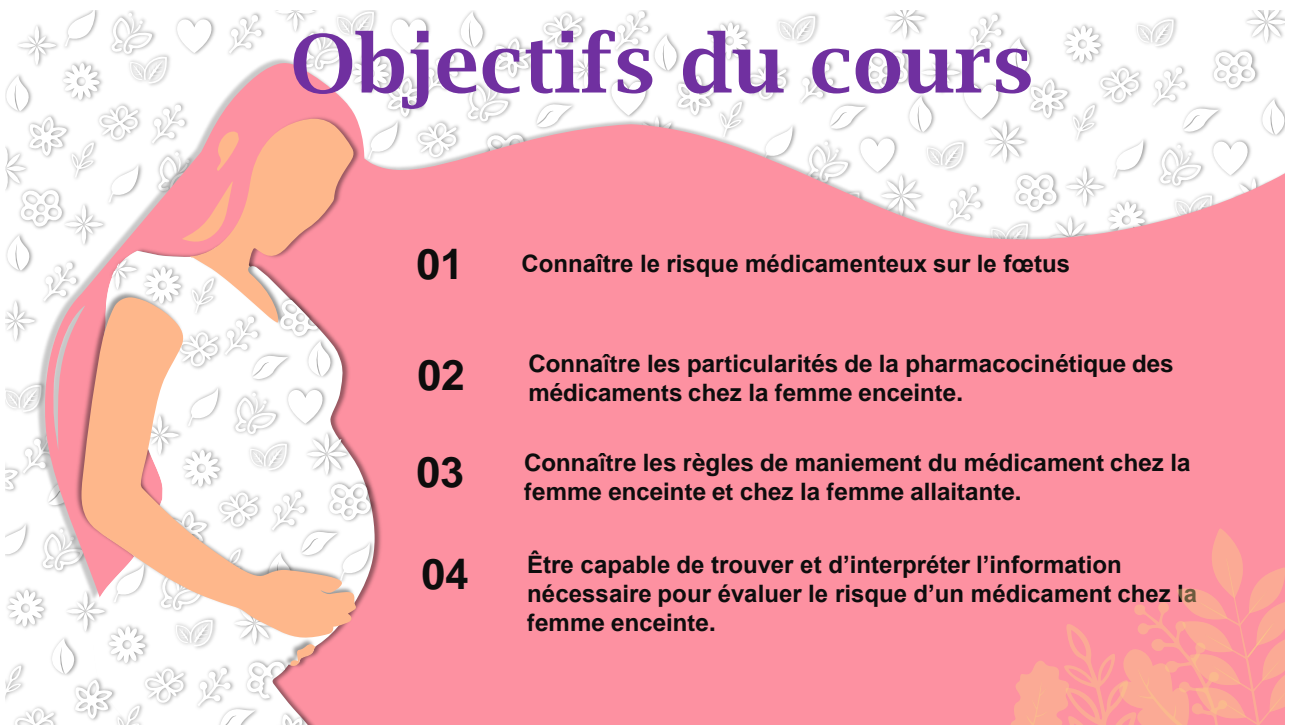


Traitement Médicamenteux chez la femme enceinte et allaitante

Pr. GACEM H

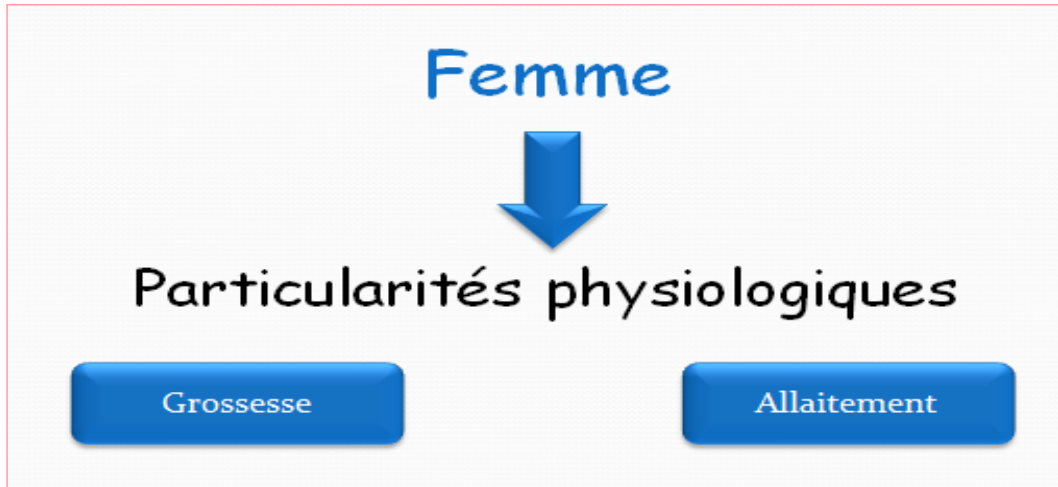
2022-2023



Objectifs du cours

- 01** Connaître le risque médicamenteux sur le fœtus
- 02** Connaître les particularités de la pharmacocinétique des médicaments chez la femme enceinte.
- 03** Connaître les règles de maniement du médicament chez la femme enceinte et chez la femme allaitante.
- 04** Être capable de trouver et d'interpréter l'information nécessaire pour évaluer le risque d'un médicament chez la femme enceinte.

INTRODUCTION



INTRODUCTION



INTRODUCTION

- Prise de médicaments par la maman → effet sur l'embryon, le fœtus ou le bébé.

Histoire: *Thalidomide*

- *Utilisé de 1957 à 1962*
- *12000 cas de malformations recensés*
malformations des membres, anomalies cardiaques et rénales.
- *Engendrant par la suite la crainte que n'importe quel médicament pris au cours de la grossesse puisse représenter un danger*



Histoire: *Thalidomide*

- A la suite du cas de la Thalidomide, on a modifié la réglementation qui étudie le médicament avant sa mise sur le marché ; expériences précliniques de toxicologie sur la reproduction (pour cela, on expérimente plusieurs espèces, on utilise plusieurs voies d'administration...).

I/ DONNÉES PHARMACOLOGIQUES AUX COURS DE LA GROSSESSE

Modifications cinétiques chez la femme enceinte

Pharmacocinétique des médicaments	Modifications physiologiques maternelles	Impact sur la Pharmacocinétiques des médicaments
