une population témoin [18].

L'utilisation d'iode radioactif à visée diagnostique peut induire une hypothyroïdie fœtale. Si son utilisation à visée thérapeutique (cancers thyroïdiens, hyperthyroïdie) peut entraîner des complications fœtales, le devenir des grossesses débutées 1 à 5 ans après un traitement à l'iode radioactif ne semble pas modifié, notamment quant au risque malformatif ou à la mortalité au cours de la première année de vie [20, 21]. Cependant, le taux de FCS serait plus élevé pour les grossesses survenant dans l'année suivant le traitement, en raison de l'irradiation des gonades ou d'un mauvais équilibre thyroïdien [21].

L'administration d'isotopes radioactifs doit être réservée aux situations où cette utilisation est indispensable, en préférant, si possible, le technetium. Un contrôle de la fonction thyroïdienne du nouveau-né au cours de la première semaine de vie est proposé en cas d'exposition proche du terme. Dans le cas d'une exposition fortuite en cours de grossesse, il est nécessaire d'évaluer les risques pour le fœtus en prenant en compte l'âge gestationnel et la dose administrée. L'utilisation d'iode radioactif à visée thérapeutique est contre-indiquée.

Références

[1] Newnham JP, Doherty DA, Kendall GE, Zubrick SR, Landau LL, Stanley FJ. Effects of repeated prenatal ultrasound examinations on childhood outcome up to 8 years of age : follow-up of a randomised controlles trial. Lancet 2004 ; 364 : 2038–44.

[2] De Wilde JP, Rivers AW, Price DL. A review of the current use of magnetic resonance imaging in pregnancy and safety implications for the fetus. Prog Biophys Mol Biol 2005 ; 87 : 335–53.

[3] Kikuchi S, Saito K, Takahashi M, Ito K. Temperature elevation in the fetus from electromagnetic exposure during magnetic resonance imaging. Phys Med Biol 2010 ; 55 : 2411–26.

[4] De Santis M, Cesari E, Nobili E, Straface G, Cavalieres AF, Caruso A. Radiations effects on development. Birth Defects Res C 2007 ; 81 : 177–82.

[5] Verheyde J, Benotmane MA. Unraveling the fundamental molecular mechanisms of morphological and cognitive defects in the irradiated brain. Brain Res Rev 2007 ; 53 : 312–20.

[6] De Santis M, Di Gianantonio E, Straface G, Cavaliere AF, Caruso A, Schiavon F, et al. Ionizing radiations in pregnancy and teratogenesis. A review of litterature. Reprod Toxicol 2005 ; 20 : 323–29.

[7] Bos-Thompson MA, Fourcade M, Robin P, Raux D, Hillaire-Buys D. Evaluation of the risk for pregnant women receiving ionizing radiations during pregnancy : the experience of the Regional Pharmacovigilance Centre of Languedoc-Roussillon. Fundam Clin Pharmacol 2008 ; 22(Suppl. 1) : 105.

[8] Wakeford R, Little MP. Risk coefficients for chilhood cancer after intrauterine irradiation : a review. Int J Radiat Biol 2003 ; 76 : 293–309.

[9] Brent RL. Saving lives and changing family histories : appropriate counseling of pregnant women and men and women of reproductive age, concerning the risk of diagnostic radiation exposures during and before pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2009 ; 200 : 4–24.

[10] Wakeford R. On pre- or postnatal diagnostic X-rays as a risk factor for childhood leukemia. Radiat Environ Biophys 2009 ; 48 : 237–9.

[11] Naumburg E, Bellocco R, Cnattingius S, Hall P, Boice JD, Ekbom A. Intrauterine exposure to diagnostic X-rays and risk of childhood leukemia subtypes. Radiat Res 2007 ; 156 : 718–23.

[12] Stalberg K, Haglund B, Axelsson O, Cnattingius S, Pfeifer S, Kieler H. Prenatal X-ray exposure and childhood brain tumors : a population-based case-control study on tumor subtypes. Br J Cancer 2007 ; 97 : 1583–2167.

[13] Grufferman S, Ruymann F, Ognjanovic S, Erhardt EB, Maurer HM. Prenatal X-ray exposure and rhabdomyosarcosoma in children : a report from the Children's Oncology Group (COG). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009 ; 18 : 1271–6.

[14] Bourjeily G, Chalhoub M, Phornphutkul C, Alleyne TC, Woodfield CA, Chen KK. Neonatal thyroid function : effect of a single exposure to iodinated contrast medium in utero. Radiology 2010 ; 256 : 744–50.

[15] Vanhasebrouck P, Verstraete AG, De Praeter C, Smets K, Zecic A, Craen M. Transplacental passage of a nonionic contrast agent. Eur J Pediatr 2005 ; 164 : 408–10.

[16] Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. Eur Radiol 2005 ; 15 : 1234–40.

[17] De Santis M, Straface G, Cavaliere AF, Carducci B, Caruso A. Gadolinium periconceptional exposure : pregnancy and neonatal outcome. Acta Obstet Gynecol Scand 2007 ; 86 : 99–101.

[18] Schaefer C, Meister R, Wentzeck R, Weber-Schoendorfer C. Fetal outcome after technetium scintigraphy in early pregnancy. Reprod Toxicol 2009 ; 28 : 161–6.

[19] Adelstein SJ. Administered radionuclides in pregnancy. Teratology 1999 ; 59 : 236–39.

[20] Chow SM, Yau S, Lee SH, Leung WM, Law SCK. Pregnancy outcome after diagnosis of differentiated thyroid carcinoma : no deleterious effect after radioactive iodine treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 ; 59 : 992–1000.

[21] Schlumberger M, De Vathaire F, Ceccarelli C, Delisle MJ, Francese C, Couette JE, et al. Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. J Nucl Med 1996 ; 37 : 606–12.

Rhumatologie

CHAPITRE 23

A.-P. Jonville-Béra, A. Fiacre

Colchicine (tableau 23.1)

La colchicine est indiquée dans la maladie périodique et la maladie de Behçet, pathologies qui peuvent affecter la femme jeune. Une étude a mis en évidence son passage placentaire [1].

Au 1er trimestre

La colchicine est embryotoxique et tératogène chez l'animal. En raison de son interférence avec les mitoses, une possible augmentation du risque d'anomalie chromosomique chez les enfants de mères traitées au moment de la conception avait été initialement évoquée [2, 3], mais des études récentes n'ont pas confirmé cette hypothèse. Ainsi, la proportion de malformations congénitales, d'anomalies chromosomiques et d'avortements spontanés est similaire entre les grossesses exposées (n = 179), les grossesses non exposées chez des femmes ayant la même pathologie (n = 197) et les grossesses sans pathologie (n = 312) [4]. Dans une autre étude, l'incidence des malformations (4,2 % *versus* 3,2 %) et des interruptions de grossesse était comparable entre 238 grossesses exposées à la colchicine et 964 grossesses exposées à des médicaments non tératogènes [5]. Les 11 malformations observées dans ces deux études n'avaient pas de spécificité d'organe et aucune n'était secondaire à une anomalie génétique. Par ailleurs, l'amniocentèse, réalisée chez la moitié des femmes traitées, a toujours été normale, ce qui ne permet pas d'éliminer formellement une augmentation du risque d'anomalie chromosomique, mais la rend peu probable.

Aux 2e et 3e trimestres, et en période prénatale

Dans les études où la colchicine a été poursuivie toute la grossesse, le taux de prématurité était plus élevé et le poids de naissance des nouveau-nés plus faible, en particulier lorsque le traitement avait été poursuivi jusqu'à l'accouchement, ce qui pourrait s'expliquer également par une pathologie maternelle plus sévère [5, 6]. Dans l'une des études précédentes, les enfants exposés *in utero* à la colchicine ont été suivis, pour certains jusqu'à l'âge de 10 ans, sans qu'il soit mis en évidence de troubles du développement [2]. Enfin, la présence d'un atropinique (méthylsulfate de tiémonium) dans certaines spécialités peut favoriser la survenue d'un iléus méconial chez le nouveau-né en cas de traitement jusqu'à l'accouchement.

Bien que la colchicine soit tératogène chez l'animal, les données publiées chez les femmes enceintes atteintes de maladie périodique et traitées par colchicine (le plus souvent de la conception à l'accouchement) sont très nombreuses et rassurantes. Lorsque l'état de santé de la mère le justifie, la colchicine peut être poursuivie pendant la grossesse. En cas de traitement poursuivi jusqu'à l'accouchement, il est judicieux de préférer une spécialité sans tiémonium.

Hypo-uricémiants (tableau 23.1)

Inhibiteurs de l'uricosynthèse : allopurinol, fébuxostat

Chez la souris, l'allopurinol à dose élevée induit des fentes palatines, des retards de croissance et une augmentation de la mortalité. Il n'y a pas de

données cliniques, ni de cas rapportés permettant d'évaluer les conséquences d'une exposition au 1er trimestre. En revanche, quelques dizaines de femmes ont été traitées en fin de grossesse ou au moment de l'accouchement, dans des essais portant sur la pré-éclampsie ou sur la réduction des marqueurs de l'hypoxie fœtale, sans effet délétère pour le nouveau-né [7, 8].

Avec le fébuxostat, les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet délétère embryonnaire ou fœtal. S'agissant d'un médicament très récent, il n'existe aucune donnée clinique.

Uricosurique : probénécide

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène du probénécide. Sur une série de 339 grossesses exposées au 1er trimestre, l'incidence des malformations majeures (5 %) n'était pas supérieure à celle attendue (4,1 %) [9].

Uricolytique : rasburicase

Avec la rasburicase, utilisée en cas de lyse tumorale, des effets tératogènes ont été observés chez l'animal pour des doses élevées. Aucune donnée clinique n'est disponible à ce jour.

Une élévation de l'acide urique est possible au cours des toxémies gravidiques mais ne nécessite pas de traitement spécifique. Si un traitement de l'hyperuricémie est nécessaire pendant la grossesse, le probénécide semble le traitement de choix. L'allopurinol est déconseillé et si une grossesse débute pendant le traitement, il convient, par prudence, de proposer une surveillance échographique orientée sur la face. En l'absence de données cliniques, le fébuxostat ne doit pas être utilisé. En raison de son indication très spécifique, l'utilisation de la rasburicase pendant la grossesse est envisageable, si la gravité de la pathologie maternelle le justifie.

Myorelaxants (tableau 23.1)

Les myorelaxants sont divisés en deux groupes : les benzodiazépines (tétrazépam), et les non-benzodiazépines (méphénésine, quinine et thiocolchicoside).

Méphénésine

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal et il n'existe pas de données pertinentes ou en nombre suffisant pour évaluer les effets de la méphénésine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

Quinine

Voir chapitre 15.2 : infectiologie, antipaludéens.

Tétrazépam

Voir chapitre 21 : psychiatrie, anxiolytiques, benzodiazépines.

Thiocolchicoside

Ce dérivé de la colchicine est embryotoxique et tératogène (retard de croissance, retard d'ossification, fente palatine, hydrocéphalie) chez l'animal. Les données cliniques sont peu nombreuses. Dans une étude portant sur 57 nouveau-nés de mères traitées au 1er trimestre, un seul présentait une malformation mineure (luxation de la hanche) [10].

Le tétrazépam peut éventuellement être utilisé, en évitant le 1er trimestre et une posologie élevée en fin de grossesse en raison du risque d'hypotonie, de détresse respiratoire ou de syndrome de sevrage chez le nouveau-né. En raison de la tératogenèse animale, l'utilisation de thiocolchicoside est déconseillée au 1er trimestre, mais les quelques données cliniques disponibles doivent permettre de rassurer une patiente exposée en début de grossesse. L'utilisation de méphénésine est déconseillée en l'absence de données et la quinine ne doit pas être utilisée dans cette indication en raison d'une possible toxicité fœtale.

Traitement de fond des rhumatismes inflammatoires (tableau 23.1)

Antipaludéens de synthèse

Chloroquine

Voir chapitre 15.2 : infectiologie, antipaludéens.

Hydroxychloroquine

La poursuite de l'hydroxychloroquine pendant la grossesse est longtemps restée un sujet de controverse en raison d'un risque évoqué de toxicité rétinienne ou auditive pour le nouveau-né. *A contrario*, l'arrêt d'un traitement efficace et la grossesse elle-même constituent des facteurs de risque de poussée lupique. Une étude a mis en évidence le passage transplacentaire de l'hydroxychloroquine, la concentration au cordon étant proche de la concentration plasmatique maternelle [11].

Au 1er trimestre

Outre des études non comparatives portant sur de petits effectifs de femmes et totalisant moins d'une centaine de grossesses exposées [9], quatre études observationnelles comparatives (trois cohortes et un cas-témoins) de plus grande taille permettent d'être rassurant. La plus importante ayant comparé le devenir des grossesses de 90 femmes lupiques traitées par hydroxychloroquine (100 à 200 mg/j) à celui de 53 femmes lupiques non traitées n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque malformatif [12]. Ces quatre études ont fait l'objet d'une méta-analyse qui a conclu que l'hydroxychloroquine n'augmentait ni le risque d'anomalie congénitale, (OR : 0,66 [0,25-1,75])ni celui de FCS (OR : 0,92 [0,49–1,72]) [13].

Aux 2e et 3e trimestres, et en période prénatale

Dans la méta-analyse citée précédemment, le risque de mort fœtale ou de prématurité n'était pas augmenté chez les femmes traitées par hydroxychloroquine pendant la deuxième partie de la grossesse. La toxicité oculaire des amino-4 quinoléines et le passage placentaire important de l'hydroxychloroquine ont conduit à s'interroger sur les éventuelles conséquences oculaires pour l'enfant. Dans trois études, il n'existait pas d'anomalie détectable au fond d'œil chez les enfants de mères traitées [12, 14, 15] et dans une étude sur six nourrissons, l'électrorétinogramme a toujours été normal [16]. Cependant, dans une étude plus récente, six des 21 nourrissons, exposés *in utero* et évaluées à l'âge de 3 à 7 mois, avaient des anomalies de l'électrorétinogramme et/ou des potentiels évoqués visuels, alors que le terme de naissance, la posologie maternelle moyenne et la proportion d'allaitement maternel étaient similaires à ceux des nourrissons sans anomalie oculaire [17]. En l'absence de données sur les conséquences cliniques à long terme de ces anomalies visuelles, celles-ci sont d'interprétation difficile. Enfin, dans une étude, l'électrocardiogramme (mesure du PR et du QTc) des nouveau-nés exposés *in utero* n'était pas différent de ceux non exposés [12].

En raison du bénéfice maternel attendu, l'hydroxychloroquine peut être poursuivie pendant la grossesse dans les pathologies où son arrêt expose la femme enceinte à une poussée évolutive (connectivites). En effet, les données disponibles à ce jour suggèrent l'absence d'augmentation du risque malformatif et d'effet délétère pour le fœtus, et les quelques études portant sur la recherche d'une toxicité rétinienne sont plutôt rassurantes mais nécessiteraient d'être confirmées par des suivis prospectifs prolongés d'enfants exposés *in utero*. Il convient donc de tenir compte, pour le suivi de l'enfant, du risque éventuel d'anomalie ophtalmologique.

D-pénicillamine et apparentés

D-pénicillamine

La D-pénicillamine modifie le métabolisme du collagène et des fibres élastiques et chélate différents métaux (cuivre, zinc, mercure, plomb). Chez le rat, elle induit des anomalies à type de : cutis laxa, arthrogrypose, spina bifida, fente palatine, hernie abdominale et anomalies diaphragmatiques. Pour certains auteurs, ces anomalies s'expliqueraient par le déficit maternel en cuivre et en zinc qu'elle induit.

Au 1er trimestre

Plus d'une centaine de grossesses exposées à la D-pénicillamine ont été rapportées chez des mères traitées pour une polyarthrite rhumatoïde, une cystinurie ou une maladie de Wilson [18–23]. Parmi elles, huit ont donné naissance à des nouveau-nés porteurs d'anomalies, dont cinq avaient une anomalie du tissu conjonctif à type de cutis laxa (pathologie des tissus conjonctifs due à des anomalies des fibres élastiques, caractérisée par une peau lâche, inélastique et

pendante, réalisant chez l'enfant un aspect de peau prématurément vieillie), quelquefois associé à une hernie inguinale et à d'autres malformations. Chez l'un de ces enfants, le cutis laxa a été transitoire, alors que deux autres ayant également une atteinte généralisée du tissu conjonctif (vasculaire, articulaire…) sont décédés [18, 21]. Dans une revue de la littérature totalisant 153 grossesses traitées par D-pénicillamine pour une maladie de Wilson, seulement quatre cas de malformation ont été rapportés (un spina bifida, deux cutis laxa transitoire et une fente oropalatine) parmi les 151 nouveau-nés ou fœtus examinables [24]. Pour certains auteurs, les malformations seraient, par analogie aux données animales, secondaires à un déficit en zinc et/ou en cuivre induit par l'effet chélateur de la D-pénicillamine. Ceci expliquerait un moindre risque d'effet tératogène lorsque la femme est traitée pour une maladie de Wilson.

Aux 2e et 3e trimestres

Les manifestations néonatales potentielles peuvent être déduites des effets indésirables observés chez l'adulte, essentiellement hématologiques (thrombopénie, agranulocytose) et rénaux (protéinurie). Afin de diminuer ces risques, il est préférable d'utiliser la plus petite posologie possible (moins de 1 g/j si possible) en fin de grossesse. Par ailleurs, une publication fait état de deux jumeaux exposés *in utero* ayant un goître, l'hypothyroïdie étant probablement secondaire à une inhibition par la D-pénicillamine de l'activité thyroperoxidase *in utero* [25].

Même si l'incidence semble faible, les effets tératogènes observés avec la D-pénicillamine conduisent à préconiser son arrêt pendant la grossesse, en dehors des rares situations, comme la maladie de Wilson, où sa poursuite est indispensable et où le risque tératogène semble limité. En dehors de ces cas, une contraception efficace est recommandée pendant le traitement.

Tiopronine

Aucune donnée animale ou clinique ne permet d'évaluer un effet malformatif de la tiopronine, dérivé thiol proche de la D-pénicillamine.

En raison de l'absence de données animales et cliniques, l'utilisation de la tiopronine est déconseillée au cours de la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de mesure contraceptive.

Léflunomide

Le léflunomide est transformé en un métabolite actif qui a des effets immunomodulateurs et antiprolifératifs. Il est embryotoxique et tératogène chez l'animal à des doses correspondant aux doses thérapeutiques humaines. Les principales anomalies sont des malformations cérébrales (hydrocéphalie), de la face, des yeux (anophtalmie, microphtalmie), du rachis, des côtes et des membres. Ces effets seraient dus au métabolite actif dont la très longue demi-vie d'élimination explique qu'il peut persister dans le plasma jusqu'à 2 ans après l'arrêt du traitement [26]. Son élimination est accélérée par l'administration de colestyramine ou de charbon activé *(wash out)*.

En raison d'un effet tératogène puissant observé chez l'animal, le léflunomide est considéré comme potentiellement tératogène chez l'homme. Si quelques cas isolés et de petites séries de grossesses exposées ont rapporté la naissance de nouveau-nés normaux, l'exposition avait toujours été interrompue précocement et/ou s'était accompagnée d'une procédure de *wash out* qui permet d'accélérer l'élimination du métabolite [27–28]. Parmi eux, une femme traitée jusqu'à 16 SA a donné naissance à un nouveau-né prématuré porteur d'une cécité et d'une encéphalopathie [29]. Seules deux femmes (une grossesse débutée 6 mois après l'arrêt du léflunomide et une exposée jusqu'à 9 SA) ont donné naissance à des nouveau-nés indemnes de malformation alors qu'elles n'avaient pas bénéficié d'un *wash out* [30]. Une étude fait état d'une incidence de malformation majeure similaire pour 64 grossesses débutées pendant le traitement en comparaison à 108 grossesses de patientes ayant une polyarthrite rhumatoïde non traitée et 78 témoins [31]. En réalité, la faible incidence des malformations majeures dans le groupe traité s'explique aisément par l'arrêt très précoce du léflunomide (en moyenne à 3,2 SG) et surtout par le fait que 61 des 64 femmes avaient suivi une procédure de *wash out* efficace car confirmée par la très faible concentration en métabolite. Par ailleurs, l'incidence des malformations mineures était plus importante dans le groupe exposé au léflunomide.

En raison des effets tératogènes observés chez l'animal, le léflunomide est contre-indiqué chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive efficace, celle-ci devant être poursuivie jusqu'à 2 ans après l'arrêt du traitement, en raison de la persistance du risque pendant cette période. L'existence d'une grossesse doit être exclue avant la mise en route du traitement et les femmes en âge de procréer doivent être averties de la nécessité d'une période d'attente avant d'envisager une grossesse.