Absorption	↑ pH ↓ motricité	Données insuffisantes
Distribution	↑ du volume plasmatique ↑ de la masse graisseuse ↓ [protéines]	Modifications de la distribution des médicaments lipophiles ↑ de la fraction libre
Métabolisme hépatique	Modifications variables selon les molécules et les voies de transformation +++ CYP2D6	↑ clairance du: métoprolol, paracétamol... ↓ clairance de: caféine, prazosine.
Elimination	↑ de la FG Le débit sanguin rénal ↑ d'environ 480 ml/min à 890 ml/min en fin de grossesse	↑ de la clairance des médicaments éliminés par le rein (Enoxaparine)

Modifications cinétiques chez la femme enceinte

Table 2. Summary of pregnancy-induced effects.

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

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

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

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

UGT: Uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransferase.

Modifications cinétiques chez la femme enceinte

- **Ampicilline**: Volume de distribution peu modifié pendant la grossesse mais la clairance rénale est fortement augmentée, de 370 à 450 ml/min.
- **Digoxine**: Augmentation importante de la clairance (élimination rénale plus rapide)

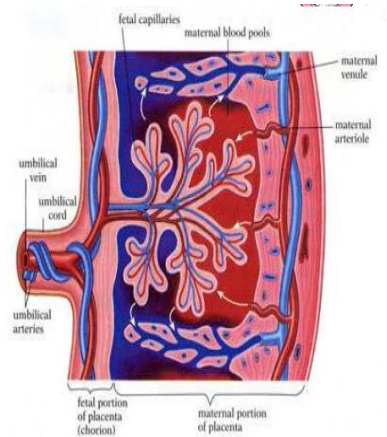


Ce qui justifie d'augmenter les doses journalières pour obtenir les mêmes concentrations plasmatiques qu'en dehors de la grossesse

Transfert placentaire des médicaments

« Barrière » Foeto-placentaire

- Placenta = organe d'échange de substances entre la mère et le fœtus
- Surface d'échange de l'ordre de 10 m²
- Il laisse passer la plupart des molécules



Transfert placentaire des médicaments

« Barrière » Foeto-placentaire

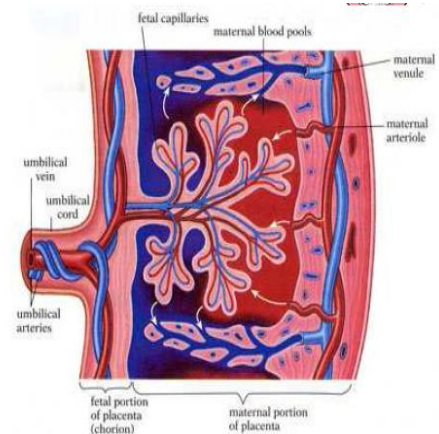
- Au fur et à mesure du développement de la grossesse:

L'épaisseur ↓,

La taille ↑,

Le flux sanguin ↑

Les échanges ↑



Transfert placentaire des médicaments

a) Facteurs influençant le transfert placentaire :

Diffusion
passive

- **Poids moléculaire** : < 600D (héparine, insuline)
Transporteurs (anticorps maternels)
- **Liposolubilité**: Médicaments lipophiles diffuse rapidement
- **Degré de dissociation**: Rétention des bases chez le fœtus.
- **Liaison aux protéines plasmatiques**: limite la vitesse et la quantité de médicaments traversant le placenta.
- **Age de la grossesse**: Echanges foëto-maternel plus importants vers la fin de la grossesse.

Transfert placentaire des médicaments

b) Classification des médicaments en fonction de l'importance du transfert placentaire :

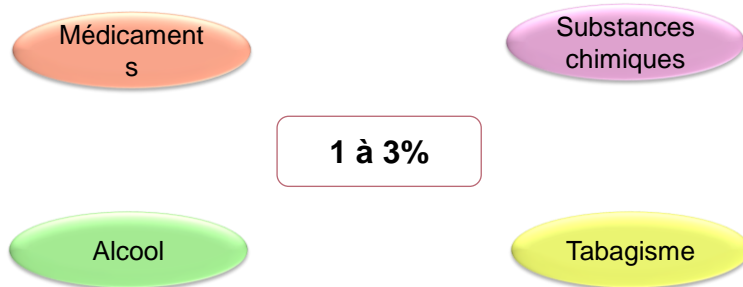
- **Transfert placentaire élevé ou en excès.**
- **Transfert placentaire limité.**
- **Absence de transfert placentaire.**

Circulation fœtale et du liquide amniotique

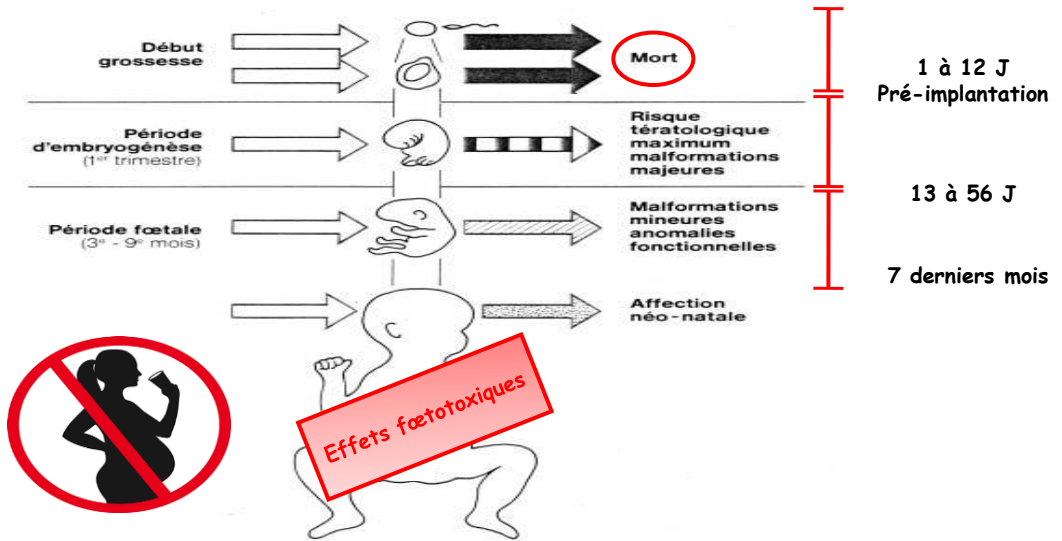
- Shunte partiellement le foie et les poumons
- Activité métabolique fœtale estimée à 2% de celle de l'adulte
- L'élimination s'effectue par voie maternelle et vers le liquide amniotique par la diurèse fœtale (accumulation de médicaments hydrosolubles)