En cas de grossesse débutée pendant le traitement, le léflunomide doit être immédiatement interrompu et une procédure de *wash out* mise en route rapidement. Elle consiste en l'administration pendant 11 jours de colestyramine (24 g/j en 3 fois) ou de charbon activé en poudre (200 g/j en 4 fois). Cette procédure associée à l'arrêt rapide du léflunomide avant 4 semaines de grossesse semble diminuer le risque malformatif pour l'enfant à naître.

En cas de grossesse dans les 2 ans qui suivent l'arrêt du léflunomide, la procédure de *wash out* (voir ci-dessus) doit être débutée le plus rapidement possible, si possible dès le retard de règles.

En cas de désir de grossesse, il est nécessaire d'attendre 2 ans après l'arrêt du traitement ou de faire une procédure de *wash out* (voir ci-dessus) complète avant de débuter une conception. La grossesse n'est alors autorisée qu'après avoir vérifié que la concentration plasmatique du métabolite actif est inférieure à 0,02 mg/L depuis plus d'un mois et demi (contrôlé à deux reprises à un intervalle d'au moins 14 jours).

Sels d'or : aurothiopropanolsulfonate de sodium

L'aurothiopropanolsulfonate de sodium a été peu à peu abandonné au profit d'autres produits, en raison de sa mauvaise tolérance. Les sels d'or sont tératogènes chez l'animal à forte dose (hydronéphrose, hydrocéphalie, fente palatine, gastroschisis, malformations oculaires et cardiaques). Chez l'homme, ils traversent le placenta et sont retrouvés dans le sang fœtal à une concentration plasmatique proche de la concentration maternelle, mais sont aussi détectables dans le foie fœtal [32]. Un cas isolé de fente labiopalatine et d'anomalie cérébrale a été décrit chez le nouveau-né dont la mère avait poursuivi les sels d'or jusqu'à 20 semaines de grossesse [33]. Cependant, dans deux séries portant sur un total 129 patientes traitées au 1er trimestre, dont 26 pendant toute la grossesse, seules deux malformations mineures sont signalées (dysplasie de la hanche et aplatissement de l'acétabulum) [34, 35].

L'utilisation de sels d'or est déconseillée pendant la grossesse en raison de données insuffisantes. La survenue d'une grossesse non programmée pendant le traitement doit conduire à interrompre le traitement et à proposer une surveillance échographique orientée.

Autres traitements de fond des rhumatismes inflammatoires

Biothérapies

Voir chapitre 24 : système immunitaire et protéines thérapeutiques, anticorps monoclonaux et protéines de fusion.

Méthotrexate

Voir chapitre 8 : cancérologie.

Sulfasalazine

Voir chapitre 12 : gastroentérologie, médicaments des maladies inflammatoires chroniques intestinales.

Traitements de l'ostéoporose

(tableau 23.1)

Biphosphonates : alendronate, étidronate, ibandronate, risédronate, zolédronate

Les études animales ont mis en évidence des anomalies viscérales avec certains biphosphonates, mais surtout des altérations osseuses communes à la classe (retard de développement du squelette fœtal, raccourcissement de la diaphyse osseuse,

déformations angulaires des os longs), ainsi qu'une hypocalcémie fœtale, un allongement de la gestation et des morts fœtales et néonatales (probablement secondaires à l'hypocalcémie). Tous ces médicaments s'accumulent dans l'os pendant de longues années et, théoriquement, leur relargage est possible au cours de la grossesse.

En cumulant les données de deux séries prospectives, 45 grossesses exposées à proximité ou après la conception, majoritairement à l'alendronate (n = 36), peuvent être analysées [36, 37]. Le seul cas d'anomalie rapporté était un syndrome d'Apert, maladie autosomique dominante associant une craniosténose et des syndactylies des membres. Quelques publications isolées mentionnent aussi l'utilisation d'un biphosphonate par voie injectable au cours du 3e trimestre de la grossesse dans un contexte d'hypercalcémie maligne maternelle, la seule conséquence mentionnée étant alors une hypocalcémie néonatale transitoire [38]. Pour l'ensemble de ces observations, il n'a pas été mis en évidence d'anomalie osseuse chez le nouveau-né, quelle que soit la période d'exposition maternelle au biphosphonate.

Calcitonine

La calcitonine est un polypeptide dont le poids moléculaire élevé explique l'absence probable de passage placentaire et d'effet tératogène chez l'animal [9]. Le seul cas évaluable concerne le traitement d'une patiente à partir du 2e trimestre pour un granulome à cellules géantes de la mâchoire, sans qu'il soit mentionné de conséquences pour le nouveau-né [39].

Hormone parathyroïdienne recombinante, raloxifène, ranélate de strontium

Le raloxifène, l'hormone parathyroïdienne recombinante et le ranélate de strontium ne sont indiqués que chez la femme ménopausée. Aucune donnée clinique n'est disponible avec ces trois médicaments dont deux induisent des anomalies chez l'animal (anomalies ventriculaires, hydrocéphalies, malformations costales et excavations rénales pour le raloxifène et malformations osseuses et des dents pour le ranélate de strontium).

Tériparatide

Cet analogue structurel de la parathyroïde n'est pas tératogène chez l'animal, et l'embryotoxicité retrouvée chez le lapin pourrait résulter d'une sensibilité particulière de cette espèce. En l'absence de données cliniques, une contraception reste recommandée pendant le traitement chez les femmes en âge de procréer.

En dehors de certaines pathologies exceptionnelles comme l'hypercalcémie maligne, les anti-ostéoporotiques n'ont pas d'indications pendant la grossesse et la plupart ne sont indiqués que chez la femme ménopausée. Dans les rares indications des biphosphonates chez la femme en âge de procréer (prévention de l'ostéoporose cortisonique, ostéogenèse imparfaite…), il est recommandé, par prudence, d'attendre 6 à 12 mois après l'arrêt du traitement avant de débuter une grossesse. En cas de grossesse débutée pendant ou au décours immédiat d'un traitement par un biphosphonate, les données cliniques sont encore insuffisantes, mais permettent d'être rassurant. Une surveillance du développement fœtal (squelette) est cependant recommandée ainsi qu'un bilan phosphocalcique à la naissance.

Références

[1] Amoura Z, Schermann JM, Zerah X, Wechsler B, Godeau P. Première mise en évidence du passage transplacentaire de la colchicine au cours de la maladie périodique. Rev Med Interne 1993 ; 14 : 593.

[2] Rabinovitch D, Zemer E, Kukia E, Sohar E, Mashiach S. Colchicine treatment in conception and pregnancy : two hundred thirty-one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. Am J Reprod Immunol 1992 ; 28 : 245–6.

[3] Berkenstadt M, Weisz B, Cuckle H, Di-Castro M, Guetta E, Barkai G. Chromosomal abnormalities and birth defects among couples with colchicine treated familial Mediterranean fever. Am J Obstet Gynecol 2005 ; 193 : 1513–6.

[4] Ben Chetrit E, Ben Chetrit A, Berkun Y, Ben Chetrit E. Pregnancy outcomes in women with Familial Mediterranean fever receiving colchicine : is amniocentesis justified ? Arthrit Care Res 2010 ; 62 : 143–8.

[5] Diav-Citrin O, Shechtman S, Schwartz V, Avgil-Tsadok M, Finkel-Pekarsky V, Wajnberg R, et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to colchicine. Am J Obstet Gynecol 2010 ; 203 : 144 e1-6.

[6] Ofir D, Levy A, Wiznitzer A, Mazor M, Sheiner E. Familial Mediterranean fever during pregnancy : an independent risk factor for preterm delivery. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008 ; 141 : 115–8.

[7] Gülmezoğlu AM, Hofmeyr GJ, Oosthuisen MM. Antioxidants in the treatment of severe pre-eclampsia : an explanatory randomised controlled trial. Br J Obstet Gynaecol 1997 ; 104 : 689–96.

[8] Torrance HL, Benders MJ, Derks JB, Rademaker CM, Bos AF, van den Berg P, et al. Maternal allopurinol during fetal hypoxia lowers cord blood levels of the brain injury marker S-100B. Pediatrics 2009 ; 124 : 350–7.

[9] Briggs G, Freeman R, Yaffe S. Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to foetal and neonatal risk. 8th ed. Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins ; 2008.

[10] Lagarce L, Vial T, Boyer M, Ollagnier M, Disson Dautriche A, Bruhat C, et al. Thiocolchicoside in the first trimester of pregnancy, a french collaborative study. Fundam Clin Pharmacol 2007 ; 21(Suppl. 1) : 57.

[11] Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Aymard G, Le TH, Wechsler B, Vauthier D, et al. Evidence of transplacental passage of hydroxychloroquine in humans. Arthritis Rheum 2002 ; 46 : 1123–4.

[12] Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Huong DLT, Sebbough D, Wechsler B, et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases : a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. Arthritis Rheum 2003 ; 48 : 3207–11.

[13] Sperber K, Hom C, Peng Chao C, Shapiro D, Ash J. Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases. Pediatr Rheumato Online J 2009 ; 7:9 May 13.

[14] Klinger G, Morad Y, Westall CA, Laskin C, Spitzer KA, Koren G, et al. Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases. Lancet 2001 ; 358 : 813–4.

[15] Motta M, Tincani A, Faden D, Zinzini E, Lojacono A, Marchesi A, et al. Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. J Perinatol 2005 ; 25 : 86–9.

[16] Cimaz R, Brucato A, Meregalli E, Muscará M, Sergi P. Electroretinograms of children born to mothers treated with hydroxychloroquine during pregnancy and breast-feeding : comment on the article by Costedoat-Chalumeau et al. Arthritis Rheum 2004 ; 50 : 3056–7.

[17] Renault F, Flores-Guevara R, Renaud C, Richard P, Vermersch AI, Gold F. Visual neurophysiological dysfunction in infants exposed to hydroxychloroquine in utero. Acta Paediatr 2009 ; 98 : 1500–3.

[18] Mjolnerod OK, Rasmussen K, Dommerued SA, Gjeruldsen ST. Congenital connective-tissue defect probably due to D-penicillamin treatment in pregnancy. Lancet 1971 ; 1 : 673–5.

[19] Linares A, Zarranz JJ, Rodriguez-Alarcon J, Diaz-Perez JL. Reversible cutis laxa due to maternal penicillamine treatment. Lancet 1979 ; 2 : 43.

[20] Harpey JP, Jaudon MC, Clavel JP, Galli A, Darbois Y. Cutis laxa and low serum zinc after antenatal exposure to penicillamine. Lancet 1983 ; 2 : 858.

[21] Gal P, Ravenel SD. Contractures and hydrocephalus with D-penicillamine and maternal hypotension. J Clin Dysmorphol 1984 ; 2 : 9–12.

[22] Biller J, Swiontoniowski M, Brazis PW. Successful pregnancy in Wilson's disease : a case report and review of the literature. Eur Neurol 1985 ; 24 : 306–9.

[23] Pinter R, Hogge W, McPherson E. Infant with severe penicillamine embryopathy born to a woman with Wilson disease. Am J Med Genet 2004 ; 128A : 294–8.

[24] Sternlieb I. Wilson's disease and pregnancy. Hepatology 2000 ; 31 : 531–2.

[25] Hanukoglu A, Curiel B, Berkowitz D, Levine A, Sack J, Lorberboym M. Hypothyroidism and dyshormonogenesis induced by D-penicillamine in children with Wilson's disease and healthy infants born to a mother with Wilson's disease. J Pediatr 2008 ; 153 : 864–6.

[26] Brent RL. Teratogen update : reproductive risks of leflunomide (Arava) ; a pyrimidine synthesis inhibitor : counselling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child. Teratology 2001 ; 63 : 106–12.

[27] Hajdyla-Banaś I, Banas T, Rydz-Stryszowska I, Batko B, Skura A, Górnisiewicz T, et al. Pregnancy course and neonatal outcome after exposure to leflunomide--2 cases report and review of literature. Przegl *Lek* 2009 ; 66 : 1069–71.

[28] Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age : a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. J Rheumatol 2003 ; 30 : 241–46.

[29] Neville CE, McNally J. Maternal exposure to leflunomide associated with blindness and cerebral palsy. Rheumatology 2007 ; 46 : 1506.

[30] De Santis M, Straface G, Cavaliere A, Carducci B, Caruso A. Paternal and maternal exposure to leflunomide : pregnancy and neonatal outcome. Ann Rheum Dis 2005 ; 64 : 1096–97.

[31] Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, Braddock SR, Xu R, Lopez-Jimenez J, et al. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. Arthritis Rheum 2010 ; 62 : 1494–503.

[32] Møller-Madsen B, Danscher G, Uldbjerg N, Allen JG. Autometallographic demonstration of gold in human fetal liver and placenta. Rheumatol Int 1987 ; 7 : 47–8.

[33] Rogers JG, Anderson RM, Chow CW, Gillam GL, Markman L. Possible teratogenic effects of gold. Aust Paediatr J 1980 ; 16 : 194–5.

[34] Miyamoto T, Miyaji S, Horiuchi Y, Hara M, Ishihara K. Gold therapy in bronchial asthma with special emphasis upon blood level of gold and its teratogenicity (author's transl). Nippon Naika Gakkai Zasshi 1974 ; 63 : 1190–7.

[35] Tarp U, Graudal H. A follow-up study of children exposed to gold compounds in utero. Arthritis Rheum 1985 ; 28 : 235–6.

[36] Ornoy A, Wajnberg R, Diav-Citrin O. The outcome of pregnancy following pre-pregnancy or early pregnancy alendronate treatment. Reprod Toxicol 2006 ; 22 : 578–9.

[37] Levy S, Fayez I, Taguchi N, Han JY, Aiello J, Matsui D, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to biphosphonate. Bone 2009 ; 44 : 428–30.

[38] Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Koren G. Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy ? J Obstet Gynaecol Can 2008 ; 30 : 1146–8.

[39] O'Regan EM, Gibb DH, Odell EW. Rapid growth of giant cell granuloma in pregnancy treated with calcitonin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001 ; 92 : 532–8.

Tableau 23.1. Utilisation des médicaments à visée rhumatologique chez la femme enceinte

	Utilisation possible (données rassurantes ou bénéfice thérapeutique important)		À éviter par prudence (peu de données mais absence d'éléments inquiétants)	Déconseillé (données insuffisantes ou suspicion d'effets nocifs)	Contre-indiqué
	Première intention	Seconde intention			
Colchicine					
		Colchicine	Colchicine associée au tiémonium (en fin de grossesse)		
Hypouricémiants					
		Probénécide		Allopurinol Fébuxostat Rasburicase	
Myorelaxants					
Benzodiazépines			Tétrazépam		
Autres				Méphénésine Quinine Thiocolchicoside	
Traitement de fond des rhumatismes inflammatoires					
Antipaludéens de synthèse		Chloroquine Hydroxychloroquine			
D-pénicillamine et apparentés		(D-pénicillamine : si maladie de Wilson)		D-pénicillamine Tiopronine	
Léflunomide					Léflunomide
Sels d'or				Aurothiopropanolsulfonate de Na	
Autres traitements de fond	Sulfasalazine	Ciclosporine	Abatacept(1) Adalimumab(1) Certolizumab(1) Étanercept(1) Infliximab(1) Rituximab(1) Tocilizumab(1)		Méthotrexate
Traitement de l'ostéoporose					
Biphosphonates			Alendronate	Étidronate Ibandronate Risédronate Zolédronate	
Autres			Calcitonine		Tériparatide

(1) À réserver exclusivement aux formes sévères. L'abatacept, les anti-TNF (notamment adalimumab, certolizumab et infliximab) et le tocilizumab devraient être évités au-delà du 2e trimestre en raison d'une longue demi-vie d'élimination et du risque infectieux potentiel pour la mère et le nouveau-né.

Système immunitaire et protéines thérapeutiques

CHAPITRE 24

A. Gouraud, T. Vial

Anticorps monoclonaux et protéines de fusion

Ces produits de biothérapie connaissent un essor important avec des indications variées notamment en cancérologie et dans les maladies inflammatoires chroniques. En raison de leur spécificité croissante pour l'espèce humaine, les études animales de reprotoxicité sont problématiques car les espèces habituelles ne peuvent pas être utilisées ou n'apportent que des indications fragmentaires et partiellement validées.

Les anticorps monoclonaux et les protéines de fusion ont généralement un poids moléculaire élevé, mais un transport actif vers le fœtus est possible en raison de leur structure de type immunoglobuline G (IgG). Celui-ci est très limité mais mesurable pendant l'organogenèse, et il s'accroît progressivement au cours de la grossesse, aboutissant à des concentrations plasmatiques plus élevées chez le nouveau-né que chez la mère [1]. Ce transport a aussi été montré pour les fragments Fab d'anticorps. Ces anticorps ont parfois une longue demi-vie d'élimination, d'où une exposition fœtale prolongée au-delà de la date d'arrêt du traitement. Enfin, certains peuvent modifier l'immunotolérance maternofœtale et/ou avoir des conséquences sur le développement fœtal en raison d'un passage transplacentaire significatif à partir du 2e trimestre.

En raison du nombre important d'anticorps monoclonaux et de protéines de fusion commercialisés ou en voie de l'être, seuls sont abordés ceux pour lesquels des informations spécifiques sont disponibles chez la femme enceinte, en les classant selon leur cible pharmacologique. On peut toutefois rappeler, avec les limites indiquées ci-dessus, que les études précliniques n'ont pas mis en évidence d'effet mutagène ou tératogène avec ces médicaments lorsque celles-ci ont été réalisées. Pour certains, une augmentation de l'incidence des avortements (p. ex. interférons), du taux de prématurité et/ou de la mortalité néonatale (p. ex. ipilimumab) a toutefois été observée chez le primate. Beaucoup sont aussi susceptibles d'augmenter le risque d'infection au cours de la grossesse. Enfin, et par mesure de précaution, la prescription de la plupart d'entre eux est assortie de la nécessité d'une contraception chez la femme en âge de procréer, pendant et après la fin du traitement (pour une durée correspondant généralement à leur élimination).

Médicaments ciblant le facteur de nécrose tumorale (TNF) : anti-TNF

Ce sont des anticorps monoclonaux de type IgG1 (adalimumab, infliximab), des fragments Fab d'anticorps (certolizumab) ou une protéine de fusion entre le récepteur du TNF-alpha et un fragment d'IgG1 (étanercept). Tous ciblent le TNF, cytokine de type Th1 qui joue un rôle central dans plusieurs maladies inflammatoires chroniques, et qui est supposé être impliqué dans certaines pathologies conduisant à une infertilité, des FCS à répétition ou une pré-éclampsie.

Au 1er trimestre

Les études précliniques ne montrent pas d'effet mutagène ou tératogène, y compris chez le singe. Les données cliniques relatives à l'utilisation d'un anti-TNF chez la femme enceinte sont le plus souvent issues de séries de cas, d'études observationnelles et de registres. Toutes indications et médicaments confondus, elles regroupent actuellement des informations sur plusieurs centaines de grossesses exposées pour l'essentiel à l'infliximab (plus de 1000), plus rarement à l'adalimumab (environ 200) ou l'étanercept (environ 150) [2–8], les données étant encore absentes avec le certolizumab. Lorsqu'il s'agit de grossesses non planifiées chez une patiente ayant une polyarthrite rhumatoïde, une exposition concomitante au méthotrexate est fréquente et doit être prise en compte dans l'évaluation du risque malformatif. De ces études, il ressort que le risque de FCS ne paraît pas augmenté en comparaison à celui de patientes ayant la même pathologie mais non traitées par ces médicaments. Il a même été suggéré que l'utilisation en période périconceptionnelle d'un anti-TNF améliorerait le taux de grossesse spontanée ou après fécondation *in vitro* chez certaines patientes ayant des antécédents de FCS à répétition [9]. Sur le plan malformatif, ces études ne sont pas en faveur d'une augmentation du risque global de malformations majeures ou d'un tableau malformatif spécifique, même si l'on ne peut encore exclure des associations avec des anomalies rares. Une seule publication ayant identifié, après analyse des notifications reçues par la FDA, 41 cas de malformations chez des nouveau-nés exposés *in utero* à un anti-TNF, a suggéré un possible lien avec le syndrome VACTERL qui associe des anomalies vertébrales, anales, cardiaques, trachéo-œsophagienne, rénales et des membres [10]. Cette étude a été très critiquée, un seul cas correspondant réellement aux critères de ce syndrome [11], et cette association rare n'a d'ailleurs pas été retrouvée dans les grandes études prospectives [4].