II/ EVALUATION DES RISQUES DES MÉDICAMENTS EN COURS DE LA GROSSESSE

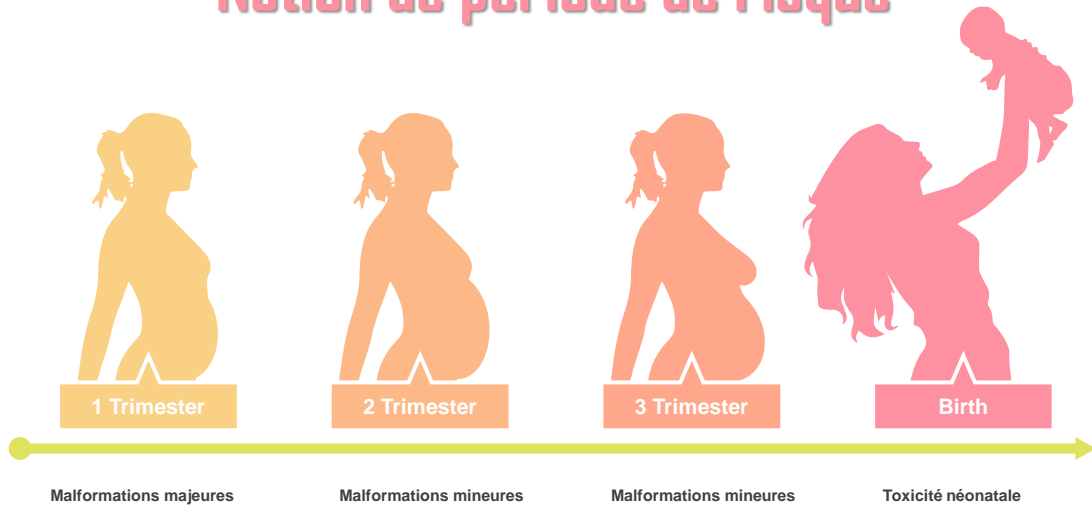
Les malformations congénitales majeures se manifestent chez environ 3 % des grossesses.



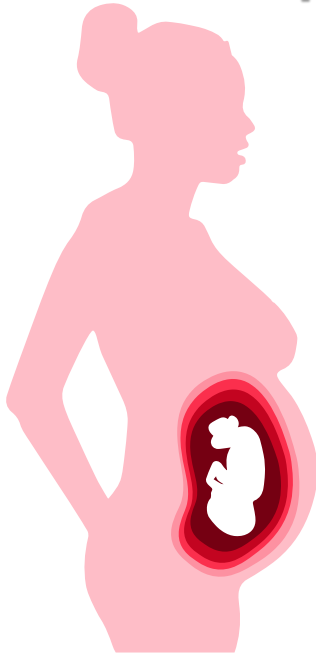
60 à 70 % résultent de causes inconnues.



Notion de période de risque



Notion de période de risque



01

Exposition avant fécondation

S'il y a une anomalie des gamètes : baisse de fertilité

02

Exposition entre J0 et J12: oeuf indifférencié

« la loi du tout au rien »

soit l'œuf se répare et continue sa formation, soit il y a un avortement spontané qui passe inaperçu.

03

Exposition entre J 12 et J 60 : période d'organogenèse

Les malformations sont visibles à la naissance

04

Exposition entre J60 et un mois avant l'accouchement : maturation et croissance

Les malformations ne sont pas visibles à la naissance mais mis en évidence des années après

05

Un mois avant l'accouchement toxicité néonatale

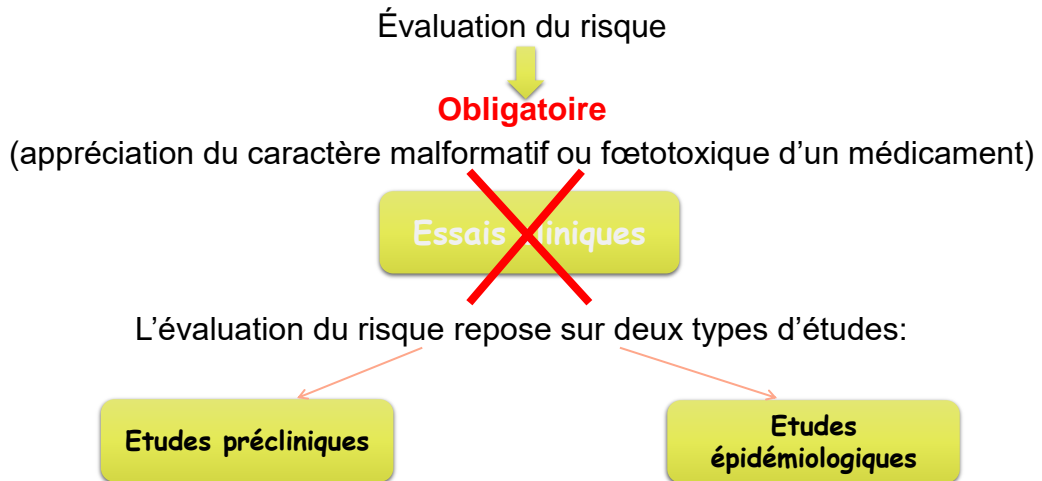
Exemple : avec les AINS (aspirine), ils sont contre-indiqués à partir du 6^{ème} mois de grossesse car il y a un risque de-mort in-utero par HTP car il y a fermeture prématurée du canal artériel. Il faut faire d'autant plus de prévention car ils sont en vente libre.

De même avec les IEC, ils entraînent une IR par toxicité directe lors d'une exposition en fin de grossesse.

CALENDRIER DE LA TÉRATOGENÈSE

Du 13^{ème} au 25^{ème} jour	Système nerveux central
Du 20^{ème} au 40^{ème} jour	Cœur
Du 24^{ème} au 40^{ème} jour	Œil
Du 24^{ème} au 36^{ème} jour	Membres
Du 37^{ème} au 46^{ème} jour	Gonades
Du 45^{ème} au 90^{ème} jour	Voies génitales mâles
Du 50^{ème} au 150^{ème} jour	Voies génitales femelles

Méthodes d'évaluation du risque

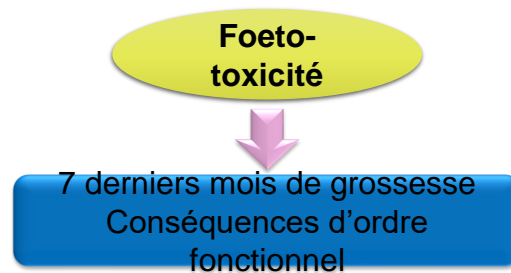


III/ PHARMACODYNAMIE DES MÉDICAMENTS AU COURS DE LA GROSSESSE

Action thérapeutique des médicaments chez le fœtus

- **Corticostéroïdes**: utilisés pour stimuler la maturation du poumon fœtal lorsque l'on prévoit une naissance prématurée.
- **Phénobarbital**: a été utilisé chez des femmes enceintes au voisinage du terme, pour induire l'activité des enzymes hépatiques du fœtus responsable de la glucuro-conjugaison de la bilirubine.
- **Procaïnamide**: traitement des arythmies cardiaques du fœtus.