Aux 2e et 3e trimestres, et en période périnatale

Le passage placentaire de l'adalimumab et de l'infliximab aux 2e et 3e trimestres a été confirmé, et les concentrations plasmatiques mesurées chez des nouveau-nés 10 à 14 semaines après la dernière administration maternelle pouvent être supérieures aux concentrations maternelles [8, 12]. Ce passage semble plus limité (< 10 %) pour l'étanercept et le certolizumab [13, 14]. La persistance ultérieure d'une concentration significative d'anti-TNF chez le nouveau-né est fonction de la concentration plasmatique néonatale et de la demi-vie d'élimination du médicament considéré, l'infliximab pouvant être détecté jusqu'à 6 mois après la naissance en cas de traitement jusqu'à l'accouchement, alors que dans des conditions similaires d'exposition, l'étanercept n'est plus détectable à 3 mois [14]. Afin de limiter cette exposition néonatale, une interruption du traitement maternel vers 30 SA est généralement proposée. Cette précaution est cependant probablement insuffisante, des concentrations détectables d'infliximab ayant été retrouvées au sang du cordon de nouveau-nés exposés jusqu'à 26 SA [12]. Cette interruption de traitement doit cependant être prudente afin d'éviter une poussée de la maladie maternelle.

Le suivi à distance de quelques enfants exposés *in utero* n'a, à ce jour, pas révélé d'infection atypique par rapport à des enfants de la même tranche d'âge, mais ce risque ne peut pas être éliminé en raison de la faible puissance de ces études. L'utilisation de vaccins vivants (BCG, rotavirus…) doit être différée tant que perdure une concentration significative d'anti-TNF et, par précaution, après de l'âge de 6 mois, en raison du risque de maladie vaccinale, comme cela a été rapporté chez un nouveau-né de 3 mois exposé *in utero* à l'infliximab et décédé à l'âge de 4 mois d'une BCGite disséminée [15]. En revanche, les vaccins inactivés peuvent être réalisés.

Chez une patiente traitée qui envisage une grossesse et en cas de pathologie active, il semble possible de poursuivre le traitement jusqu'au diagnostic de la grossesse, même si, par précaution, les recommandations actuelles préconisent une contraception pendant le traitement et un arrêt de celui-ci 5 à 6 mois avant une conception pour l'adalimumab et l'infliximab. Si la pathologie maternelle est très sévère, le traitement peut éventuellement être poursuivi en essayant de l'interrompre avant 26 SA. Si le traitement est poursuivi au-delà, et particulièrement pour l'adalimumab et l'infliximab, il faut prendre en compte le risque d'immunodépression néonatale et différer la réalisation des vaccins vivants après les 6 mois de l'enfant. Dans tous les cas, la surveillance obstétricale impose un suivi maternel strict en raison du risque infectieux.

Médicament ciblant l'interleukine 1 (IL-1) : anakinra

L'anakinra est une forme recombinante de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 humaine qui inhibe l'activité des IL-1, et est indiqué en association au méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde. Il n'est pas mutagène et les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet délétère sur la grossesse à des doses très supérieures à celles utilisées en thérapeutique.

Un seul cas d'utilisation de l'anakinra pendant la grossesse a été publié, avec mention d'un RCIU [16].

Médicament ciblant l'interleukine 6 (IL-6) : tocilizumab

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé de type IgG1, dirigé contre le récepteur de l'IL-6 et indiqué en association au méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde. L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire qui pourrait être associée à certaines pathologies obstétricales (fausses couches tardives, pré-éclampsie).

Les études animales de reprotoxicité avec un analogue murin de l'IL-6 n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou de toxicité embryofœtale. En clinique, le suivi de 18 femmes pour lesquelles le traitement avait été arrêté au moment du diagnostic de la grossesse a recensé sept FCS (cinq en association au méthotrexate) et onze naissances à terme (dix nouveau-nés sans anomalie et un décédé au 3e jour sans lien évident avec l'exposition maternelle) [17].

Médicament ciblant l'interleukine 12 et 23 : ustekinumab

Cet anticorps monoclonal humain de type IgG1 est indiqué dans le psoriasis résistant. Les études chez le singe n'ont pas montré d'effet délétère sur la grossesse ou les embryons exposés. Lors des essais cliniques, 12 grossesses ont été enregistrées au cours ou au décours du traitement, avec cinq FCS et sept nouveau-nés sans anomalie (Centocor Data on File 2009), mais la période exacte d'exposition à l'ustekinumab est inconnue.

Médicaments ciblant les molécules d'adhésion : natalizumab

Le natalizumab, indiqué dans les formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente–récurrente, est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4 qui inhibe sélectivement des intégrines dont certaines sont impliquées dans la phase d'implantation et de développement placentaire ou jouent un rôle dans le développement cardiaque, la lymphopoïèse et l'hématopoïèse fœtale. Les études animales n'ont pas montré d'effet tératogène et, en particulier, pas d'anomalies cardiaques, mais des atteintes hématologiques réversibles (lymphocytose, thrombopénie) ont été constatées chez le singe.

En clinique, les données d'exposition chez la femme enceinte sont issues principalement d'une étude comparative chez des patientes ayant une SEP traitée ou non par natalizumab et d'un registre prospectif [18, 19]. Elles totalisent un peu moins de 200 suivis de grossesses chez des patientes exposées dans les 3 mois précédents la conception ou jusqu'au diagnostic de la grossesse. Les résultats de ces deux études ne montrent pas d'augmentation du taux de FCS, de grossesses extra-utérines, de prématurités ou de malformations par rapport à la population générale. Seulement deux cas d'exposition au-delà du 1er trimestre ont été publiés, dont l'un jusqu'à 28 SA et l'autre pendant toute la grossesse, avec naissance à terme de nouveau-nés sans anomalie morphologique, ni hématologique, et avec un suivi clinique normal au cours des premières semaines de vie [20, 21].

Médicament ciblant le CD20 : rituximab

Le rituximab, anticorps monoclonal chimérique de structure IgG1 dirigé contre le CD20, induit une déplétion profonde et prolongée en lymphocytes B. Il est utilisé dans certains lymphomes, la polyarthrite rhumatoïde et diverses pathologies auto-immunes. Sa demi-vie est longue et il peut être détecté dans le sérum 3 à 6 mois après la fin de la dernière perfusion. Chez l'animal, le rituximab n'est ni tératogène ni fœtotoxique, mais une

diminution lentement réversible des lymphocytes B est observée chez les fœtus exposés.

Les données cliniques reposent essentiellement sur celles de la firme qui totalisent 125 grossesses exposées en période périconceptionnelle ou au cours des 2e et 3e trimestres (19 patientes), avec une incidence de FCS et de malformations similaire à celle attendue [22]. En cas de traitement au-delà du 1er trimestre, une déplétion en lymphocytes B chez le nouveau-né est fréquemment retrouvée, avec normalisation dans les 4 à 6 mois suivant la naissance [22, 23]. Le rituximab a été détecté au sang du cordon chez les nouveau-nés ayant une lymphopénie, ainsi que chez ceux pour lesquels la dernière administration avait eu lieu moins de 12 semaines avant l'accouchement [22]. Malgré ces anomalies, il n'a pas été observé d'augmentation anormale du nombre d'infection clinique lors du suivi des enfants, et leur réponse vaccinale était normale. En revanche, un risque de neutropénie retardée, identique à celui observé chez l'adulte est possible.

Les données disponibles à ce jour permettent de rassurer une femme exposée en début de grossesse au rituximab. Si la pathologie maternelle est suffisamment sévère pour justifier son utilisation au 2e ou au 3e trimestre, une augmentation du risque infectieux materno-fœtal et le risque de neutropénie retardée doivent être pris en compte, nécessitant notamment un contrôle hématologique néonatal (incluant les sous-populations lymphocytaires). Les vaccinations par vaccins inactivés peuvent être réalisées selon le calendrier habituel mais par précaution, il est préférable de différer l'administration de vaccins vivants après le 6 mois de vie.

Médicament ciblant le complément : éculizimab

L'éculizimab, anticorps monoclonal humanisé recombinant IgG2/4 inhibant l'activation de la fraction terminale du complément, est utilisé dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, maladie qui s'aggrave au cours de la grossesse avec un haut risque thrombotique, et dans le syndrome hémolytique et urémique atypique dont la grossesse peut être une cause.

Les études animales n'ont pas révélé d'effet tératogène ni fœtotoxique. En clinique, sept grossesses exposées (quatre au 1er trimestre, deux pendant toute la grossesse et une au 3e trimestre) ont été rapportées, sans conséquence pour les nouveau-nés [24]. Sur les trois grossesses traitées jusqu'à l'accouchement, une faible concentration d'éculizumab était présente au sang du cordon dans un cas, suggérant un passage transplacentaire faible.

Dans la limite des données disponibles, l'utilisation de l'éculizumab paraît possible au cours de la grossesse si la pathologie maternelle le justifie.

Médicaments ciblant le *vascular endothelial growth factor* (VEGF) : bévacizumab

Le bévacizumab, anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 dirigé contre le VEGF, entraîne une inhibition de l'angiogenèse et de la prolifération tumorale. En principe réservé à des indications cancérologiques par voie IV, il est utilisé hors AMM par voie intravitréale dans la forme humide de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, voie d'administration qui conduit à des concentrations très inférieures à celles observées en cancérologie.

Au cours de la grossesse, le VEGF joue un rôle essentiel dans la maturation de l'oocyte, l'implantation embryonnaire, l'angiogenèse et la vascularisation placentaire et fœtale, et certains polymorphismes du VEGF seraient associés à la survenue de FCS à répétition. Chez le singe, le bévacizumab entraîne une inhibition de la maturation des follicules ovariens et une raréfaction ou une absence des corps jaunes.

Les données humaines se limitent à moins d'une dizaine de grossesses exposées à une ou plusieurs injections intravitréenne de bévacizumab. Pour cinq grossesses ayant comporté une à six injections, généralement après le 1er trimestre, aucune complication obstétricale n'a été notée et le suivi de 3 à 23 mois des enfants n'a retrouvé aucun

trouble du développement et de la croissance [25]. En revanche, deux cas de FCS précoces survenues 7 et 10 jours après une injection intravitréenne de bévacizumab au début d'une grossesse ignorée ont été signalés [26].

Compte tenu des données actuelles, l'utilisation par voie systémique du bévacizumab chez la femme enceinte reste contre-indiquée. En cas d'exposition par voie intravitréenne, le risque est probablement faible en raison de la dose utilisée et du faible passage systémique.

Médicament ciblant HER : trastuzumab

Le trastuzumab, anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 dirigé contre un récepteur du facteur de croissance épidermique humain (HER-2), est indiqué dans les cancers du sein et gastriques métastatiques. Chez le singe, il n'a pas été noté d'impact sur la fertilité ou d'effet tératogène pour des doses élevées. Néanmoins, l'importance du récepteur du facteur de croissance épidermique pour l'implantation de l'embryon et le développement fœtal, en particulier au niveau cardiaque, neuronal, craniofacial et pulmonaire, a été montrée dans d'autres espèces. De plus, le récepteur du facteur de croissance épidermique est présent au niveau du rein fœtal humain.

Les données cliniques portent actuellement sur 15 suivis de grossesses [27]. Dans quatre cas comportant une exposition limitée au 1er trimestre, il a été noté une grossesse ectopique et trois nouveaunés sans anomalie avec un suivi normal entre 14 mois et 3 ans. Dans les onze autres cas correspondant à la poursuite ou à un début du traitement après le 1er trimestre, un oligo- ou un amnios a été rapporté huit fois. Celui-ci peut apparaître après une seule perfusion et se normalise lorsque le traitement est interrompu, les nouveau-nés n'ayant alors pas de séquelle rénale. En revanche, si l'accouchement survient avant sa régression, une insuffisance rénale néonatale transitoire est possible. Trois décès sont aussi survenus chez des prématurés, dont un avait un aspect hypoplasique du rein. Enfin, la grossesse augmente le risque de conséquences de l'effet cardiotoxique maternel du traztuzumab [28].

Les données disponibles à ce jour sont limitées, mais elles permettent de rassurer une femme exposée en début de grossesse au trastuzumab. Si la pathologie maternelle justifie la poursuite ou l'instauration d'un traitement par trastuzumab après le 1er trimestre, une surveillance échographique fœtale rapprochée est nécessaire. La survenue d'un oligoamnios nécessite l'interruption rapide du traitement et la poursuite d'un suivi échographique rapproché. Quel que soit le terme de l'exposition, une surveillance cardiaque maternelle renforcée est recommandée.

Glatiramer (ou copolymer-1)

Ce mélange complexe de polypeptides de synthèse composés de quatre acides aminés naturels agit en favorisant la différenciation des lymphocytes T suppresseurs. Il est indiqué dans certaines formes de SEP. Les études animales n'ont pas montré d'effet tératogène ou fœtotoxique à des doses très supérieures aux doses thérapeutiques. Son passage placentaire est peu probable en raison d'un poids moléculaire élevé.

Les données cliniques proviennent d'un suivi de la firme qui porte sur 215 grossesses, surtout exposées au cours des premières semaines [29], avec une incidence de FCS et de malformations qui n'apparaît pas différente de celles de la population générale. Ces données sont également rassurantes dans trois autres études totalisant 56 grossesses exposées au moins au 1er premier trimestre [30–32]. Dans la vingtaine de cas où le traitement a été poursuivi toute la grossesse, il n'a pas été observé de pathologie attribuable au traitement en période néonatale ni lors du suivi à distance [32].

Compte tenu du risque élevé de rechute de la SEP à l'arrêt du traitement et des données rassurantes en début de grossesse, il ne paraît pas nécessaire d'interrompre le glatiramère avant de débuter une grossesse. Une fois celle-ci débutée, la poursuite ou non du traitement doit être discutée en fonction de la gravité de la pathologie maternelle et du risque de rechute, en prenant en compte l'amélioration spontanée habituelle de la SEP au cours de la grossesse.

Cytokines recombinantes

Seuls sont traités ici les interférons alpha et bêta, aucune donnée clinique n'étant disponible avec l'interféron gamma et l'interleukine-2. Les facteurs de croissance hématopoïétiques sont abordés au chapitre 14 : hémostase et hématopoïèse, stimulants de l'hématopoïèse.

Les interférons (IFN) ont des propriétés antivirales, antiprolifératives et immunomodulatrices. Ces molécules sont naturellement sécrétées par le placenta et les cellules embryonnaires et favoriseraient l'immunotolérance de la mère pour l'embryon, ce qui en fait des acteurs clés pour la survie et le développement embryonnaire. L'effet antiprolifératif des IFN s'exerce sans perturber la synthèse d'ADN et ces médicaments n'ont pas d'effet mutagène.

Interférons alfa (IFN-α) : interféron alfa-2a, interféron alfa-2b (pégylés ou non)

Les différentes spécialités d'IFN-α sont indiquées dans le traitement des hépatites virales chroniques B et C ou dans certains cancers (lymphomes, leucémies, mélanome…). Les formes pégylées permettent une demi-vie plus prolongée. Le poids moléculaire élevé de ces médicaments explique l'absence de passage placentaire significatif [33].

Au 1er trimestre

L'IFN-α n'est pas tératogène chez l'animal mais augmente le taux de FCS aux fortes doses chez le singe. En clinique, l'essentiel des données repose sur des cas isolés ou de petites séries chez des patientes traitées pour une pathologie hématologique (thrombocytémie essentielle, leucémie myéloïde chronique…), et plus rarement pour une hépatite C. On recense ainsi environ 70 grossesses dont un peu plus de la moitié ont été exposées au cours du 1er trimestre, sans qu'il soit mentionné de cas de malformations lors d'exposition à l'IFN-α seul ou d'augmentation du taux de FCS [34–36]. Dans la thrombocytémie essentielle, il semble même que le traitement par IFN-α permette une amélioration notable du pronostic de la grossesse avec une diminution du risque de FCS, et son utilisation en première ligne chez les patientes à haut risque de FCS est recommandée par certains auteurs [34].

Aux 2e et 3e trimestres, et en période prénatale

Sur l'ensemble des cas publiés, la majorité des patientes traitées pour une pathologie hématologique ont poursuivi le traitement jusqu'à l'accouchement. Si certaines publications mentionnent une prématurité et/ou un RCIU [37], la part attribuable au traitement reste difficile à déterminer compte tenu des pathologies sous-jacentes elles-mêmes associées à ces risques. Un cas de possible lupus néonatal avec anticorps antinucléaires positifs, rash facial régressif sous corticothérapie locale et thrombopénie transitoire, a été rapporté chez un nouveau-né dont la mère avait reçu de l'IFN-α-2a pendant toute la grossesse [38]. L'hypothèse d'une transmission des anticorps maternels suite à un lupus maternel induit par l'IFN-α est aussi possible. Enfin, le suivi à distance de quelques enfants exposés *in utero* était normal.

Si les données avec l'IFN-α restent limitées, elles n'orientent pas vers un risque majoré ou spécifique. En fonction des indications et des alternatives envisageables, l'IFN-α peut être utilisé chez la femme enceinte quel que soit le terme, notamment dans les hémopathies, en préférant alors les formes non pégylées en raison de l'absence de données spécifiques pour ces dernières.

Interférons bêta (IFN-β) : interféron bêta-1a, interféron bêta-1b

Les formes recombinantes d'IFN-β sont exclusivement indiquées dans le traitement de fond de la SEP, qu'il s'agisse d'une première poussée ou d'une forme rémittente–récurrente, ou dans les formes secondairement progressives pour l'IFN-β-1b.

Aucun des IFN-β n'est tératogène chez l'animal, mais un effet abortif dose-dépendant a été rapporté chez le singe. Si leur passage placentaire n'a pas été évalué, et par analogie aux IFN-α, il semble peu probable.

Au moins trois grandes études prospectives totalisant environ 600 grossesses exposées à l'IFN-β au 1er trimestre ont été publiées [31, 39, 40]. Si le taux

de FCS était un peu plus élevé dans certaines petites études, ceci n'a pas été confirmé dans la plus importante avec l'IFN-β-1a [39]. Un risque majoré de FCS avec l'IFN-β-1b a cependant été discuté dans une étude [31]. Aucune augmentation du risque malformatif n'a été montrée dans ces études prospectives, et l'analyse des cas rétrospectifs ne permet pas non plus d'identifier un profil malformatif particulier [39]. En revanche, une diminution modérée du poids et/ou de la taille de naissance est retrouvée dans au moins deux études, ce qui pourrait également s'expliquer par la pathologie maternelle [31, 40]. Enfin, l'évolution de ces enfants à distance de la naissance était normale.

Dans la mesure où l'IFN-β est généralement interrompu dès le diagnostic de la grossesse, notamment en raison d'une amélioration spontanée de la SEP au cours de la grossesse, très peu de données existent sur les conséquences de son utilisation au-delà du 1er trimestre. Dans les rares cas où une utilisation prolongée est rapportée, aucune conséquence néonatale n'est mentionnée.

Les données disponibles permettent de rassurer une femme exposée en début de grossesse à l'IFN-β. Compte tenu du risque élevé de rechute à l'arrêt du traitement, il n'est pas utile d'interrompre le traitement avant le diagnostic de grossesse. Une fois celle-ci débutée, il peut généralement être interrompu en raison de l'amélioration spontanée de la SEP à partir du 2e trimestre.

Immunosuppresseurs

Inhibiteurs de la calcineurine : ciclosporine, tacrolimus

Les inhibiteurs de calcineurine inhibent la prolifération et la différenciation des lymphocytes. Largement utilisés en transplantation, ils sont aussi prescrits dans diverses pathologies auto-immunes. Leur passage placentaire a été démontré, mais les concentrations mesurées chez les nouveau-nés ne représentent qu'environ 30 à 40 % des concentrations maternelles, avec une élimination généralement rapide après la naissance. Ni la ciclosporine, ni le tacrolimus ne sont mutagènes ou tératogènes chez l'animal.

Au 1er trimestre

Les principaux registres internationaux ou études dédiés au suivi des grossesses de patientes transplantées cumulent aujourd'hui plus d'un millier d'expositions à la ciclosporine et quelques centaines au tacrolimus. Selon ces différentes sources, l'incidence des malformations n'est pas différente de celle attendue dans la population générale [41, 42]. Une méta-analyse confirme une incidence de malformation de 4,1 % pour la ciclosporine [43], avec une incidence similaire pour le tacrolimus [42, 44]. Il n'a par ailleurs jamais été identifié de tableau malformatif pouvant orienter vers un effet tératogène spécifique de ces deux médicaments.

Aux 2e et 3e trimestres, et en période périnatale

L'incidence de la prématurité (40–60 %) et des petits poids de naissance (30–60 %) chez les patientes traitées par ciclosporine ou tacrolimus est élevée. Cependant, lorsque ces grossesses sont comparées à celles de femmes transplantées et non traitées par une anticalcineurine, la différence n'est qu'à la limite de la significativité, soulignant la part prépondérante de la pathologie maternelle [43]. De même une prééclampsie est signalée chez 10 à 30 % des patientes exposées, sans différence entre la ciclosporine et le tacrolimus [41]. D'une façon générale, chez des femmes enceintes transplantées, le risque d'hypertension et de diabète maternel est cependant plus important avec ces médicaments qu'avec d'autres immunosuppresseurs [45].