Action thérapeutique des médicaments chez le fœtus



- **IEC**: atteinte rénale irréversible chez le fœtus .
- **Diéthylstilboestrol**: risque d'adénocarcinomes vaginaux après la puberté.
- **Chloramphénicol** : syndrome du bébé gris

Mécanismes impliqués dans la tératogénèse

Mécanismes

- Les médicaments peuvent interférer avec le passage de l'oxygène et des éléments nutritifs à travers le placenta.
- Ils peuvent aussi avoir des actions directes importantes sur les processus de différenciation des tissus en voie de développement.
- Le déficit d'une substance critique semble jouer un rôle dans certains types d'anomalies (acide folique).

Effets tératogènes des médicaments chez le Fœtus

Classification de la FDA

Catégorie A	Médicaments considérés relativement sûrs, dans des études bien contrôlées	Vitamines
Catégorie B	Médicaments dépourvus de risques connus pour l'homme, mais en l'absence d'expérimentation clinique sur l'homme	Ampicilline
Catégorie C	Médicaments avec peu ou pas d'informations disponibles comme ceux de récente introduction	zidovudine
Catégorie D	Médicaments dont les risques sont connus, mais qui sont souvent indispensables	antiépileptiques
Catégorie X	Médicaments dont les risques sont connus, et qui sont contre-indiqués car non indispensables	isotrétinoïne

Classification des catégories de risque établie par la FDA

A Des études contrôlées chez la femme n'ont pas démontré de risque pour le fœtus au cours du premier trimestre; il n'y a pas d'évidence qui suggère un risque au cours des trimestres ultérieurs. **La possibilité d'atteinte du fœtus est très faible.**

B Les études pratiquées chez l'animal n'ont pas démontré de risque pour le fœtus. Toutefois, on ne dispose pas d'étude contrôlée chez la femme enceinte ou, les études chez l'animal ont montré un certain degré de toxicité, lequel **n'a pas été confirmé par des études bien contrôlées chez la femme.**

C Des études chez l'animal ont montré que la substance exerce des effets tératogènes ou embryotoxiques chez l'animal et il n'y a pas d'études contrôlées chez la femme ou, aucune étude n'existe ni

chez la femme ni chez l'animal. Dans ces conditions, **le médicament ne devrait être administré que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.**

D Il existe un risque connu d'atteinte du fœtus humain, mais dans certaines situations (avec danger mortel ou dans le cadre de maladies graves pour lesquelles on ne dispose pas de médicaments moins toxiques), le bénéfice de l'administration de ce médicament peut l'emporter sur ce risque.

X Des études chez l'animal ou chez la femme ont montré des anomalies foetales ou, il existe un risque certain pour le fœtus d'après l'expérience humaine ; ce risque surpasse le bénéfice éventuel du médicament = **contre-indication absolue.**

IV/ MANIEMENT DES MÉDICAMENTS CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Médicaments Définitivement Tératogènes

Dérivés coumariniques:	<i>Malformations squelettiques et SNC</i>
Rétinoïdes:	<i>Anomalies SNC, faciales, cardiovasculaires</i>
Antithyroïdiens:	<i>Goitre, hypothyroïdisme, anomalies cutanées</i>
Androgènes:	<i>Masculinisation du fœtus féminin</i>
Diéthylstilbestrol:	<i>Malformations génito-urinaire et tumeurs</i>
Misoprostol:	<i>Paralysies et malformations membres (Möbius)</i>
Tétracyclines:	<i>Anomalies os et dents</i>
Phénytoïne, valproate:	<i>Malformations SNC, retard développemental</i>
Topiramate, (lamotrigine):	<i>Fentes labio-palatines</i>

Médicaments Définitivement Tératogènes

Mycophénolate:	<i>Anomalies oreille externe/moyenne, malformations faciales (fentes labio-palatines) Plus rare: anomalies des membres distaux, œsophage, reins et cœur</i>
Méthotrexate, antimétabolites:	<i>SNC, malformations membres</i>
Agents alkylants:	<i>SNC et autres anomalies, tumeurs</i>
Thalidomide:	<i>Malformations membres, anomalies viscérales</i>
Ergotamine, amphétamines:	<i>Ischémie foétale, malformations, mort</i>
ALCOOL !	<i>SNC, malformations faciales, comportement</i>
(...)	

Médicaments Définitivement Tératogènes

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

Les dérivés de synthèse de la vitamine A

Isotrétinoïne *Roaccutane*

- Les formes sévères d'acnés.
- Effet tératogène puissant (surtout du SNC).
- Contraception efficace.

Les anticancéreux

- Certainement tératogènes, nocivité variable selon les molécules **+++ les anti foliques**
- Anencéphalies, hypoplasies maxillaires, anomalies des oreilles et des membres...

Les Psychotropes

- **Les antidépresseurs** : Possible risque tératogène et de détresse respiratoire à la naissance.
- **Lithium** : Effet tératogène (5% malformations)
- **Les neuroleptiques**:
 - Risque tératogène (**Phénothiazines**)
 - **L'Halopéridol** et la **Chlorpromazine** ne sont pas tératogènes.
- **Les anticonvulsivants**
 - **Les barbituriques** : « le phénobarbital » risque tératogène le – **élevé**
 - **L'acide valproïque** et **Carbamazépine** : risque de Spina bifida est de 1%.

Les Anticoagulants

Les AVK sont tératogènes

Au cours de la grossesse, on utilise **l'héparine** ↓

Passage ~~placentaire~~

Les Antidiabétiques oraux

Risque malformatif + risques liés aux déséquilibres du diabète maternel



Diabète doit être équilibré
L'insuline prend le relais

Traiter une Femme Enceinte

- Confirmer l'indication
- Analyse bénéfique / risque foetal et maternel
- Exclure une contre-indication individuelle
- Choisir le médicament le plus sûr (souvent parmi les plus anciens)
- Adapter éventuellement la posologie
- Prescrire la plus petite dose efficace, pendant la période la plus courte

UTILISATION DES MÉDICAMENTS AU COURS DE L'ALLAITEMENT

Pour être dangereux, il faut que le médicament

- Soit présent à un taux suffisant dans le lait.
- Soit absorbé par la muqueuse intestinale du nourrisson
- Présente une toxicité pour le nourrisson.

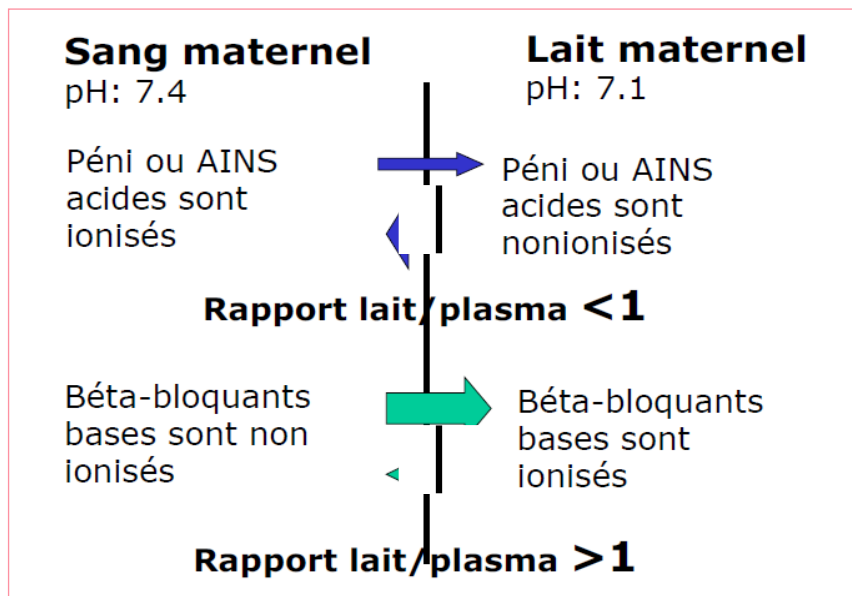


Les concentrations du médicament dans le lait maternel

Propriétés physicochimiques des médicaments

- Liaison aux PP
- Caractère lipophile
- Poids moléculaire (héparine)
- Caractère basique +++