La concentration plasmatique de la ciclosporine diminue au cours des 2e et 3e trimestres, ce qui justifie un suivi biologique afin d'adapter la posologie, alors que la grossesse ne semble pas affecter la pharmacocinétique du tacrolimus [41].

À la naissance, la kaliémie du nouveau-né doit être contrôlée en cas de traitement maternel par tacrolimus, une hyperkaliémie néonatale transitoire et spontanément résolutive ayant été fréquemment rapportée [44]. Avec la ciclosporine, des cas isolés de thrombopénie, de neutropénie et de lymphopénie néonatale sont rapportés, justifiant une numération-formule sanguine dans les premiers jours de vie.

Suivi à distance

Le suivi à plus long terme d'enfants exposés *in utero* à la ciclosporine n'a pas mis en évidence d'anomalies de la fonction rénale ou du développement cognitif et neurocomportemental [46, 47]. Si des anomalies du développement, de la maturation et de la fonction de certaines cellules du système immunitaire ont été parfois relevées chez le nouveau-né ou plusieurs mois après la naissance, les données sont souvent contradictoires et il n'est pas démontré que ces altérations sont cliniquement significatives, par exemple en majorant le risque infectieux post-natal ou celui de pathologie dysimmunitaire ou cancéreuse [45]. On peut cependant mentionner une étude qui montre que la réponse à la vaccination tétanique n'était pas optimale chez 17 % des nouveau-nés de mères traitées par immunosuppresseurs pour une maladie auto-immune [48].

La ciclosporine et le tacrolimus sont les immunosuppresseurs de choix au cours de la grossesse. La pathologie maternelle plus que l'exposition médicamenteuse constitue un facteur de risque de pré-éclampsie, de prématurité et de RCIU, ce qui justifie de toute façon une surveillance rapprochée de la grossesse, alors que les risques de diabète et d'infection maternelle sont plus à mettre sur le compte du traitement. Avec la ciclosporine, une surveillance plus régulière des concentrations plasmatiques maternelles est préconisée afin d'adapter la posologie au cours de la grossesse. Chez le nouveau-né, une surveillance biologique est nécessaire, en particulier de la kaliémie (particulièrement avec le tacrolimus) et de la numération-formule sanguine (avec la ciclosporine). Après la naissance, il paraît raisonnable de différer les vaccinations par vaccins vivants.

Inhibiteurs de m-TOR : évérolimus, sirolimus, temsirolimus

Ces médicaments inhibent spécifiquement les lymphocytes T activés, ces effets immunosuppresseurs étant exploités dans la prévention des rejets de greffes. L'évérolimus et le temsirolimus sont aussi utilisés à posologie plus élevée dans certains cancers (rein, lymphome).

La protéine m-TOR participe au processus d'implantation embryonnaire chez la souris. Les études précliniques ont montré une augmentation des pertes embryonnaires dans deux autres espèces exposées au sirolimus et à l'évérolimus, mais pas d'effet tératogène. Son rôle au cours de la grossesse chez l'homme n'est toutefois pas élucidé.

En clinique, les seules données disponibles concernent l'utilisation du sirolimus chez des patientes greffées avec sept cas d'exposition au cours du 1er trimestre aboutissant à deux FCS et cinq naissances normales [49]. Dans les rares cas où l'équilibre de la pathologie maternelle le justifiait, le traitement par sirolimus a été poursuivi parfois jusqu'au terme sans effet indésirable néonatal signalé.

Compte tenu du faible recul, une substitution par des molécules mieux évaluées (anticalcineurine, azathioprine) devrait être envisagée chez une femme souhaitant une grossesse, ou après son diagnostic si la situation clinique le permet.

Mycofénolate mofétil

Le mycophénolate mofétil (MMF) inhibe la synthèse des bases puriques dans les lymphocytes et entraîne une inhibition relativement spécifique de leur prolifération. Généralement bien toléré, son utilisation s'est élargie à différentes pathologies dysimmunitaires sévères ou résistantes aux traitements habituels.

Les études animales ont montré un effet tératogène (anophtalmie, agnathie, hydrocéphalie, anomalies viscérales…) dans plusieurs espèces et à des doses inférieures à celles utilisées en thérapeutique humaine. En clinique, ce risque a été confirmé par la publication d'une vingtaine de cas décrivant un tableau malformatif associant principalement des anomalies des oreilles (microtie, anotie, atrésie du canal auditif externe), de la face (fentes labiopalatines, micrognathie), des yeux (colobome) et des doigts (hypoplasie des ongles, absence de phalange). D'autres anomalies, en particulier des reins, du cœur, une hernie diaphragmatique ou une agénésie du corps calleux, sont parfois retrouvées [50, 51]. L'extrême

rareté spontanée de ces associations de malformations, l'existence de cas alors que le MMF était utilisé en monothérapie, et les similitudes avec les anomalies observées chez l'animal sont en faveur d'un effet tératogène de ce médicament.

La période à risque n'est pas clairement identifiée, en notant toutefois que ces anomalies ont été identifiées chez des fœtus exposés avant 10 SA. En outre, chez un nouveau-né présentant une microtie, une absence de canal auditif et un colobome unilatéral, l'exposition maternelle au MMF n'était que de 4 jours à la 7e SA, probable période de sensibilité maximale [52]. L'incidence de ces malformations est difficile à évaluer. Dans un registre de cas rétrospectifs, elle a été estimée à 23 % [42]. Une étude récente ayant inclus 50 grossesses suivies prospectivement retrouve six cas de malformation, soit une incidence de 21 % pour les nouveau-nés ou fœtus évaluables, avec au moins trois cas compatibles avec le syndrome décrit pour le MMF [53]. On peut aussi souligner un taux très élevé de FCS dans cette étude, ce qui renforce l'hypothèse d'un effet tératogène important. Toutes ces données suggèrent que le MMF est probablement un tératogène majeur. Les rares suivis disponibles des enfants malformés (au maximum jusqu'à l'âge de 3,5 ans) montrent un développement staturopondéral et psychomoteur normal [50]. Enfin, il n'existe pas de données orientant vers un risque fœtotoxique du MMF.

Dans les très rares cas où il ne pourrait être interrompu de façon prolongée sans mettre en jeu le pronostic maternel, sa reprise vers 20 SA (après la fin de la formation du corps calleux) pourrait s'envisager. De plus, une toxicité hématologique est possible comme le montre l'observation d'un prématuré exposé pendant toute la grossesse et ayant présenté à la naissance une anémie sévère nécessitant des transfusions [54].

Malgré des données encore limitées, on peut probablement classer le MMF parmi les tératogènes majeurs. Il est donc primordial d'informer les patientes de ce risque afin qu'une modification de leur traitement soit rapidement envisagée en cas d'un projet de grossesse.

Outre la réalisation d'un test de grossesse avant l'instauration du traitement, l'utilisation d'une contraception efficace au cours des 4 semaines précédant la première prise et pendant un cycle après son arrêt est recommandée.

La survenue, en dépit des mesures contraceptives, d'une grossesse au cours d'un traitement par MMF, comporte un risque élevé de malformations majeures si le traitement est poursuivi au-delà de 6 SA. Celui-ci doit donc être interrompu dès le diagnostic de grossesse et la patiente doit être adressée à un médecin spécialiste ou compétent en tératologie pour évaluation et conseil.

Thiopurines : azathioprine, 6-mercaptopurine, tioguanine

L'azathioprine est rapidement transformée en 6-mercaptopurine (6-MP) dont le métabolisme conduit à des nucléotides 6-thioguanine (6-TGN) qui incorporent l'ADN. Elle a longtemps été utilisée dans la prévention des rejets chez les patients transplantés, mais elle est actuellement surtout indiquée dans le traitement de fond de différentes pathologies dysimmunitaires, alors que la 6-MP et la tioguanine sont indiquées dans les leucémies.

Chez l'animal, l'azathioprine et la 6-MP sont tératogènes dans plusieurs espèces (fentes palatines, anomalies des membres, oculaires et urogénitales…), augmentent les pertes embryonnaires et retardent la croissance fœtale. Par ailleurs, ces analogues des bases puriques interfèrent avec l'ADN et sont mutagènes.

En clinique, et même si quelques cas isolés de malformation ont été attribués à l'azathioprine ou au 6-MP, il n'a jamais été identifié de tableau malformatif évocateur d'un effet tératogène spécifique [55]. En prenant en compte les petites séries et plusieurs cohortes récentes chez des patientes le plus souvent traitées pour une maladie inflammatoire digestive, soit plus de 1700 évolutions documentées, l'incidence des malformations majeures n'est pas différente de celle attendue dans la population générale ou chez des patientes traitées pour la même pathologie mais non exposées à l'azathioprine ou à la 6-MP [55–60]. Une seule étude sur 476 grossesses exposées indique une possible majoration du risque de communication interventriculaire ou interauriculaire (OR à 3), mais sans augmentation du risque malformatif global [57].

Au-delà du 1er trimestre, la poursuite de ces médicaments a été associée à un risque plus important

de prématurité ou de petits poids de naissance, mais là encore, le rôle de la pathologie maternelle, d'une hypertension, d'une altération de la fonction rénale et/ou des traitements associés est probablement essentiel. Ainsi, si une étude a confirmé ces risques dans un groupe de patientes traitées pour une maladie inflammatoire digestive en comparaison à un groupe des femmes ayant la même pathologie mais non traitées par azathioprine [57], d'autres ne trouvent pas de différence attribuable à l'azathioprine ou à la 6-MP entre ces groupes [56, 60].

Le passage placentaire des métabolites toxiques de l'azathioprine semble limité à la 6-TGN, métabolite myélotoxique [61]. Ceci est susceptible d'expliquer les rares cas d'atteintes hématologiques réversibles (neutropénie, lymphopénie, hypogammaglobulinémie) ou d'hypoplasie thymique observées à la naissance et qui exposent le nouveau-né à un risque infectieux potentiel [55, 62, 63]. Des modifications immunitaires ou la présence d'auto-anticorps a aussi été décrite, et les mêmes mesures que celles décrites avec les anticalcineurines vis-à-vis des vaccinations peuvent être préconisées (voir chapitre 24 : système immunitaire et protéines thérapeutiques, immunosuppresseurs, inhibiteurs da la calcineurine). Il a parfois été noté la présence de certaines anomalies chromosomiques chez quelques enfants, mais leur signification clinique n'est pas connue [64]. Enfin, le suivi à distance d'une centaine d'enfants ne montre pas d'anomalie particulière [65].

L'azathioprine n'est actuellement pas considérée comme tératogène et sa prescription n'impose pas de mesure contraceptive particulière. Si la pathologie maternelle le nécessite, elle peut être poursuivie pendant toute la grossesse, en prenant en compte l'augmentation possible du risque infectieux maternofœtal. À la naissance, un bilan hématologique doit être réalisé chez le nouveau-né, et il paraît raisonnable de différer les vaccinations par vaccins vivants.

Références

[1] Kane SV, Acquah LA. Placental transport of immunoglobulins : a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. Am J Gastroenterol 2009 ; 104 : 228–33.

[2] Ali YM, Kuriya B, Orozco C, Cush JJ, Keystone EC. Can tumor necrosis factor inhibitors be safely used in pregnancy ? J Rheumatol 2010 ; 37 : 9–17.

[3] Verstappen SMM, King Y, Watson KD, Symmons DPM, Hyrich KL. Anti-TNF therapies and pregnancy : outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. Ann Rheum Dis 2011 ; 70 : 823–6.

[4] Snoeckx Y, Keenan G, Sanders M, Gardiner M. Update on pregnancy outcomes in women taking infliximab : the infliximab safety database. Ann Rheum Dis 2009 ; 68(Suppl. 3) : 122.

[5] Johnson DL, Jones KL, Chambers CD. Pregnancy outcome in women exposed to etanercept : the OTIS autoimmune diseases in pregnancy project. Arthritis Rheum 2008 ; 58 : S682.

[6] Hultzsch S, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Pregnancy outcomes after exposure to etanercept. Reprod Toxicol 2011 ; 31 : 260.

[7] Johnson DL, Jones KL, Jimenez J, Mirrasoul N, Salas E, Chambers CD. Pregnancy outcomes in women exposed to adalimumab : an update on the autoimmune diseases in pregnancy project. Can J Gastroenterol 2009 ; 23 : S682.

[8] Weber-Schoendorfer C, Fritzsche J, Schaefer C. Pregnancy outcomes in women exposed to adalimumab or infliximab : the experience of the Berlin Institute for clinical teratology and drug risk assessment in pregnancy. Reprod Toxicol 2011 ; 31 : 267–8.

[9] Winger EE, Reed JL, Ashoush S, Ahuja S, El-Toukhy T, Taranissi M. Treatment with adalimumab (Humira) and intravenous immunoglobulin improves pregnancy rates in women undergoing IVF. Am J Reprod Immunol 2009 ; 61 : 113–20.

[10] Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy : a review of the Food and Drug Administration database. J Rheumatol 2009 ; 36 : 635–41.

[11] Koren G, Inoue M. Do tumor necrosis factor inhibitors cause malformations in humans ? J Rheumatol 2009 ; 36 : 465–6.

[12] Zelinkova Z, de Haar C, de Ridder L, Pierik MJ, Kuipers EJ, Peppelenbosch MP, et al. High intrauterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. Aliment Pharmacol Ther 2011 ; 33 : 1053–8.

[13] Wolf D, Mahadevan U. certolizumab pegol use in pregnancy : low levels detected in cord blood. Arthritis Rheum 2010 ; 62 : 718.

[14] Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, Saito H, Yamaguchi K. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis : drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk

and the infant's serum. Ann Rheum Dis 2009 ; 68 : 1793–4.

[15] Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case report : fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. J Crohns Colitis 2010 ; 4 : 603–5.

[16] Berger CT, Recher M, Steiner U, Hauser TM. A patient's wish : anakinra in pregnancy. Ann Rheum Dis 2009 ; 68 : 1794–5.

[17] Rubbert-Roth A, Goupille PM, Moosavi S, Hou A. First experiences with pregnancies in RA patients receiving tocilizumab therapy. Arthritis Rheum 2010 ; 62(Suppl. 10) : 384.

[18] Cristiano L, Bozic C, Kooijmans M. Preliminary evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabry (natalizumab) Pregnancy Exposure Registry. Mult Scler 2010 ; 16(Suppl. 10) : S294.

[19] Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Pregnancy and natalizumab : results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. Mult Scler 2011 ; 17(8) : 958–63.

[20] Bayas A, Penzien J, Hellwig K. Accidental natalizumab administration to the third trimester of pregnancy in an adolescent patient with multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 2011 ; 1–24 : 290–2.

[21] Hoevenaren IA, de Vries LC, Rijnders RJ, Lotgering FK. Delivery of healthy babies after natalizumab use for multiple sclerosis : a report of two cases. Acta Neurol Scand 2011 ; 123 : 430–3.

[22] Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. Blood 2011 ; 117 : 1499–506.

[23] Ton E, Tekstra J, Hellmann PM, Nuver-Zwart IHH, Bijlsma JWJ. Safety of rituximab therapy during twins' pregnancy. Rheumatology (Oxford) 2011 ; 50 : 806–8.

[24] Kelly R, Arnold L, Richards S, Hill A, Bomken C, Hanley J, et al. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. Br J Haematol 2010 ; 149 : 446–50.

[25] Tarantola RM, Folk JC, Boldt HC, Mahajan VB. Intravitreal bevacizumab during pregnancy. Retina 2010 ; 30 : 1405–11.

[26] Petrou P, Georgalas I, Giavaras G, Anastasiou E, Ntana Z, Petrou C. Early loss of pregnancy after intravitreal bevacizumab injection. Acta Ophthalmol 2010 ; 88 : e136.

[27] Mandrawa CL, Stewart J, Fabinyi GC, Walker SP. A case study of trastuzumab treatment for metastatic breast cancer in pregnancy : fetal risks and management of cerebral metastases. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2011 ; 51(4) : 372–6.

[28] Roberts NJ, Auld BJ. Trastuzamab (Herceptin)-related cardiotoxicity in pregnancy. J R Soc Med 2010 ; 103(4) : 157–9.

[29] Coyle P, Johnson K, Stark Y, Pardo L. Pregnancy outcome in patients with multiple sclerosis treated with glatiramer acetate (Copaxone). Neurology 2003 ; 60(Suppl. 1) : A60.

[30] Salminen HJ, Leggett H, Boggild M. Glatiramer acetate exposure in pregnancy : preliminary safety and birth outcomes. J Neurol 2010 ; 257 : 2020–3.

[31] Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome : a prospective observational study. Mult Scler 2009 ; 15 : 1037–42.

[32] Fragoso YD, Finkelsztejn A, Kaimen-Maciel DR, Grzesiuk AK, Gallina AS, Lopes J, et al. Long-term use of glatiramer acetate by 11 pregnant women with multiple sclerosis : a retrospective, multicentre case series. CNS Drugs 2010 ; 24 : 969–76.

[33] Haggstrom J, Adriansson M, Hybbinette T, Harnby E, Thorbert G. Two cases of CML treated with alpha-interferon during second and third trimester of pregnancy with analysis of the drug in the new-born immediately postpartum. Eur J Haematol 1996 ; 57 : 101–2.

[34] Melillo L, Tieghi A, Candoni A, Radaelli F, Ciancia R, Specchia G, et al. Outcome of 122 pregnancies in essential thrombocythemia patients : a report from the Italian registry. Am J Hematol 2009 ; 84 : 636–40.

[35] Séror J, Sentilhes L, Lefebvre-Lacoeuille C, Marpeau L. Interferon-alpha for treatment of essential thrombocythemia during pregnancy : case report and review of the literature. Fetal Diagn Ther 2009 ; 25 : 136–40.

[36] Trotter JF, Zygmunt AJ. Conception and pregnancy during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. J Clin Gastroenterol 2001 ; 32 : 76–8.

[37] Hiratsuka M, Minakami H, Koshizuka S, Sato I. Administration of interferon-alpha during pregnancy : effects on fetus. J Perinat Med 2000 ; 28 : 372–6.

[38] Fritz M, Vats K, Goyal RK. Neonatal lupus and IUGR following alpha-interferon therapy during pregnancy. J Perinatol 2005 ; 25 : 552–4.

[39] Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Moraga MS, Kornmann G. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. Mul Scler 2011 ; 17 : 423–30.

[40] Amaro MP, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Zipoli V, Martinelli V, et al. Pregnancy and fetal outcomes after interferon-β exposure in multiple sclerosis. Neurology 2010 ; 75 : 1794–802.

[41] Grimer M. The CARI guidelines. Calcineurin inhibitors in renal transplantation : pregnancy, lactation and calcineurin inhibitors. Nephrology 2007 ; 12(Suppl.) : S98–105.

[42] Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, Frank AM, Ramirez CB, Maley WR, et al. Report from the

National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR) : outcomes of pregnancy after transplantation. Clin Transpl 2010 ; 65–85.

[43] Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy : a meta-analysis. Transplantation 2001 ; 71 : 1051–5.

[44] Kainz A, Harabacz I, Cowlrick IS, Gadgil SD, Hagiwara D. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. Transplantation 2000 ; 70 : 1718–21.

[45] McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in recipients of solid organs. Effects on mother and child. N Eng J Med 2006 ; 354(12) : 1281–93.

[46] Cochat P, Decramer S, Robert-Gnansia E, Dubourg L, Audra P. Renal outcome of children exposed to cyclosporine in utero. Transplant Proc 2004 ; 36(Suppl. 2) : S208S–10.

[47] Nulman I, Sgro M, Barrera M, Chitayat D, Cairney J, Koren G. Long-term neurodevelopment of children exposed in utero to ciclosporin after maternal renal transplant. Paediatr Drugs 2010 ; 12 : 113–22.

[48] Cimaz R, Meregalli E, Biggioggero M, Airò P, Danieli E, Antonioli CM, et al. Response to tetanus vaccination in infants exposed in utero to immunosuppressants for maternal autoimmune disorders. Lupus 2007 ; 16 : 129–32.

[49] Framarino dei Malatesta M, Corona LE, De Luca L, Rocca B, Manzia TM, Orlando G, et al. Successful pregnancy in a living-related kidney transplant recipient who received sirolimus throughout the whole gestation. Transplantation 2011 ; 91 : e69–7.

[50] Merlob P, Stahl B, Klinger G. Tetrada of the possible mycophenolate mofetil embryopathy : a review. Reprod Toxicol 2009 ; 28 : 105–8.