Concentration du médicament dans le compartiment maternel



Médicaments admis lors de l'allaitement

Classe pharmacologique	Médicaments
Antalgiques	Paracétamol, ibuprofène
Anticoagulants	Héparine
Endocrinologie	Insuline, lévothyroxine
Anti-infectieux	Amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique
Corticoïdes	Prednisone, prednisolone Budésonide, béclométhasone en inhalation
Laxatifs	Mucilages
Antidiarrhéiques	Argile, charbon, lopéramide

Médicaments contre-indiquant l'Allaitement

Médicament

Alcool (même modéré)

Agents alkylants, thio-uracile, radiopharmaceutiques

Amphétamines, cocaïne, ecstasy

Benzodiazépines, sédatifs

Bromocriptine et autres agonistes dopaminergiques

Ergotamine et dérivés de l'ergot

Héroïne

Lithium

Iode, amiodarone, contrastes

Effets chez le Nourrisson

Léthargie, troubles de la croissance

Crainte d'effets génétoxiques

Irritabilité, tremor, vomissement, convulsions

Léthargie

Inhibent la production du lait

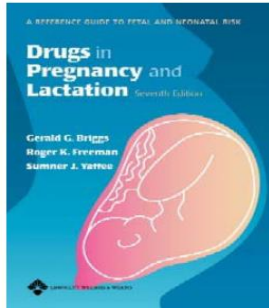
Ergotisme

Tremor, anorexie, vomissements

Intoxication au lithium

Hypothyroïdie

Livres de référence



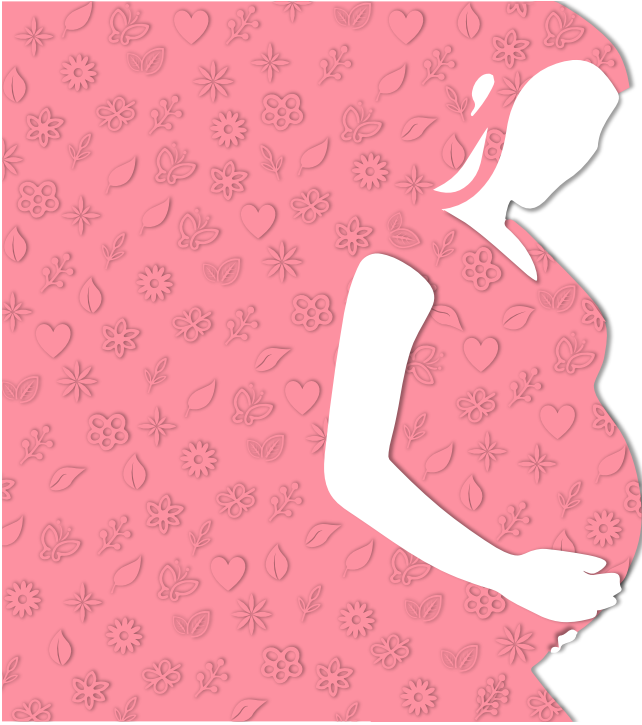
Drugs in Pregnancy and Lactation, 7th Edition
G.G. Briggs, R.K. Freeman, and S.J. Yaffe
 Lippincott Williams & Wilkins
 ISBN: 978-0-7817-5651-8



Delaloye JF et coll.
 Ed. Médecine et Hygiène
 Année : 08/2006
 ISBN : 288049219x



Grossesse et allaitement –
 guide thérapeutique
E Ferreira
 CHU Ste Justine
 ISBN: 978-2-89619-102-4



Vos questions