[51] Anderka MT, Lin AE, Abuelo DN, Mitchell AA, Rasmussen SA. Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen : case report and review of the literature. Am J Med Genet A 2009 ; 149A : 1241–8.

[52] Ang GS, Simpson SA, Reddy AR. Mycophenolate mofetil embryopathy may be dose and timing dependent. Am J Med Genet A 2008 ; 146A : 1963–6.

[53] Hoeltzenbein M, Elefant E, Garayt C, Ornoy A, Clementi M, Manakova E, et al. Maternal exposure to mycophenolate mofetil in pregnancy--Results of the ENTIS collaborative study. Reprod Toxicol 2010 ; 30 : 228.

[54] Tjeertes IFA, Bastiaans DET, van Ganzewinkel C.J.L.M., Zegers SHJ. Neonatal anemia and hydrops fetalis after maternal mycophenolate mofetil use. J Perinatol 2007 ; 27 : 62–4.

[55] Polifka JE, Friedman JM. Teratogen update : azathioprine and 6-mercaptopurine. Teratology 2002 ; 65 : 240–61.

[56] Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, Hébuterne X, Lerebours E, Lémann M, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines : cohort from the CESAME Study. Gut 2011 ; 6 : 198–203.

[57] Cleary BJ, Källen B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2009 ; 85 : 647–54.

[58] Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease : a retrospective cohort study. Gastroenterology 2003 ; 124 : 9–17.

[59] Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, Schaefer C, Cohen-Kerem R, Diav-Citrin O, et al. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2007 ; 79 : 696–701.

[60] Langagergaard V, Pedersen L, Gislum M, Norgard B, Sorensen HT. Birth outcome in women treated with azathioprine or mercaptopurine during pregnancy : a Danish nationwide cohort study. Aliment Pharmacol Ther 2007 ; 25 : 73–81.

[61] de Boer NK, Jarbandhan SV, de Graaf P, Mulder CJ, van Elburg RM, van Bodegraven AA. Azathioprine use during pregnancy : unexpected intrauterine exposure to metabolites. Am J Gastroenterol 2006 ; 101 : 1390–2.

[62] Cissoko H, Jonville-Béra AP, Lenain H, Rivière MF, Saugier J, Casanova JL, et al. Agranulocytose et déficit immunitaire transitoires après exposition fœtale à l'azathioprine et mésalazine. Arch Pediatr 1999 ; 6 : 1136–7.

[63] Davison JM, Dellagrammatikas H, Parkin JM. Maternal azathioprine therapy and depressed haemopoiesis in the babies of renal allograft patients. Br J Obstet Gynaecol 1985 ; 92 : 233–9.

[64] Tendron A, Gouyon JB, Decramer S. In utero exposure to immunosuppressive drugs : experimental and clinical studies. Pediatr Nephrol 2002 ; 17 : 121–30.

[65] Pahl MV, Vaziri ND, Kaufman DJ, Martin DC. Childbirth after renal transplantation. Transplant Proc 1993 ; 25 : 2727–31.

Toxicomanie et médicaments des états de dépendance

Chapitre 25

C. Damase-Michel, A. Daveluy, G. Miremont-Salamé, A. Boucher, F. Haramburu, T. Vial

Toxicomanie et grossesse

Seules les substances psychoactives les plus consommées sont abordées : alcool, cannabis, cocaïne, ecstasy, opiacés et tabac. Pour les autres substances, les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance–addictovigilance peuvent apporter des éléments de réponse adaptés pour l'évaluation du risque et la prise en charge thérapeutique.

Difficultés de l'évaluation du risque

Les rôles respectifs de la substance consommée, du mode de vie et d'autres facteurs de risque, fréquents chez les utilisatrices de psychoactifs, sont difficiles à évaluer. De plus, il est souvent impossible de connaître la quantité, la nature exacte et le teneur en principe actif des substances réellement consommées et il est donc essentiel de mettre la future mère en confiance en lui expliquant l'importance de disposer de données précises sur sa consommation pour assurer une prise en charge optimale. Enfin, chez ces patientes, le diagnostic de grossesse est parfois tardif, la grossesse pas toujours bien suivie et les conditions de vie précaires, avec des répercussions obstétricales et sur l'enfant à naître.

Polyconsommation

L'alcool, le tabac et le cannabis sont souvent pris en association. La consommation associée de plusieurs substances, soit simultanément pour augmenter les effets (cocaïne et alcool), soit successivement pour atténuer ceux de la précédente (ecstasy puis héroïne), est aussi recherchée. Il convient donc de prendre en compte les risques selon :

- la nature du produit : les risques de la cocaïne et/ou de l'alcool doivent être clairement expliqués et leur consommation évitée en priorité. La consommation d'héroïne ou d'autres substances psychoactives, surtout dans un contexte de précarité, doit faire orienter la patiente en consultation d'addictologie pour discuter un traitement de substitution ;
- le type de consommation : occasionnelle qui permet généralement l'abstinence, régulière pouvant être diminuée à défaut d'abstinence totale, ou quotidienne, la plus à risque ;
- la voie d'administration : la voie intraveineuse est la plus à risque.

La grossesse n'est pas forcément le bon moment pour un sevrage, même si la motivation maternelle est forte. Sa nécessité doit être évaluée au cas par cas, en tenant compte du degré de dépendance, de la substance en cause, des risques maternofœtaux éventuels et du risque de rechute. À défaut de sevrage complet, il faut essayer d'obtenir une diminution de la consommation, prudemment en cas de consommation d'opiacés ou de benzodiazépines afin d'éviter la survenue d'un syndrome de sevrage maternel et/ou fœtal et, en cas de polyconsommation,

prioriser les substances à arrêter (ou diminuer) en fonction du risque propre de chacune. L'intervention d'un service d'addictologie permet une prise en charge globale (sociale, médicale, psychologique et/ou psychiatrique), et une orientation rapide vers une maternité de niveau 3 afin d'assurer un suivi dans les meilleures conditions.

Alcool et désintoxication alcoolique

Effets de l'alcool chez la femme enceinte

Outre les risques immédiats (FCS, MFIU, hématome rétroplacentaire et prématurité), la consommation d'alcool peut conduire à un syndrome d'alcoolisation fœtale dont l'incidence est de 2 à 4/1000 naissances. Certaines manifestations semblent correspondre à une exposition précoce alors que d'autres sont probablement dues à une exposition prolongée pendant toute la grossesse. Ce syndrome est caractérisé par un RCIU harmonieux et corrélé à la dose ingérée, et une dysmorphie faciale (visage allongé, étage facial médian aplati, fentes palpébrales étroites, philtrum plat, lèvres supérieures amincies, menton étroit et rétrognathisme, nez court et aplati, oreilles basses et décollées…) qui tend à s'estomper vers l'âge de 6 ans. Des malformations cardiaques, des anomalies squelettiques ou une microcéphalie sont présentes dans 10 à 30 % des cas. Un retard de développement staturopondéral et des troubles neurocomportementaux (retard intellectuel et du développement moteur, impulsivité, troubles de l'attention…) sont observés dès la petite enfance, avec une incidence de l'ordre de 1 %.

Il est difficile de déterminer un seuil à risque, d'où le message « zéro alcool pendant la grossesse ». Pour être pragmatique, en particulier pour une consommation d'alcool avant que la grossesse ne soit connue, les études disponibles ne montrent pas de retentissement embryonnaire ou fœtal pour une exposition occasionnelle et/ou jusqu'à deux verres/jour[11]. Il faut donc savoir rassurer la patiente et la déculpabiliser, notamment en cas de consommation très occasionnelle. Au-delà, le risque augmente parallèlement à la consommation.

Médicaments de la désintoxication alcoolique

(tableau 25.1)

Acamprosate

Chez l'animal, l'acamprosate est tératogène dans plusieurs espèces (anomalies des reins et des yeux). Les seules données cliniques reposent sur le suivi de 18 grossesses exposées au 1er trimestre, avec deux malformations majeures chez les 13 nouveau-nés ou fœtus examinables (un cas associant omphalocèle, fente palatine, microrétrognathisme et anomalie du septum ventriculaire, et un cas de fente labiale)[12]. Dans ces deux cas, la mère avait poursuivi sa consommation d'alcool et/ou était exposée à un autre médicament tératogène (valproate), ce qui fait douter du rôle de l'acamprosate. Compte tenu du risque majeur associé à la prise d'alcool, l'utilisation de l'acamprosate reste cependant envisageable pendant la grossesse, s'il permet de maintenir l'abstinence.

Disulfirame

Le disulfirame inhibe le métabolisme de l'alcool et entraîne une accumulation d'acétaldéhyde responsable de congestion du visage, vomissements, tachycardie, hypotension…

Les effets délétères décrits chez l'animal sont d'interprétation difficile. En réunissant les données cliniques, on retrouve 12 cas de malformations parmi 50 nouveau-nés vivants, sans tableau malformatif spécifique, mais avec la présence d'anomalies compatibles avec un syndrome d'alcoolisme fœtal et évoquant la poursuite d'une consommation d'alcool [1]. Ainsi, une étude portant sur 18 grossesses traitées par disulfirame seul (sept grossesses) ou associé à la poursuite d'une consommation d'alcool (11 grossesses) n'a identifié des anomalies que dans le groupe co-exposé à l'alcool [2]. Les effets malformatifs paraissant surtout survenir en cas d'absorption simultanée d'alcool, le rôle de l'acétaldéhyde a été évoqué. Ainsi, il faut éviter toute association disulfirame–alcool pendant la grossesse, ce qui conduit à préférer d'autres

11 Schématiquement, 1 verre = 10 g d'alcool et une bière équivaut à un verre de vin, à un verre d'apéritif ou à un verre d'alcool fort.

12 T. Vial, communication personnelle.

stratégies de prise en charge car il est difficile d'anticiper la réalité de l'abstinence.

Naltrexone

Cet antagoniste des opiacés est indiqué en traitement de soutien dans le maintien de l'abstinence chez les patients alcool-dépendants.

La naltrexone n'est pas tératogène chez l'animal. Les données humaines sont rares (quelques dizaines de suivis de grossesses dans l'indication du sevrage opiacé), sans élément inquiétant signalé à ce jour en termes de malformation ou de syndrome de sevrage néonatal lorsque l'exposition avait lieu jusqu'à l'accouchement [3]. En raison de l'importance du maintien de l'abstinence d'alcool pendant la grossesse, l'utilisation de la naltrexone est possible quel que soit le terme, mais sa prescription est interdite si la patiente reçoit déjà un opiacé (antalgique ou substitution), en raison du risque de syndrome de sevrage.

Compte tenu du risque de l'alcool pendant la grossesse, l'utilisation des médicaments de la dépendance alcoolique est possible si la patiente ne peut suspendre sa consommation d'alcool sans traitement. Il faut alors privilégier la naltrexone puis l'acamprosate, le disulfirame étant déconseillé en raison d'un risque malformatif accru en cas de prise simultanée d'alcool.

Opiacés et désintoxication des opiacés

Risques liés à la toxicomanie aux opiacés

L'héroïne est l'opiacé illicite le plus consommé. L'opium est parfois utilisé par voie orale après macération de la plante (rachacha) mais reste peu utilisé. Certains médicaments sont aussi vendus au marché noir comme la buprénorphine et le sulfate de morphine, alors que ceux contenant de la codéine peuvent être détournés. En cas d'utilisation par voie intraveineuse, le risque infectieux est au premier plan.

Complications maternofœtales et obstétricales

S'il n'y a pas d'arguments indiquant une augmentation du risque malformatif en cas de consommation d'héroïne ou d'autres opiacés [4], il faut rappeler que la grossesse d'une femme toxicomane est marquée par de fréquentes complications de causes multiples (conditions de vie, environnement, malnutrition, conduites à risque, prise en charge tardive et suivi médical aléatoire, consommation d'autres substances à risque…) dont les rôles respectifs sont donc difficiles à distinguer.

Les complications les plus fréquentes sont les FCS, l'hémorragie maternelle, la prématurité, le RCIU, l'hypotrophie ou la mort subite du nourrisson [5]. L'alternance intoxication–sevrage peut aussi entraîner une souffrance fœtale, parfois même une mort fœtale.

Complications néonatales

Outre, le risque de dépression respiratoire néonatale, le principal risque est celui d'un syndrome de sevrage (60 à 90 % des cas) qui peut être précoce avec l'héroïne [5]. Il associe : hyperexcitabilité, trémulations, hypertonie, insomnie, bâillements, polypnée, fièvre, sueurs, vomissements, difficultés de succion, diarrhée, prise de poids insuffisante. Sa prise en charge repose surtout sur le nursing, un environnement calme évitant tout stimulus, une alimentation à la demande et si nécessaire l'administration de morphine ajustée sur un score d'évaluation du syndrome de sevrage néonatal. La phase aiguë de ce syndrome de sevrage dure généralement moins de 3 semaines, mais certains signes peuvent persister plus longtemps.

Médicaments de la désintoxication des opiacés (tableau 25.1)

Ce sont des agonistes complets (méthadone) ou partiels (buprénorphine) qui « se substituent » à l'héroïne sur les récepteurs mu aux opiacés et ont donc les propriétés des opiacés.

Méthadone

Pendant la grossesse

À ce jour, et avec un recul de plus de 40 ans, aucune étude n'a identifié d'augmentation du

risque malformatif sur plus de 600 grossesses exposées [4, 6]. Ces données, ainsi que l'absence de signal pouvant évoquer un risque malformatif spécifique, suggèrent l'absence d'effet tératogène de la méthadone. En cas d'exposition prolongée, certaines études retrouvent un plus petit poids de naissance, possiblement lié à un âge gestationnel plus faible à la naissance et/ou un RCIU, mais les facteurs confondants déjà évoqués ci-dessus sont essentiels à prendre en compte [3]. Ainsi, une méta-analyse réalisée à partir de 18 études comparatives ne retrouve pas cette association lorsque la méthadone est utilisée seule [7]. Des études de cohortes ont aussi montré un effet bénéfique sur la réduction de la morbidité et de la mortalité néonatale d'un traitement par méthadone conduit dans un programme de prise en charge adapté [8]. Enfin, des modifications du rythme et de la variabilité cardiaque fœtale au pic d'action plasmatique de la méthadone sont possibles [9].

En période prénatale

Syndrome de sevrage du nouveau-né

Son incidence est de l'ordre de 50 % et il survient souvent dans les 48 premières heures de vie, parfois plus tardivement. Il se caractérise par des signes neurologiques (hyperactivité, hyperexcitabilité, tremblements, hyperréflexivité, mouvements anormaux, hypertonie, cris aigus, convulsions…), digestifs (régurgitations, vomissements, diarrhée, troubles de la succion et de la déglutition…) et une tachypnée, parfois associés à d'autres signes (fièvre, hypersudation, bâillement, encombrement nasal…) [10]. Une prise en charge par nursing dans un environnement apaisant suffit parfois. Dans les cas les plus sévères, l'administration de chlorhydrate de morphine, ajustée sur le score d'évaluation (échelle de Finnegan), réduit la durée et l'intensité des symptômes.

L'existence d'une relation entre la dose maternelle de méthadone et le risque de syndrome de sevrage néonatal reste controversée [11]. Si une revue de la littérature et une méta-analyse de 29 études suggèrent l'absence de corrélation entre la dose maternelle de méthadone et l'apparition ou la sévérité du syndrome de sevrage [10, 12], d'autres études montrent que le risque de prématurité, de petit poids de naissance, de syndrome de sevrage et d'hospitalisation prolongée augmente avec la dose maternelle de méthadone [13, 14]. Ceci incite à être plus vigilant en cas de posologie élevée en fin de grossesse afin d'assurer la meilleure prise en charge du nouveau-né.

Autres effets chez le nouveau-né ou l'enfant

Une étude récente a retrouvé un allongement significatif mais asymptomatique de l'intervalle QTc au cours des deux premiers jours de vie chez 26 nouveau-nés à terme, celui-ci se normalisant aux 4e et 7e jours de vie [15].

Il existe aussi un risque de dépression respiratoire néonatale qui reste cependant très faible lorsque le traitement de substitution est bien conduit et en l'absence de prise associée de benzodiazépines. Enfin, des anomalies visuelles (diminution de l'acuité visuelle, nystagmus…) ont été décrites chez des enfants exposés *in utero* [16].

Buprénorphine haute dose

La buprénorphine bénéficie d'un recul clinique moins important que la méthadone. Elle n'est pas tératogène chez l'animal et plusieurs cohortes prospectives ou rétrospectives portant sur plusieurs centaines de patientes exposées au 1er trimestre ne font ressortir aucun élément évocateur d'un risque malformatif [17, 18].

Comme pour la méthadone, les complications obstétricales ou fœtales observées chez les mères substituées par buprénorphine sont probablement plus à mettre sur le compte des facteurs associés à la toxicomanie maternelle qu'à des effets délétères spécifiques de ce médicament [3]. Il faut aussi prendre en compte un mésusage fréquent (voie IV…) constaté chez ces patientes.

À la naissance, le risque de dépression respiratoire du nouveau-né est exceptionnel et potentiellement favorisé par la prise de substances associées (benzodiazépines, opiacés…). Le syndrome de sevrage décrit avec la méthadone (voir chapitre 25 : Toxicomanie et médicaments des états de dépendance, opiacés et désintoxication des opiacés) est retrouvé avec une fréquence un peu plus faible pour la buprénorphine. Dans une étude ayant inclus 175 femmes randomisées pour recevoir de la méthadone ou de la buprénorphine jusqu'à l'accouchement, les nouveau-nés du groupe buprénorphine ont nécessité des doses de morphine 10 fois moindre, et ont eu une durée de traitement du sevrage (−5 jours) et d'hospitalisation (−7 jours)

plus courte en comparaison au groupe méthadone et en prenant en compte uniquement les 131 nouveau-nés de mères ayant poursuivi leur traitement [19]. Cependant, dans une autre étude comparant des nouveau-nés de femmes traitées par buprénorphine (90 femmes) ou méthadone (45 femmes) tout au long de la grossesse, cette différence disparaissait en ajustant sur la consommation d'héroïne en fin de grossesse [18].

Ni la méthadone, ni la buprénorphine ne sont associées à une augmentation du risque de malformation, mais la prise concomitante d'autres substances comme l'alcool ou une forte consommation tabagique doivent être prises en compte dans l'évaluation de ce risque.

Un sevrage maternel intempestif durant la grossesse peut majorer le risque de prématurité et de souffrance fœtale aiguë (tachycardie fœtale, émission de méconium dans le liquide amniotique…), voire de mort fœtale. Ainsi, toute tentative de sevrage doit être très prudente et réalisée sous surveillance obstétricale étroite, et plutôt au 2e trimestre.

La mise en place ou le maintien d'un traitement de substitution pendant la grossesse peut améliorer le pronostic maternofœtal. Pour être bénéfique, il doit s'accompagner d'une prise en charge globale. Chez une patiente enceinte déjà substituée, il n'y a pas d'arguments pour modifier un traitement bien équilibré par buprénorphine ou méthadone.

Quel que soit le traitement, une prise en charge pédiatrique est nécessaire à la naissance, ainsi qu'un suivi néonatal en raison du syndrome de sevrage néonatal fréquent qui peut survenir plusieurs jours après la naissance.

Tabac et désintoxication tabagique

Risques du tabac chez la femme enceinte

Outre la majoration du risque d'infertilité, de grossesse extra-utérine, et de FCS, le tabagisme maternel est associé à diverses complications obstétricales (hématome rétroplacentaire, placenta prævia, rupture prématurée des membranes), et surtout à un risque dose-dépendant de RCIU (diminution moyenne de 200 g du poids des nouveau-nés) et de prématurité en raison d'une mauvaise perfusion placentaire. Sa contribution dans la mort subite du nourrisson a aussi été évoquée, mais le rôle du tabagisme passif post-natal est sans doute important.

Le rôle du tabac comme facteur de risque de malformation est possible pour les fentes orofaciales et discuté pour certaines autres malformations (cardiovasculaires, gastroschisis, ou craniosténoses), mais il reste marginal et sans doute influencé par des facteurs génétiques [20]. Un tabagisme persistant et important en fin de grossesse entraîne parfois un syndrome de sevrage néonatal avec des signes non spécifiques (irritabilité, tremblements, troubles du sommeil) au cours des six à douze premières heures et qui peuvent durer quelques jours [21]. Le risque de complications tardives (trouble de l'apprentissage scolaire et du comportement, trouble déficitaires de l'attention avec hyperactivité, asthme, obésité, diabète, hypertension…) a été soulevé dans plusieurs études [22]. Une augmentation du risque de malformation et de plus petit poids de naissance est enfin discutée avec le tabagisme passif [23].

Ceci doit conduire à encourager le sevrage, si possible avant la conception et dans tous les cas avant 15 SA car le risque de prématurité et d'hypotrophie néonatale est alors équivalent à celui observé chez les non-fumeuses [24, 25]. Un arrêt plus tardif reste utile car l'impact négatif du tabac sur le poids de naissance est très important au 3e trimestre de la grossesse. Comme environ 20 % des femmes continuent de fumer pendant leur grossesse, un programme d'aide à l'arrêt du tabac doit être systématiquement proposé et une approche médicamenteuse peut se discuter en cas d'échec des approches cognitives et comportementales ou de dépendance importante.

Médicaments de la désintoxication tabagique (tableau 25.1)

Substituts nicotiniques

Une seule étude épidémiologique a évoqué une association entre l'utilisation maternelle de substituts nicotiniques et une augmentation du risque de malformation, notamment des anomalies

musculosquelettiques [25]. Cette augmentation est à la limite de la significativité et cette étude a été très critiquée, amenant l'Afssaps à conclure qu'elle ne remettait pas en cause le rapport bénéfice/risque favorable de la substitution nicotinique chez la femme enceinte.

Aucun effet fœtotoxique cliniquement significatif n'a été retrouvé lors d'une substitution maternelle. Si les rares études de bonne qualité ne montrent pas d'amélioration du taux d'arrêt du tabac en cas de substitution nicotinique pendant la grossesse, elles indiquent toutefois un effet bénéfique sur l'âge gestationnel et/ou le poids de naissance [26]. Le risque de syndrome de sevrage néonatal n'a pas été signalé à ce jour avec les substituts nicotiniques, mais reste théoriquement possible.

Bupropion

Le bupropion, antidépresseur de structure proche des amphétamines, n'est pas tératogène chez l'animal. Un registre de la firme portant sur 806 grossesses exposées au 1er trimestre a retrouvé des taux de malformation et de FCS comparables à ceux attendus dans la population générale. Ces données rassurantes ont été confirmées dans une vaste cohorte rétrospective de 1213 enfants exposés au 1er trimestre [27]. Une étude cas-témoins a cependant identifié une association positive mais faible entre bupropion et anomalies de la voie d'éjection ventriculaire gauche (coarctation de l'aorte, hypoplasie du ventricule gauche) [28], résultat isolé à interpréter avec prudence en raison de la méthodologie de l'étude.

L'expérience au-delà du 1er trimestre est très limitée mais ne suggère pas de risque spécifique, y compris en cas de traitement pendant toute la grossesse. Un cas d'arythmie cardiaque fœtale régressant à l'arrêt du traitement a été publié [29]. Enfin, le risque de manifestations néonatales décrit avec ce type d'antidépresseur doit être pris en compte (voir chapitre 21 : psychiatrie, antidépresseurs).

Au total, le bupropion ne semble pas augmenter le risque global de malformation et son implication dans des malformations cardiaques reste discutée. On peut toutefois proposer d'être particulièrement attentif à l'examen cardiaque lors de l'échographie fœtale. Il est donc licite de rassurer une femme enceinte exposée en début de grossesse, mais raisonnable d'éviter la poursuite du bupropion en raison de son profil pharmacologique (amphétaminique) et de l'absence de données d'efficacité dans le sevrage tabagique chez une femme enceinte.

Varénicline

La varénicline est un agoniste partiel des récepteurs nicotiniques. Les études animales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène mais retrouvent un passage transplacentaire.

Aucune donnée clinique n'a été publiée. Sur 21 suivis prospectifs comportant une exposition à la varénicline en début de grossesse, seul un cas de dysplasie des hanches a été observé[13].

Si le sevrage tabagique s'avère impossible sans l'aide des médicaments, il faut préférer les substituts nicotiniques dont l'utilisation est recommandée chez la femme enceinte. Les autres médicaments du sevrage doivent être évités en raison de données insuffisantes sur leur efficacité (bupropion) ou leur innocuité (varénicline) pendant la grossesse.

Autres substances psychoactives illicites

Cannabis

Le cannabis est la substance illicite la plus fréquemment consommée par les femmes enceintes (environ 3 %). Le tétrahydrocannabibol, principal constituant du cannabis, est retrouvé chez le nouveau-né à des concentrations équivalentes à celles de la mère. Les études portant sur les conséquences de son usage au cours de la grossesse sont souvent biaisées par des facteurs confondants fréquents (inhalation concomitante de tabac, polyconsommation, conditions de vie parfois précaires, comorbidités psychiatriques…).

Chez l'homme, le cannabis n'a jamais été associé à un tableau malformatif typique et n'est pas reconnu comme tératogène. Par analogie au tabac, un risque de RCIU et de prématurité a été évoqué, mais ceci n'a pas été retrouvé dans une méta-analyse après ajustement sur la consommation de

13 T. Vial, communication personnelle.

tabac, sauf en cas d'un usage régulier de cannabis (≥ 4 fois/semaine), avec alors une diminution du poids du nouveau-né de 130 g [30]. Les données ne permettent toutefois pas de conclure sur la responsabilité directe du cannabis, même si sa combustion majore la carboxyhémoglobinémie induite par la consommation de tabac. Quelques très cas de syndrome de sevrage (irritabilité, tremblements, pleurs, troubles du sommeil…), survenant entre 60 et 80 heures après la naissance et pouvant persister pendant un mois, ont été décrits, surtout en cas de forte consommation maternelle [31]. Le cannabis pourrait, en outre, être un facteur de risque de mort subite du nourrisson. Enfin, un retentissement éventuel sur le développement psychomoteur ou des anomalies comportementales et cognitives de l'enfant après exposition régulière *in utero* a été retrouvé dans plusieurs études épidémiologiques, mais là encore, le rôle direct du cannabis n'est pas démontré [31].

En raison de ces incertitudes, et malgré l'absence de conséquences délétères majeures formellement attribuables aux cannabinoïdes, il faut encourager l'abstinence, ou à défaut une diminution de consommation, au cours de la grossesse.

Cocaïne

La cocaïne est, avec l'alcool, l'une des substances psychoactives les plus dangereuses au cours de la grossesse. Les données disponibles concernent principalement le chlorhydrate de cocaïne prisé et plus rarement injecté par voie intraveineuse, et peu la cocaïne base fumée achetée sous forme de *crack* ou fabriquée artisanalement (*free base* ou *cocaïne basée*).

Chez la femme enceinte, la cocaïne entraîne fréquemment une hypertension artérielle et, bien que rarement, un risque d'accident ischémique maternel (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, ischémie intestinale) qui est à redouter en raison de la forte vasoconstriction induite par la cocaïne. Le risque d'avortement spontané, de placenta prævia, d'hématome rétroplacentaire et de rupture prématurée des membranes est aussi augmenté [32].

L'existence d'un tableau malformatif spécifiquement attribué à la cocaïne, soulevé dans les années 1980–1990 sur la base de cas isolés, reste encore très débattue. Ceci n'a pas été démontré dans une méta-analyse [33] ni dans une vaste étude plus récente portant sur plus de 700 patientes [34]. Les anomalies qui restent discutées concernent l'appareil génito-urinaire, le cœur et le système nerveux central. En revanche, les risques de RCIU, de souffrance fœtale chronique ou de mort fœtale *in utero*, et de prématurité, probablement liés à une mauvaise perfusion placentaire, sont clairement augmentés [35]. À la naissance, certains signes d'imprégnation sont parfois observés (cris persistants, tachypnée, troubles du sommeil, tremblements, hypertonie) alors que l'existence d'un syndrome de sevrage reste controversée [36]. Enfin, des conséquences à long terme d'épisodes répétitifs d'hypoxie *in utero* sur le développement moteur, comportemental, cognitif ou du langage sont possibles, mais souvent difficiles à attribuer à la seule cocaïne [32].

Ecstasy

Le terme ecstasy désigne la méthylènedioxymethamphétamine (MDMA), présente en quantité variable dans les échantillons analysés.

Une étude portant sur 136 femmes enceintes utilisatrices d'ecstasy a retrouvé 12 cas de malformation parmi les 78 nouveau-nés (dont deux cas de communication interventriculaire et sept d'anomalies squelettiques), mais plusieurs de ces malformations étaient mineures et dans au moins cinq cas on retrouvait une consommation associée d'alcool ou d'autres amphétamines [37]. Une autre étude a retrouvé un cas de malformation cardiaque chez 40 nouveau-nés exposés en début de grossesse [38]. En raison des effectifs limités, d'une association fréquente à d'autres toxiques, et de la composition souvent imprécise et variable dans le temps des comprimés vendus comme de l'ecstasy, il serait prématuré de conclure à un risque tératogène. L'existence de trois cas de malformation cardiaque attire cependant l'attention sur un organe cible potentiel, mais ce lien reste à confirmer.

Enfin, à ce jour, aucune donnée ne suggère que la consommation d'ecstasy en tant que telle soit associée à un risque de complications fœtales, mais une consommation régulière pourrait s'accompagner d'un risque de syndrome de sevrage modéré à la naissance (agitation, sueur, tremblements, hypertonie, troubles de l'alimentation…), identique à celui décrit avec les amphétamines.

Références

[1] Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to foetal and neonatal risk. 8th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2008.

[2] Jones KL, Chambers CC, Johnson KA. The effect of disulfiram on the unborn baby (abstract). Teratology 1991 ; 43 : 438.

[3] Farid WO, Dunlop SA, Tait RJ, Hulse GK. The effects of maternally administered methadone, buprenorphine and naltrexone on offspring : review of human and animal data. Curr Neuropharmacol 2008 ; 6 : 125–50.

[4] Schardein JL, editor. Chemically induced birth defects. New York : Marcel Dekker ; 1995.

[5] Madgula RM, Groshkova T, Mayet S. Illicit drug use in pregnancy : effects and management. Expert Rev Obstet Gynecol 2011 ; 6 : 179–92.

[6] Arlettaz R, Kashiwagi M, Das-Kundu S, Fauchere JC, Lang A, Bucher HU. Methadone maintenance program in pregnancy in a Swiss perinatal center (II) : neonatal outcome and social resources. Acta Obstet Gynecol Scand 2005 ; 84 : 145–50.

[7] Hulse GK. The relationship between maternal use of heroin and methadone and infant birth weight. Addiction 1997 ; 92 : 1571–9.

[8] Newman RG, Bashkow S, Calko D. Results of 313 consecutive live births of infants delivered to patients in the New York City Methadone Maintenance Treatment Program. Am J Obstet Gynecol 1975 ; 121 : 233–7.

[9] Jansson LM, Dipietro J, Elko A. Fetal response to maternal methadone administration. Am J Obstet Gynecol 2005 ; 193 : 611–7.

[10] Thajam D, Atkinson DE, Sibley CP, Lavender T. Is neonatal abstinence syndrome related to the amount of opiate used ? J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2010 ; 39 : 503–9.

[11] Seligman NS, Almario CV, Hayes EJ, Dysart KC, Berghella V, Baxter JK. Relationship between maternal methadone dose at delivery and neonatal abstinence syndrome. J Pediatr 2010 ; 157 : 428–33.

[12] Cleary BJ, Donnelly J, Strawbridge J, Gallagher PJ, Fahey T, Clarke M, et al. Methadone dose and neonatal abstinence syndrome-systematic review and meta-analysis. *Addiction* 2010 ; 105 : 2071–84.

[13] Cleary BJ, Donnelly JM, Strawbridge JD, Gallagher PJ, Fahey T, White MJ, et al. Methadone and perinatal outcomes : a retrospective cohort study. Am J Obstet Gynecol 2011 ; 204 : 139 e1–9.

[14] Wouldes TA, Woodward LJ. Maternal methadone dose during pregnancy and infant clinical outcome. Neurotoxicol Teratol 2010 ; 32 : 406–13.

[15] Parikh R, Hussain T, Holder G, Bhoyar A, Ewer A. Maternal methadone therapy increases QTc interval in newborn infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2011 ; 96 : F141–23.

[16] Hamilton R, McGlone L, MacKinnon JR, Russell HC, Bradnam MS, Mactier H. Ophthalmic, clinical and visual electrophysiological findings in children born to mothers prescribed substitute methadone in pregnancy. Br J Ophthalmol 2010 ; 94 : 696–700.

[17] Lejeune C, Aubisson S, Simmat-Durand L, Cneude F, Piquet M, Gourarier L. Withdrawal syndromes of new-borns of pregnant drug abusers maintained under methadone or high-dose buprenorphine : 246 cases. Ann Med Interne (Paris) 2001 ; 152 : 21–7.

[18] Lacroix I, Berrebi A, Garipuy D, Schmitt L, Hammou Y, Chaumerliac C, et al. Buprenorphine versus methadone in pregnant opioid-dependent women : a prospective multicenter study. Eur J Clin Pharmacol 2011 May 3. 2011 ; 67 : 1053–9.

[19] Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, Stine SM, Coyle MG, Arria AM, et al. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. N Engl J Med 2010 ; 363 : 2320–31.

[20] Shi M, Wehby G, Murray JC. Review on genetic variants and maternal smoking in the etiology of oral clefts and other birth defects. Birth Defects Res (Part C) 2008 ; 84 : 16–29.

[21] García-Algar O, Puig C, Vall O, Pacifici R, Pichini S. Effects of maternal smoking during pregnancy on newborn neurobehavior : neonatal nicotine withdrawal syndrome. Pediatrics 2004 ; 113 : 623–4.

[22] Bruin JE, Gerstein HC, Holloway AC. Long-term consequences of fetal and neonatal nicotine exposure : a critical review. Toxicol Sci 2010 ; 116 : 364–74.

[23] Salmasi G, Grady R, Jones J, McDonald SD. Environmental tobacco smoke exposure and perinatal outcomes : a systematic review and meta-analyses. Acta Obstet Gynecol Scand 2010 ; 89 : 423–41.

[24] McCowan LM, Dekker GA, Chan E, Stewart A, Chappell LC, Hunter M, et al. Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy : prospective cohort study. Br Med J 2009 ; 338 : b1081.

[25] Morales-Suarez-Varela MM, Bille C, Christensen K, Olsen J. Smoking habits, nicotine use, and congenital malformations. Obstet Gynecol 2006 ; 107 : 51–7.

[26] Forinash AB, Pitlick JM, Clark K, Alstat V. Nicotine replacement therapy effect on pregnancy outcomes. Ann Pharmacother 2010 ; 44 : 1817–21.

[27] Cole JA, Modell JG, Haight BR, Cosmatos IS, Stoler JM, Walker AM. Bupropion in pregnancy and the prevalence of congenital malformations. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007 ; 16 : 474–84.

[28] Alwan S, Reefhuis J, Botto LD, Rasmussen SA, Correa A, Friedman JM. National Birth Defects Prevention Study. Maternal use of bupropion and risk for congenital heart defects. Am J Obstet Gynecol 2010 ; 203 : 52. e1–6.

[29] Leventhal K, Byatt N, Lundquist R. Fetal cardiac arrhythmia during bupropion use. Acta Obstet Gynecol 2010 ; 89 : 980–1.

[30] English DR, Hulse GK, Milne E, Holman CDJ, Bower CI. Maternal cannabis use and birth weight : a meta-analysis. Addiction 1997 ; 92 : 1553–60.

[31] Karila L, Cazas O, Danel T, Reynaud M. Conséquences à court et long terme d'une exposition prénatale au cannabis. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2006 ; 35 : 62–70.

[32] Recommandations de bonne pratique : prise en charge des consommateurs de cocaïne. Haute Autorité de santé ; 2010 février.

[33] Addis A, Moretti ME, Ahmed Syed F, Einarson TR, Koren G. Fetal effects of cocaine : an updated meta-analysis. Reprod Toxicol 2001 ; 15 : 341–69.

[34] Bauer CR, Langer JC, Shankaran S, Bada HS, Lester B, et al. Acute neonatal effects of cocaine exposure during pregnancy. Arch Pediatr Adolesc Med 2005 ; 159 : 824–34.

[35] Gouin K, Murphy K, Shah PS. Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth : systematic review and metaanalyses. Am J Obstet Gynecol 2011 ; 204 : 340. e1–12.

[36] Lejeune C, Simonpoli AM, Gressens P. Conséquences obstétricales et pédiatriques de la consommation de cocaïne pendant la grossesse. Arch Pediatr 2009 ; 16 : 556–63.

[37] McElhatton PR, Bateman DN, Evans C, Pughe KR, Thomas SH. Congenital anomalies after prenatal ecstasy exposure. Lancet 1999 ; 23 : 1441–2.

[38] Van Tonningen-van Driel MM, Garbis-Berkvens JM, Reuvers-Lodewijks WE. Pregnancy outcome after ecstasy use ; 43 cases followed by the Teratology Information Service of the National Institute for Public Health and Environment (RIVM). Ned Tijdschr Geneeskd 1999 ; 143 : 27–31.

Tableau 25.1. Utilisation des médicaments des états de dépendance (alcool, opiacés et tabac) chez la femme enceinte

Traitement des états de dépendance	Utilisation possible ou envisageable (première ou seconde intention)		À éviter par prudence (peu de données mais absence d'éléments inquiétants)	Déconseillé (données insuffisantes ou suspicion d'effets nocifs)	Contre-indiqué (effet nocif prouvé)
	Données rassurantes	Données rassurantes ou bénéfice thérapeutique important			
Désintoxication alcoolique		Naltrexone	Acamprosate	Disulfiram	Curéthyl®
Désintoxication des opiacés		Méthadone Buprénorphine			
Désintoxication tabagique		Substituts nicotiniques	Buproprion Varénicline		

Index

La liste des noms commerciaux des spécialités pharmaceutiques n'est pas exhaustive et seulement donnée à titre indicatif.

A

Abacavir (Ziagen®), 144
Acamprosate (Aotal®), 258
Acarbose (Glucor®), 157
Acébutolol (Sectral®), 51
Acéclofénac (Cartrex®), 35
Acénocoumarol (Sintrom®), 109
Acétazolamide (Diamox®), 187
Acétylcholine (Miochole®), 190
Acétylcystéine (Mucomyst®...), 203
Acétylleucine (Tanganil®), 179
Aciclovir (Zovirax®)
– par voie générale, 143
– par voie oculaire, 188
– par voie topique, 65
Acide
– acétylsalicylique. *Voir* aspirine, 27
– azélaïque (Finacea®, Skinoren®), 62
– clavulanique, 118
– cromoglicique (Cromorhinol®, Lomudal®, Lomusol®, Opticron®), 17, 190
– folique (Acide folique CDD®, Spéciafoldine®), 162
– fusidique (Fucidine®, Diacutis®), 124
– gras poly-insaturé (Omacor®), 160
– méfénamique (Ponstyl®), 35
– nalidixique (Négram®), 122
– nicotinique (Niaspan®), niacine, 159
– niflumique (Nifluril®), 35
– pipémidique (Pipram fort®), 122
– tiaprofénique (Surgam Flanid®), 35
– tranexamique (Exacyl®), 107
– ursodésoxycholique (Délursan®, Ursolvan®), 88
– valproïque (Dépakine®), 170
Acitrétine (Soriatane®), 66
Adalimumab (Humira®), 245
Adapalène (Epiduo®, Adapalène®, Différine®), 63
Adéfovir (Hepsera®), 143
Adénosine (Krénosin®), 49
Adénosine triphosphate (Striadyne®), 49
Adrénaline ou épinéphrine (Anapen®), 17
Agomélatine (Valdoxan®), 211
Albendazole (Zentel®), 136
Albumine humaine (Vialbex®), 25
Alcool, 258
Alendronate (Fosamax®), 239
Alimémazine (Théralène®), 18
Aliskiren (Razilez®), 54
Alitrétinoïne (Toctino®), 66
Alizapride (Plitican®), 83
Allergènes, 17
Allopurinol (Zyloric®), 235
Alminoprofène (Minalfène®), 35
Almotriptan (Almogran®), 177
Alpha-amylase (Maxilase®), 198
Alphabloquants, 50
Alprazolam (Xanax®), 212
Altizide (Aldactazine®, Spiroctazine®), 55
Alvérine (Météospasmyl®), 91
Amantadine (Mantadix®), 142
Ambénomium (Mytelase®), 178
Ambrisentan (Volibris®), 204
Ambroxol (Surbronc®...), 203
Amikacine (Amiklin®), 117
Amiloride (Modamide®), 55
Aminosides, 117
Amiodarone (Cordarone®), 48
Amisulpride (Solian®), 215
Amitriptyline (Élavil®, Laroxyl®), 209
Amlodipine (Amlor®), 52
Amorolfine (Amorolfine®), 65
Amoxapine (Défanyl®), 209
Amoxicilline (Clamoxyl®), 118
Amphotéricine B (Abelcet®, Ambisome®, Fungizone®)
– par voie injectable, 131
– par voie orale, 90
Ampicilline (Ampicilline Panpharma®), 118
Amprénavir (Agénérase®), 144
Anakinra (Kineret®), 247
Analogues de la GnRH, 102
Anesthésiques
– de surface, 23
– généraux, 23

– inhalés, 23
– injectables, 23
– locaux et régionaux, 24
– locaux oculaires, 190
Anidulafungine (Ecalta®), 132
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, 54
Antalgiques
– non opioïdes, 27
– opioïdes faibles, 29
– opioïdes mixtes, 30
– opioïdes morphiniques, 31
Anthracéniques, 87
Anti-acides, 81
Anti-acnéiques
– par voie générale, 61
– par voie locale, 62
Anti-agrégants plaquettaires, 107
Anti-allergiques
– par voie oculaire, 190, 193
– par voie orale, 18
Anti-amibiens
– de contact, 135
– tissulaires, 135
Anti-androgènes, 75
Anti-arythmiques, 47
Anti-asthmatiques, 201
Antibactériens locaux, 64
Anticholinestérasiques, 178
Antidépresseurs
– autres antidépresseurs, 211
– imipraminiques, 209
– inhibiteurs
–– de la monoamine oxydase, 211
–– mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, 211
–– sélectifs de la recapture de la sérotonine, 210
Antidiabétiques oraux, 157
Antidiarrhéiques, 82
Anti-émétiques, 83
Anti-épileptiques, 170
Antifongiques
– azolés, 131
– locaux, 64
– nitro-5-imidazolés, 103, 135
– non azolés, 90
– systémiques, 131
Antiglaucomateux
– par voie générale, 187
– par voie oculaire, 189
Anti-helmintiques, 136
Anti-hémorroïdaires, 90, 91
– par voie générale, 91
– par voie topique, 90
Anti-herpétiques locaux, 65
Anti-histaminiques H1, 18, 19, 84, 190, 197
– anticholinergiques et/ou sédatifs (première génération), 18
– anti-histaminique H2, 84
– non anticholinergiques (deuxième génération), 19
–– par voie générale, 18
–– par voie nasale, 197
–– par voie oculaire, 190
Anti-hypertenseurs, 49
– centraux, 50
– vasodilatateurs, 50
Anti-inflammatoires non stéroïdiens, 35
Antilépreux, 133
Antimigraineux, 177
Antimoniate de méglumine ou antimoine (Glucantime®), 137
Antimyasthéniques, 178
Antinéoplasiques, 41
Antipaludéens, 133
Antiparasitaires
– externes, 65
– systémiques, 135
Antiprurigineux par voie locale, 65
Antipsychotiques, 215
Antirétroviraux, 144
Antispasmodiques à visée digestive, 91
Antispastiques, 179
Antithrombotiques, 109
Antithrombine humaine (Aclotine®), 109
Antithyroïdiens, 76
Anti-TNF, 245
Antituberculeux, 117
Antitussifs, 201
Anti-ulcéreux, 84
Antivertigineux, 179
Antiviraux, 142
Antivitamines K, 109
Anxiolytiques, 212
Apraclonidine (Iopidine®), 189
Aripiprazole (Abilify®), 217
Artéméther–luméfantrine (Riamet®), 134
Articaïne (Septanest®) (Alphacaïne®), 24
Aspirine
– à faible dose (< 370 mg/j) (Kardégic®), 107
– à forte dose, 27
Atazanavir (Reyataz®), 144
Aténolol (Ténormine®), 51
Atorvastatine (Tahor®), 160
Atovaquone–proguanil (Malarone®), 134
Atracurium (Tracrium®), 24
Azathioprine (Imurel®), 253
Azélastine (Allergodil®), 190, 197
Azithromycine (Zithromax®), 120
Aztréonam (Azactam®), 119

B

Baclofène (Liorésal®), 179
Béclométasone (Béclojet®, Bécotide®), 197, 202
Bénazépril (Briem®, Cibacène®), 53
Bendrofluméthiazide (Précyclan®, Tensionorme®), 55
Benzoate de benzyle–sulfiram (Ascabiol®), 65
Benzocaïne (Nestosyl®, Topex®), 23
Benzodiazépines, 212
Benzylthiouracile (Basdène®), 77
Bêtabloquants
– par voie générale, 51
– par voie oculaire, 189
Bétahistine (Serc®), 179
Bêtalactamines, 118
Bétaméthasone (Betnesol®, Betneval®, Celestène®, Diprolène®, Diprosone®, Diprostène®), 36, 37
Bétaxolol (Kerlone®), 51, 189
Bévacizumab (Avastin®), 248
Bézafibrate (Béfizal®), 159
Bifonazole (Amycor®), 64
Bimatoprost (Lumigan® 0,03 %), 189
Biphosphonates, 239
Bisacodyl (Contalax®, Dulcolax®), 87
Bisoprolol (Détensiel®), 51
Bocéprévir, 142
Bosentan (Tracleer®), 204
Brimonidine (Alphagan® 0,15 %, 0,2 %), 189
Brinzolamide (Azopt® 1 %), 189
Bromazépam (Lexomil®), 212
Bromhexine (Bisolvon®), 203
Bromocriptine (Parlodel®), 74
Bromphéniramine (Dimégan®), 18
Bronchodilatateurs
– anticholinergiques, 202
– bêta-2 stimulants, 202
Budésonide (Entocort®, Pulmicort®, Rhinocort®), 197, 202
Bumétamide (Burinex®), 55
Bupivacaïne (Bupivacaïne®, Bupivacaïne Adrénaline®), 24
Buprénorphine
– à faible dose (Temgésic®), 30
– à haute dose (Subutex®), 260
Bupropion, 262
Buséréline (Supréfact®), 102
Buspirone (Buspar®), 214
Butoconazole (Gynomyk®), 103

C

Cabergoline (Dostinex®), 74
Calcipotriol (Daivonex®), 67
Calcitonine de saumon (Cadens®) ou humaine (Cibacalcine®), 240
Calcitriol (Silkis®), 67
Calcium, 161
Candésartan (Atacand®, Kenzen®), 54
Cannabis, 262
Canrénoate de potassium (Soludactone®), 55
Captodiame (Covatine®), 214
Captopril (Lopril®, Captéa®), 53
Carbachol (Miostat® 0,01 %), 190
Carbamazépine (Tégrétol®), 171
Carbimazole (Néo-Mercazole®), 76
Carbocistéine (Rhinathiol®…), 203
Carbutamide (Glucidoral®), 158
Cartéolol (Cartéol® 0,5 à 2 %), 189
Caspofungine (Cancidas®), 132
Céfaclor (Alfatil®), 119
Céfadroxil (Oracéfal®), 119
Céfalexine (Keforal®), 119
Céfalotine (Céfalotine Panpharma®), 119
Céfamandole (Céfamandole Panpharma®), 119
Céfatrizine (Céfatrizine®), 119
Céfazoline (Céfazoline®), 119
Céfépime (Axepim®), 119
Céfixime (Oroken®), 119
Céfotaxime (Clarofan®), 119
Céfotiam (Taketiam®), 119
Céfoxitine (Céfoxitine Panpharma®), 119
Cefpirome (Cefrom®), 119
Cefpodoxime (Orelox®), 119
Céfradine (Dexef®), 119
Ceftazidime (Fortum®), 119
Ceftriaxone (Rocephine®), 119
Céfuroxime (Zinnat®), 119
Célécoxib (Celebrex®), 35
Céliprolol (Célectol®), 51
Céphalosporines, 119
Certolizumab (Cimzia®), 245
Cétirizine (Virlix®, Zyrtec®), 19
Cétrorelix (Cétrotide®), 102
Charbon, 91
Chlorambucil (Cloraminophène®), 41
Chlorméthine (Caryolysine®), 67
Chloroquine (Nivaquine®), 134
Chlorphénamine (Broncalène®, Hexapneumine®, Hexarhume®, Rhinofébral®), 18
Chlorpromazine (Largactil®), 216
Chlortétracycline (Auréomycine®), 64
Cholérétiques et hépatotropes, 91
Cibenzoline (Cipralan®, Exacor®), 48
Ciclétanine (Tenstaten®), 55
Ciclopirox (Mycoster®, Onytec®, Sebiprox®), 65
Ciclosporine (Néoral®, Sandimmun®), 251
Cidofovir (Vistide®), 143
Cilazapril (Justor®), 53
Cilostazol (Plétal®), 108
Cimétidine (Stomédine®, Tagamet®), 84
Cinacalcet (Mimpara®), 74
Ciprofibrate (Lipanor®), 159
Ciprofloxacine (Ciflox®), 121
Cisatracurium (Nimbex®), 24

Citalopram (Séropram®), 210
Clarithromycine (Naxy®, Zeclar®), 120
Clidinium, 91
Clindamycine, 120
– par voie locale, 62
– par voie orale ou injectable (Dalacine®), 125
Clobazam (Urbanyl®), 212
Clofazimine (Lamprène®), 133
Clomifène (Clomid®, Pergotime®), 102
Clomipramine (Anafranil®), 209
Clonidine (Catapressan®), 50
Clopidogrel (Plavix®), 108
Clorazépate (Tranxène®), 212
Clotiazépam (Vératran®), 212
Cloxacilline (Orbénine®), 118
Clozapine (Léponex®), 217
Cocaïne, 263
Codéine (Codenfan®, Euphon®...), 29
Codéthyline et codéine (Tussipax®), 201
Colchicine (Colchicine Opiocalcium®, Colchimax®), 235
Colestyramine (Questran®), 159
Colistine ou colistiméthate sodique (Colimycine®), 125
Collutoires, 197
Contraceptifs
– d'urgence, 99
– estroprogestatifs, 99
– progestatifs, 99
Corticoïdes
– injectables, 37
– par voie inhalée, 202
– par voie nasale, 197
– par voie oculaire, 188
– par voie orale, 36
– par voie rectale, 89
– par voie topique, 66
Cotrimoxazole. *Voir* sulfaméthoxazole, 122
Cromoglycate de sodium. *Voir* acide cromoglicique, 190
Crotamiton (Eurax®), 65
Curares, 24
Cyamémazine (Tercian®), 216
Cyclophosphamide (Endoxan®), 41
Cyproheptadine (Périactine®), 18
Cyprotérone (Diane®, Androcur®), 75
Cytostatiques antinéoplasiques, 42

D

Dabigatran (Pradaxa®), 109
Daltéparine (Fragmine®), 111
Danaparoïde (Orgaran®), 112
Danazol (Danatrol®), 100
Dantrolène (Dantrium®), 179
Dapsone (Disulone®), 133
Daptomycine (Cubicin®), 125
Darbepoetin alfa (Aranesp®), 113
Darunavir (Prezista®), 144
Dasatinib (Sprycel®), 43
Décongestionnants
– par voie inhalée, 195
– par voie nasale, 196
– par voie orale, 195
Dermocorticoïdes, 66
Desflurane (Suprane®), 23
Désintoxication
– alcoolique, 258
– opiacée, 259
– tabagique, 261
Désirudine (Revasc®), 112
Desloratadine (Aérius®), 19
Desmopressine (Minirin®, Minirinmelt®), 73
Désogestrel (Cézarette®), 99
Désoxycortone (Syncortyl®), 76
Dexaméthasone (Dectancyl®), 36, 37
Dexchlorphéniramine (Célestamine®, Polaramine®), 18
Dextran (Promit®, Rescueflow®), 25
Dextrométhorphane (Dexir®, Tussidane®...), 201
Dextropropoxyphène et paracétamol (Diantalvic®), 30
Diazépam (Valium®), 212
Diazoxide (Proglicem®), 159
Diclofénac (Voltarène®), 35
Diéthylcarbamazine (Notezine®), 136
Digoxine (Digoxine®), 48
Dihydralazine (Népressol®), 50
Dihydrocodéine (Dicodin®), 29
Dihydroergotamine (Diergosray®, Ikaran®, Séglor®, Tamik®), 177
Diltiazem (Tildiem®), 48, 53
Dimenhydrinate (Mercalm®, Nausicalm®), 83
Dinoprostone (Prostine E2®), 100
Diphénhydramine (Actifed®, Nautamine®), 18, 65, 83
Dipyridamole seul (Cléridium®, Persantine®) ou associé à l'aspirine (Asasantine®), 108
Disopyramide (Rythmodan®), 47
Dispositif intra-utérin avec lévonorgestrel (Mirena®), 100
Disulfirame (Espéral®), 258
Diurétiques, 55
Divalproate de sodium (Dépakote®), 170
Docusate de sodium (Jamylène®, Norgalax®), 87
Dompéridone (Motilium®, Péridys®), 83
Doripénème (Doribax®), 119
Dornase alfa (Pulmozyme®), 204
Dorzolamide–timoptol (Cosopt®), 189
Dosulépine (Prothiaden®), 209
Doxépine (Quitaxon®), 209
Doxycycline (Doxy®, Doxylis®, Doxypalu®), 124
Doxylamine (Donormyl®), 83
D-pénicillamine (Trolovol®), 237
Dronédarone (Multaq®), 48

Dropéridol (Droleptan®), 216
Duloxétine (Cymbalta®), 211

E
Ébastine (Kestin®), 19
Échographie, 229
Éconazole (Gynopévaryl®), 64, 103
Ecstasy, 263
Éculizimab (Soliris®), 248
éfavirenz (Sustiva®), 144
Élétriptan (Relpax®), 177
Eltrombopag (Revolade®), 114
Emtricitabine (Emtriva®), 144
Énalapril (Rétinec®), 53
Enfuvirtide (Fuzéon®), 144
Énoxacine (Enoxor®), 121
Énoxaparine (Lovenox®), 111
Entecavir (Baraclude®), 142
Enzymes digestives, 92
Éphédrine (Rhinamide®, Rhinosulfuryl®), 196
Épinastine (Purivist® 0,05 %), 190
Époétine alfa (Baseamed®, Binocrit®, Eprex®), bêta (Mircera®, NéoRecormon®), thêta (Eporatio®), 113
Époprosténol (Flolan®), 204
Éprosartan (Tévéten®), 54
Erdostéine (Vectrine®), 203
Ergotamine (Gynergène caféiné®), 177
Ergot de seigle, 177
Erlotinib (Tarceva®), 43
Ertapénem (Invanz®), 119
Érythromycine, 120
– par voie locale, 62
– par voie orale (Erythrocine®), 62
Érythropoïétine, 113
Escitalopram (Séroplex®), 210
Esdépalléthrine–butoxyde de pipéronyle (Sprégal®), 65
Ésoméprazole (Inexium®), 85
Estazolam (Nuctalon®), 214
Estradiol, 100
Estrogènes, 100
Étamsylate (Dicynone®), 107
Étanercept (Enbrel®), 245
Éthambutol (Myambutol®), 117
Ethanol (Curetlyl®),
Éthinylestradiol, 100
Étidronate (Didromel®), 239
Étifoxine (Strésam®), 214
Étodolac (Lodine®), 35
Étomidate (Hypnomidate®), 23
Étoricoxib (Arcoxia®), 35
Évérolimus (Afinitor®, Certican®), 252
Examens radiologiques, 229
Exénatide (Byetta®), 158
Ézétimibe (Ezétrol®), 159

F
Famciclovir (Oravir®), 143
Famotidine (Pepcidac®, Pepcidduo®, Pepdine®), 84
Fébuxostat (Adenuric®), 235
Felbamate (Taloxa®), 176
Félodipine (Flodil®), 52
Fénofibrate (Lipanthyl®), 159
Fénoprofène (Nalgésic®), 35
Fénotérol associé à l'ipratorium (Bronchodual®), 202
Fentanyl, voies sublinguale (Abstral®), buccale (Actiq®) ou transdermique (Durogesic®, Matrifen®), 31
Fenticonazole (Lomexin®), 64, 103
Fer
– voie injectable = carboxymaltose (Ferinject®), dextran (Ferristat), saccharose (Venofer®, Fer Mylan®), 161
– voie orale (Ascofer®, Ferrostrane®, Fer UCB®, Fumafer®, Innofer®, Tardyferon®), 161
Fexofénadine (Telfast®), 19
Filgrastim (Neupogen®), 113
Flécaïnide (Flécaïne®), 47
Floctafénine (Idarac®), 28
Flubendazole (Fluvermal®), 136
Fluconazole (Béagyne®, Triflucan®), 131
Flucytosine (Ancotil®), 132
Fludrocortisone (Adixone®), 76
Fluindione (Préviscan®), 109
Fluméquine (Apurone®), 122
Flunarizine (Sibélium®), 178
Flunisolide (Nasalide®), 197
Flunitrazépam (Rohypnol®), 214
Fluoroquinolones, 121
Fluoxétine (Prozac®), 210
Flupentixol (Fluanxol®), 217
Fluphénazine (Moditen®, Modécate®), 216
Flurbiprofène (Antadys®), 35
Fluticasone (Flixonase®, Flixotide®), 197, 202
Fluvastatine (Fractal®, Lescol®), 160
Fluvoxamine (Floxyfral®), 210
Fondaparinux (Arixtra®), 112
Formotérol (Foradil®), 202
Fosamprénavir (Telzir®), 144
Foscarnet (Foscavir®), 143
Fosfomycine (Fosfomycine®), 125
Fosinopril (Fositec®), 53
Frovatriptan (Isimig®, Tigreat®), 177
Fumagilline (Flisint®), 137
Furosémide (Lasilix®), 55

G
Gabapentine (Neurontin®), 174
Gadolinium, 232
Gamma hydroxybutyrate (Gamma OH®), 23
Ganciclovir
– par voie générale (Cymévan®), 143
– par voie oculaire (Virgan® 0,15 %), 188

Ganirelix (Orgalutran®), 102
Gaz anesthésiques, 23
G-CSF recombinant, 113
Géfitinib (Iressa®), 43
Gélatine (Plasmion®, Gélofusine®), 25
Géméprost (Cervagème®), 100
Gemfibrozil (Lipur®), 159
Gentamicine (Gentalline®), 117
Gestodène, 99
Ginkgo biloba (Tanakan®), 179
Glatiramer (Copaxone®), 249
Glibenclamide (Daonil®, Hémi-Daonil®), 158
Glibornuride (Glutril®), 158
Gliclazide (Diamicron®), 158
Glimépiride (Amarel®), 158
Glipizide (Glibénèse®, Minidiab®, Ozidia®), 158
Glucagon (Glucagen®), 159
Glycopeptides, 119
Gonadotrophines, 102
Gouttes auriculaires, 197
Granisétron (Kytril®), 84
Griséofluvine (Griséfuline®), 132
Guaïfénésine (Vicks expectorant®), 203

H
Halofantrine (Halfan®), 134
Halopéridol (Haldol®, Haldol Décanoas®), 216
Halothane (Halothane®), 23
Hélicidine (Hélécidine®), 201
Héparines
– de bas poids moléculaire, 111
– non fractionnées, 111
Héroïne, 259
Hormones
– antidiurétiques, 73
– de croissance, 73
– glucocorticoïdes, 38
– parathyroïdiennes recombinantes, 240
– thyroïdiennes, 77
Hydrochlorothiazide (Esidrex®), 55
Hydrocortisone (Hydrocortisone®, Hydracort®), 38
Hydromorphone (Sophidone®), 31
Hydroquinidine (Sérécor®), 47
Hydroxychloroquine (Plaquenil®), 237
Hydroxyéthylamidons (Heafusine®...), 25
Hydroxyzine (Atarax®), 18
Hypnotiques, 214
Hypolipémiants, 159
Hypo-uricémiants, 235

I
Ibandronate (Bonviva®), 239
Ibuprofène (Advil®, Brufen®), 35
Iloprost (Ventavis®), 204
Imagerie par résonance magnétique, 229
Imatinib (Glivec®), 43
Imidapril (Tanapril®), 53
Imipénem cilastatine (Tienam®), 119
Imipramine (Tofranil®), 209
Immunoglobulines, 154
Immunosuppresseurs, 251
Indapamide (Fludex®), 55
Indinavir (Crixivan®), 144
Indométacine (Indocil®), 35
Indoramine (Vidora®), 178
Infliximab (Remicade®), 245
Inhibiteurs
– calciques, 52
– de la pompe à protons, 85
– de la prolactine, 74
– de l'enzyme de conversion, 53
– des tyrosines kinases, 43
Insulines et analogues, 158
Interféron
– alfa-2a (Roféron®, Pegasys®), 250
– alfa-2b (Introna®, Viraféron-Peg®), 250
– bêta-1a (Avonex®, Rebif®), 250
– bêta-1b (Bétaféron®, Extavia®), 250
Iode radioactif, 232
Ipratropium (Atrovent®), 202
Iproniazide (Marsalid®), 211
Irbésartan (Aprovel®), 54
Isoconazole (Fazol®), 64, 103
Isoflurane (Aerrane®, Forène®), 23
Isoniazide (Rimifon®), 117
Isothipendyl (Apaisyl®, Histapaisyl®), 18
Isotopes radioactifs, 232
Isotrétinoïne (Contracné®, Curacné®, Procuta®), 61
– par voie locale, 63
Ispaghul, 86
Isradipine (Icaz®), 52
Itraconazole (Sporanox®), 132
Ivermectine (Stromectol®), 136

J
Josamycine (Josacine®), 120

K
Karaya, 86
Kératolytiques, 66, 67
– par voie locale, 67
– par voie orale, 66
Kétamine (Kétamine®), 23
Kétoconazole (Nizoral®), 132
Kétoprofène (Profénid®), 35
Kétotifène (Zaditen® 0,025 %), 190

L
Labétalol (Trandate®), 51
Lacidipine (Caldine®), 52

Lacosamide (Vimpat®), 176
Lamivudine (Épivir®, Zeffix®), 143, 144
Lamotrigine (Lamictal®), 174
Lanréotide (Somatuline®), 73
Lansoprazole (Lanzor®, Ogast®, Ogastoro®), 85
Lapatinib (Tyverb®), 43
Latanoprost (Xalatan® 0,005 %), 189
Laxatifs, 86
Léflunomide (Arava®), 238
Lénalidomide (Revlimid®), 43
Lénograstim (Granocyte®), 113
Lépirudine (Refludan®), 112
Lercarnidipine (Lercan®, Zanidip®), 52
Leuproréline (Enantone®), 102
Lévétiracétam (Keppra®), 175
Lévobunolol (Bétagan® 0,5 %), 189
Lévobupivacaïne (Chirocaïne®), 24
Lévocabastine (Levophta® 0,05 %), 190
Lévocétirizine (Xyzall®), 19
Lévofloxacine (Tavanic®), 121
Lévomépromazine (Nozinan®), 216
Lévonorgestrel (Microval®, Norlevo®), 99
Lévothyroxine (Lévothyrox®), 77
Lidocaïne–prilocaïne (Emla®...), 23
Lidocaïne sans (Xylocaïne®...) ou avec vasoconstricteur (Xylocaïne Adrénaline®), 23, 24, 47
Lincomycine (Lincocine®), 120
Linézolide (Zyvoxid®), 125
Liothyronine (Cynomel®), 77
Liraglutide (Victoza®), 158
Lisinopril (Prinvil®, Zeztril®), 53
Lisuride (Arolac®), 74
Lithium (Téralithe®), 219
Loflazépate (Victan®), 212
Loméfloxacine (Logiflox®), 121
Lopéramide (Arestal®, Imodium®), 82
Lopinavir–ritonavir (Kalétra®), 144
Loprazolam (Havlane®), 214
Loratadine (Clarityne®), 19
Lorazépam (Témesta®), 212
Lormétazépam (Noctamide®), 214
Losartan (Cozaar®, Fortzaar®), 54
Loxapine (Loxapac®), 217
Lymécycline (Tétralysal®), 124

M

Macrolides, 120
Magnésium (Magné B6®), 161
Malathion (Prioderm®), 65
Malathion–pyrèthres (Paraplus®), 65
Manidipine (Iperten®), 52
Maprotiline (Ludiomil®), 209
Maroviroc (Celsentri®), 144
Mébévérine (Colopriv®), 91
Mécasermine (Increlex®), 73
Méclozine (Agyrax®), 83
Médroxyprogestérone (Dépo-Provéra®), 99
Méfloquine (Lariam®), 134
Mélanges terpéniques, 65
Mélatonine (Circadin®), 215
Méloxicam (Mobic®), 35
Méphénésine (Décontractyl®), 236
Mépivacaïne seule (Carbocaïne®) ou associée à un vasoconstricteur (Scandicaïne Adrénalinée®), 24
Méprobamate (Équanil®), 214
Méquitazine (Primalan®), 18
6-mercaptopurine (Purinéthol®), 253
Méropénem (Méronem®), 119
Mésalazine (Pentasa®, Rowasa®), 89
Métacycline (Physiomycine®), 124
Metformine (Glucophage®, Stagid®), 157
Méthadone, 259
Méthimazole ou thiamazole (Thyrozol®), 76
Méthotrexate (Novatrex®), 41
Méthoxsalène (Méladinine®), 67
Méthyclothiazide (Isobar®), 55
Méthyldopa (Aldomet®), 50
Méthylphénidate (Ritaline®, Concerta®), 220
Méthylprednisolone (Dépo-Médrol®, Solumédrol®, Médrol®), 36, 37
Méthysergide. *Voir* ergot de seigle, 169
Métipranolol (Bétanol® de 0,1 à 0,6 %), 189
Métoclopramide (Primpéran®), 83
Métopimazine (Volgalène®, Vogalib®), 83
Métoprolol (Lopressor®, Séloken®), 51
Métronidazole (Flagyl®), 135
Métyrapone (Métopirone®), 75
Miansérine (Athymil®), 211
Micafungine (Mycamine®), 132
Miconazole
– par voie cutanée (Daktarin®), 64
– par voie vaginale (Gynodaktarin®), 103
Midécamycine (Mosil®), 120
Mifépristone (Mifégyne®), 101
Miglitol (Diastabol®), 158
Millepertuis (Mildac®, Prosoft®), 212
Milnacipran (Ixel®), 211
Minéralocorticoïdes, 76
Minocycline (Mynocine®, Mynolis®, Mestacine®), 124
Minoxidil (Lonoten®), 51
Mirtazapine (Norset®), 211
Misoprostol (Cytotec®, Gymiso®), 85
Mitoxantrone (Elsep®, Novantrone®), 42
Mivacurium (Mivacron®), 24
Mizolastine (Mizollen®), 19
Moclobémide (Moclamine®), 211
Modafinil (Modiodal®), 221
Moexipril (Moex®), 53
Mométasone (Nasonex®),
Montelukast (Singulair®), 203

Morphine orale (Actiskenan®, Oramorph®, Moscontin®, Skenan®), 31
Moxifloxacine (Izilox®), 121
Moxonidine (Physiotens®), 50
Mucilages, 161
Mucolytiques, 203
Mupirocine (Mupiderm®), 64
Mycofénolate mofétil (Cellcept®, Myfortic®), 252
Myorelaxants, 236

N
Nabumétone (Nabucox®), 35
Nadolol (Corgard®), 51
Nadroparine (Fraxiparine®, Fraxodi®), 111
Nafaréline (Synarel®), 102
Naltrexone (Revia®), 259
Naphazoline, 196
Naproxène (Apranax®), 35
Naratriptan (Naramig®), 177
Natalizumab (Tysabri®), 247
Nébivolol (Nébilox®, Témérit®), 51
Néfopam (Acupan®), 28
Nelfinavir (Viracept®), 144
Néomycine0polymyxine B–nystanine (Polygynax®, Tergynan®), 102
Néostigmine (Prostigmine®), 178
Nétilmicine (Nétromycine®...), 117
Neuroleptiques, 215
Névirapine (Viramune®), 144
Nicardipine (Loxen®), 52
Niclosamide (Trédémine®), 137
Nifédipine (Adalate®), 52
Nifuroxazide (Ercéfuryl®), 82
Nilotinib (Tasigna®), 43
Nimésulide (Nexen®), 35
Nitrazépam (Mogadon®), 214
Nitrendipine (Nidrel®), 52
Nitrofurantoïne (Furadantine®), 125
Nordazépam (Nordaz®), 212
Noréthistérone, 99, 101
Norfloxacine (Noroxine®), 121
Norgestimate, 99
Norgestrel, 99
Norgestriénone, 99
Normothymiques, 218
Noscapine (Tussisédal®), 201
Nystatine (Mycostatine®), 90

O
Octréotide (Sandostatine®), 73
Ofloxacine (Oflocet®), 121
Olanzapine (Zypadhera®, Zyprexa®), 217
Olmésartan (Altéis®, Olmétec®), 54
Olopatadine (Opatanol® 0,1 %), 190
Olsalazine (Dipentum®), 89
Omalizumab (Xolair®), 203
Oméprazole (Mopral®), 85
Omoconazole (Fongamil®, Fongarex®), 64, 103
Ondansétron (Zophren®), 84
Opium seul (Parégorique Lafran®) ou associé à caféine et paracétamol (Lamaline®), 30, 82, 259
Oriconazole (Fonx®), 64
Orlistat (Xénical®, Alli®), 160
Ornidazole (Tibéral®), 136
Oseltamivir (Tamiflu®), 142
Oxacilline (Bristopen®), 118
Oxatomide (Tinset®), 19
Oxazépam (Séresta®), 212
Oxcarbazépine (Trileptal®), 175
Oxéladine (Paxéladine®), 201
Oxétorone (Nocertone®), 178
Oxomémazine (Toplexil®), 201
Oxprénolol (Trasicor®), 51
Oxybate de sodium (Xyrem®), 180
Oxybuprocaïne (Cebesine®), 190
Oxycodone (OxyContin®, Oxynorm®), 31
Oxygène normobare, 169
Oxymétazoline (Aturgyl®), 196

P
Pancuronium (Pavulon®), 24
Pansements gastro-intestinaux et adsorbants, 81
Pantoprazole (Eupantol®, Inipomp®), 85
Papavérine, 91
Para-aminosalicylate de sodium (Quadrasa®), 89
Paracétamol, 28
Paraffine, 86
Parécoxib (Dynastat®), 35
Paroxétine (Deroxat®, Divarius®), 210
Péfloxacine (Péflacine®), 121
Pegvisomant (Somavert®), 73
Penfluridol (Semap®), 216
Pénicillines
– G (Extencilline®, Pénicilline G Panpharma®), 118
– V (Oracilline®), 118
Pentamidine (Pentacarinat®), 137
Pentoxyvérine (Toclase®), 201
Périndopril (Coversyl®, Prétérax®), 53
Peroxyde de benzoyle (Cutacnyl®), 63
Péthidine, 31
Phéniramine–paracétamol (Fervex®), 18
Phénobarbital (Gardénal®), 172
Phénylbutazone (Butazolidine®), 35
Phényléphrine (Humoxal®), 195, 196
Phénytoïne (Di-Hydan®, Dilantin®), 173
Phloroglucinol (Spasfon®), 91
Pholcodine (Biocalyptol®, Hexapneumine®...), 201
Picosulfate de sodium (Fructines®), 87
Pilocarpine (Pilocarpine Faure® de 0,5 à 2 %), 190
Pimozide (Orap®), 217

Pinavérium (Dicetel®), 91
Pindolol (Visken®), 51
Pipampérone (Dipipéron®), 216
Pipéracilline seule (Pipéracilline Panpharma®) ou associée au tazobactam (Tazocilline®), 118
Pipérazine (Vermifuge Saurin®), 137
Pipotiazine (Piportil®, Piportil L4®), 216
Piracétam (Gabacet®, Nootropyl®), 179, 221
Pirétanide (Eurelix®), 55
Piroxicam (Feldène®), 35
Pizotifène (Sanmigran®), 178
Polyéthylène glycol, 87
Polyols, 87
Posaconazole (Noxafil®), 132
Povidone iodée (Bétadine gel®), 64
Pramipexole (Sifrol®), 181
Prasugrel (Efient®), 108
Pravastatine (Elisor®, Vasten®), 160
Prazépam (Lysanxia®), 212
Praziquantel (Biltricide®), 136
Prazosine (Alpress®, Minipress®), 50
Prednisolone (Hydrocortancyl®, Solupred®), 36, 37
Prednisone (Cortancyl®), 36
Prégabaline (Lyrica®), 176
Préparations
– aux investigations coliques, 86
– ophtalmiques, 187
Primidone (Mysoline®), 173
Pristinamycine (Pyostacine®), 120
Probénécide (Benemide®), 236
Procaïne (Procaïne®), 24
Produits de contraste
– barytés, 232
– gadolinés, 232
– iodés, 231
Progestatifs, 101
Proguanil (Paludrine®), 134
Prométhazine (Phénergan®), 18, 65
Propafénone (Rythmol®), 47
Propériciazine (Neuleptil®), 216
Propofol (Diprivan®), 23
Propranolol (Avlocardyl®), 51
Propylthiouracile (Proracyl®), 77
Prostaglandines, 100
Protoxyde d'azote (Kalinox®, Oxynox®, Entonox®), 23
Pseudo-éphédrine, 195
Psychostimulants, 220
Pyrantel (Combantrin®), 137
Pyrazinamide (Pirilène®), 117
Pyrèthres, 65
Pyridostigmine (Mestinon®), 178
Pyriméthamine (Malocide®), 137
Pyrvinium (Povanyl®), 137

Q

Quétiapine (Xeroquel®), 218
Quinagolide (Norprolac®), 74
Quinapril (Acuitel®, Korec®), 53
Quinine (Hexaquine®, Quinimax®), 135
Quinolones, 121

R

Rabéprazole (Pariet®), 85
Racécadotril (Tiorfan®, Tiorfanor®), 82
Radiations ionisantes, 229
Radiopharmaceutiques, 232
Ralentisseurs du transit, 82
Raloxifène (Evista®, Optrum®), 240
Raltégravir (Isentress®), 144
Ramipril (Triatec®), 53
Ranélate de strontium (Protelos®), 240
Ranitidine (Raniplex®, Azantac®), 84
Rasburicase (Fasturtec®), 236
Répaglinide (Novonorm®), 158
Ribavirine (Rébétol®, Copegus®), 142
Rifabutine (Ansatipine®), 117
Rifampicine (Rifadine®, Rimactan®), 117
Rifunamide, 176
Rilménidine (Hyperium®), 50
Risédronate (Actonel®), 239
Rispéridone (Risperdal®), 218
Ritonavir (Norvir®), 144
Rituximab (Mabthéra®), 247
Rivaroxaban (Xarelto®), 112
Rizatriptan (Maxalt®), 177
Rocuronium (Esmeron®), 24
Romiplostim (Nplate®), 114
Ropirinole (Adartrel®), 181
Ropivacaïne (Naropéine®), 24
Rosuvastatine (Crestor®), 160
Roxithromycine (Claramid®, Rulid®), 120
Rufinamide (Inovelon®), 176, 186
Rupatadine (Wystamm®), 19

S

Salbutamol (Ventoline®), 202
Salmétérol (Serevent®), 202
Saquinavir (Invirase®), 144
Saxagliptine (Onglyza®), 157
Secnidazole (Secnol®), 136
Sels
– d'or (Allochry-sine®), 239
– de magnésium, 87
– de sodium, 87
Sertaconazole (Monazol®), 64, 103
Sertraline (Zoloft®), 210
Sévoflurane (Sévorane®), 23
Sildénafil (Revatio®), 205
Siméticone (Siligaz®), 81, 91

Simvastatine (Lodalès®, Zocor®), 160
Sirolimus (Rapamune®), 252
Sitagliptine (Januvia®, Xelevia®), 157
Somatropine (Genotonorm®), 73
Sorafénib (Nexavar®), 43
Spectinomycine (Trobicine®), 117
Spiramycine (Rovamycine®), 120
Spironolactone (Aldactone®), 55
Stavudine (Zérit®), 144
Stiripentol (Diacomit®), 176
Streptomycine (Streptomycine®), 117
Substituts nicotiniques, 261
Succédanés du plasma, 25
Sucralfate (Kéal®, Ulcar®), 86
Sulbutiamine (Arcalion®), 221
Sulconazole (Myk®), 64
Sulfadiazine argentique
(Flammazine®), 64, 124
Sulfadoxine–pyriméthamine (Fansidar®), 135
Sulfaméthizol (Rufol®), 123
Sulfaméthoxazole, triméthoprime (Bactrim®), 122
Sulfamides
– antibactériens, 122
– hypoglycémiants, 158
Sulfasalazine (Salozopyrine®), 89
Sulindac (Arthrocine®), 35
Sulpiride (Dogmatil®, Synédil®), 215
Sulprostone (Nalador®), 100
Sumatriptan (Imigrane®, Imiject®), 177
Sunitinib (Sutent®), 43
Suxaméthonium (Célocurine®), 24
Sympathomimétiques, 195

T

Tabac, 261
Tacrolimus, voies systémique (Advagraf®,
Modigraf®, Prograf®) ou topique (Protopic®), 251
Tamoxifène (Nolvadex®), 43
Tazarotène (Zorac®), 67
Technétium 99m, 232
Téicoplanine (Targocid®), 119
Télaprévir (Incivo®), 142
Telbivudine (Sebivo®), 143
Télithromycine (Ketek®), 120
Telmisartan (Micardis®, Pritor®), 54
Témazépam (Normison®), 214
Temsirolimus (Torisel®), 252
Ténofovir disoproxil (Viréad®), 144
Ténoxicam (Tilcotil®), 35
Terbinafine (Lamisil®), 133
Terbutaline (Bricanyl®), 202
Tériparatide (Forsteo®), 240
Tertatolol (Artex®), 51
Tétracyclines, 124
Thalidomide, 43
Théophylline (Theostat®), 203
Thiamazole (Thyrozd®), 76
Thiamphénicol (Thiophénicol®), 126
Thiocolchicoside (Coltramyl®, Miorel®), 236
Thiopental (Penthotal®), 23
Tiagabine (Gabitril®), 176
Tianeptine (Stablon®), 211
Tiapride (Tiapridal®), 215
Ticarcilline seule (Ticarpen®) ou associée
à acide clavulanique (Claventin®), 118
Ticlopidine (Ticlid®), 108
Tiliquinol–tilbroquinol (Intetrix®), 135
Timolol (Timacor®), 51, 189
Tinidazole (Fasigyne®), 136
Tinzaparine (Innohep®), 111
Tioconazole (Gyno Trosyd®, Trosyd®), 64, 103
Tioguanine (Lanvis®), 253
Tiopronine (Acadione®), 238
Tipranavir (Aptivus®), 144
Tixocortol (Pivalone®), 197
Tobramycine (Nebcine®, Tobra®), 117
Tocilizumab (Roactemra®), 247
Topiramate (Epitomax®), 175
Toxine botulique
– de type A (Botox®, Dysport®), 68, 181
– de type B (Neurobloc®), 181
Tramadol seul (Contramal®, Topalgic®...)
ou associé au paracétamol (Ixprim®, Zaldiar®), 30
Trandolapril (Odrik®), 53
Trastuzumab (Herceptin®), 249
Travoprost (Travatan® 0,004 %), 189
Tréprostinil (Remodulin®), 205
Trétinoïne par voie locale (Effederm®), 63
Triamcinolone (Hexatrione®, Kenacort®), 37
Triamtérène associé à méthyclothiazide (Isobar®)
ou hydrochlorothiazide (Prestole®), 55
Triclabendazole (Egaten®), 136
Trifluridine (Virophta® 1 %), 188
Trimébutine (Debricalm®, Débridat®), 92
Triméthoprime. *Voir* sulfaméthoxazole, 122
Triprolodine (Actifed®), 18
Triptans, 177
Triptoréline (Décapeptyl®, Gonapeptyl®), 102
Tropisétron (Navoban®), 84

U

Ulipristal (Ellaone®), 99
Urapidil (Eupressyl®, Médiatensyl®), 50
Ustekinumab (Stelara®), 247

V

Vaccin
– coqueluche, 152
– diphtérie, 152
– encéphalite à tiques, 153

– fièvre
–– jaune, 150
–– typhoïde, 153
– grippe, 151
– haemophilus, 153
– hépatite
–– A, 151
–– B, 151
– méningocoque, 153
– oreillons, 150
– papillomavirus, 153
– pneumocoque, 153
– poliomyélite, 152
– rage, 152
– rougeole, 149
– rubéole, 149
– tétanos, 152
– tuberculose, 150
– varicelle, 150
Valaciclovir (Zelitrex®), 143
Valganciclovir (Rovalcyte®), 143
Valpromide, (Dépamide®), 170
Valsartan (Nisis®, Tareg®), 54
Vancomycine (Vancomycine®...), 119
Varénicline (Champix®), 262
Vaseline, 86
Vasoconstricteurs par voie orale, 195
Vécuronium (Norcuron®), 24
Venlafaxine (Effexor®), 211
Vérapamil (Isoptine®), 48, 53
Vigabatrin (Sabril®), 176
Vildagliptine (Galvus®), 157
Vitamine
– A, 162
– B1, 163
– B9, 162
– B12, 163
– C, 163
– D, 163
– E, 163
Voriconazole (Vfend®), 132

W

Warfarine (Coumadine®), 109

Z

Zanamivir (Relenza®), 142
Ziconotide (Prialt®), 29
Zidovudine (Rétrovir®), 144
Zinc (Effizinc®, Rubozinc®), 62
Zofénopril (Zofénil®), 53
Zolédronate (Aclasta®), 239
Zolmitriptan (Zomig®, Zomigoro®), 177
Zolpidem (Stilnox®), 214
Zonizamide (Zonegran®), 176
Zopiclone (Imovane®), 214
Zuclopenthixol (Clopixol®), 217