



**HAL**  
open science

## Sécuriser la prise médicamenteuse au cours de la grossesse

Sarah Dizengremel, Alexis Desmoulière, Anne Coubret, Édouard Fougere

► **To cite this version:**

Sarah Dizengremel, Alexis Desmoulière, Anne Coubret, Édouard Fougere. Sécuriser la prise médicamenteuse au cours de la grossesse. *Actualités Pharmaceutiques*, 2019, 58 (591), pp.12-14. 10.1016/j.actpha.2019.09.024 . hal-03346935

**HAL Id: hal-03346935**

**<https://hal.science/hal-03346935>**

Submitted on 21 Jul 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## **Dochead dossier**

### **Sous-dochead Accompagner la grossesse**

## **Sécuriser la prise médicamenteuse au cours de la grossesse**

**Sarah Dizengremel<sup>a</sup>**

Docteur en pharmacie

**Alexis Desmouliere<sup>b,\*</sup>**

Professeur des Universités

**Anne Coubret<sup>c</sup>**

Docteur en pharmacie

**Édouard Fougere<sup>d</sup>**

Docteur en pharmacie

<sup>a</sup> c/o Actualités pharmaceutiques, 65 rue Camille-Desmoulins, 92130 Issy-les-Moulineaux, France

<sup>b</sup> Faculté de pharmacie, 2 rue du Docteur-Marcland, 87025 Limoges cedex, France

<sup>c</sup> Centre régional de pharmacovigilance, 2 avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges cedex, France

<sup>d</sup>15 rue Linné, 75005 Paris, France

\* *Auteur correspondant.*

*Adresse e-mail : alexis.desmouliere@unilim.fr (A. Desmoulière).*

## **Résumé**

À l'officine, l'analyse d'une ordonnance présentée par une femme enceinte doit tenir compte de nombreux paramètres pharmacologiques et physiologiques. Connaître les différentes étapes de la

grossesse permet d'évaluer les éventuels risques médicamenteux. Toutefois, l'avis du médecin qui suit médicalement la femme reste essentiel.

**Mots clés** – femme enceinte ; grossesse ; médicament fœtotoxique ; risque tératogène

**Summary à venir**

© 2019

**Keywords à venir**

Chez une femme enceinte, les risques que fait courir l'administration d'un médicament potentiellement délétère dépendent en grande partie du stade de la grossesse (**encadré 1**). Toutefois, une femme peut être exposée même si la prise a eu lieu avant la conception. En effet, le temps nécessaire à l'élimination d'une substance médicamenteuse de l'organisme est compris entre cinq et sept demi-vies [1]. La prise d'un médicament à longue demi-vie d'élimination avant le début de la grossesse peut donc avoir un impact sur le développement du fœtus.

#### **Encadré 1. Les stades de la grossesse**

La grossesse débute lors de la fécondation de l'ovocyte et se termine au moment de l'accouchement. Elle est idéalement menée à terme après 39 semaines de grossesse ou 41 semaines d'aménorrhée durant lesquelles l'embryon, puis le fœtus, se développe progressivement. La grossesse peut être divisée en quatre phases successives :

- **les périodes pré-implantatoire et implantatoire**, entre la fécondation et le 12<sup>e</sup> jour de grossesse ;
- **la période embryonnaire**, qui correspond à l'organogenèse, du 13<sup>e</sup> au 56<sup>e</sup> jour de grossesse, soit la fin de la 8<sup>e</sup> semaine de grossesse ;
- **la période fœtale**, du 56<sup>e</sup> jour de grossesse à l'accouchement, pendant laquelle les organes qui se sont différenciés durant l'organogenèse continuent leur croissance, leur maturation et leur fonctionnalisation ;
- **la période périnatale**, de l'accouchement au 7<sup>e</sup> jour suivant la naissance.

**Sur 1 colonne près de son appel (ou 1 colonne + marge si besoin)**

#### **T1 Les périodes pré-implantatoire et implantatoire**

**TEG1** Les échanges entre l'embryon et la femme sont réduits au cours des périodes pré-implantatoire et implantatoire. De ce fait, les conséquences de l'exposition à un médicament sont

considérées comme faibles et principalement caractérisées par un risque de fausse couche spontanée.

**TEG1 C'est la loi du "tout ou rien"** : soit l'administration entraîne la perte de l'embryon, soit ce dernier est indemne. Pour ne pas impacter la suite de la grossesse, il faut que le médicament soit totalement éliminé de l'organisme à la fin de cette période [2].

## Des\_illus1

### T1 La période embryonnaire

**TEG1 La période embryonnaire correspond à l'organogenèse**, une phase pendant laquelle la prise de médicaments expose l'embryon à un risque tératogène, c'est-à-dire à un risque d'anomalie morphologique. Ce risque dépend de plusieurs facteurs :

- la nature du médicament ;
- sa posologie ;
- la durée et la période d'exposition ;
- les spécificités génétiques de la mère et de l'enfant [2].

**TEG1 Un médicament est considéré comme tératogène** lorsque sa prise au cours de la grossesse est associée à une incidence de malformation supérieure à l'incidence spontanée des malformations et qu'un ou plusieurs organes précis sont concernés (*encadré 2*).

Il n'existe pas de consensus en ce qui concerne la classification des médicaments tératogènes, qui peuvent être cependant distingués de la manière suivante : médicaments à risque tératogène certain et élevé ; médicaments à risque tératogène certain mais faible.

Deux catégories de médicaments tératogènes en découlent :

- ceux qu'il convient de proscrire pendant au moins les deux premiers mois de grossesse et si possible au-delà, sauf en cas d'indication exceptionnelle ;
- ceux utilisables au cours de la grossesse en l'absence d'alternative thérapeutique plus sûre [2,3].

**TEG1 Chez la femme en âge de procréer**, la prescription n'est possible qu'à condition de respecter le plan de prévention grossesse, qui consiste en :

- la mise en place d'une contraception efficace ;
- la réalisation régulière d'un test de grossesse ;
- la signature d'un accord de soins informant la patiente du risque tératogène [2].

## Encadré 2. Tératogénicité

La thalidomide et le lénalidomide, les rétinoïdes, le mycophénolate mofétil, le valproate et ses dérivés, le méthotrexate et le cyclophosphamide sont des médicaments tératogènes [2,3].

### Sur 1 colonne près de son appel

#### T1 La période fœtale

**TEG1** La période fœtale est celle de la croissance et de la maturation histologique et fonctionnelle des différents organes qui se formeront au cours de la période embryonnaire. À ce stade, la prise de médicaments expose le fœtus à un risque fœtotoxique, dont les conséquences sont multiples :

- un défaut de maturation de certains organes (système nerveux central ou organes génitaux) ;
- des anomalies fonctionnelles (insuffisance rénale) ;
- de possibles effets pseudo-tératogènes (arthrogrypose).

Certaines de ces atteintes peuvent être décelées au cours des échographies, comme l'insuffisance rénale ou le retard de croissance intra-utérin. Des anomalies tels un retard mental ou des troubles du comportement ne pourront être détectées que tardivement [2].

**TEG1** Un médicament est considéré comme fœtotoxique lorsque sa prise au cours de la grossesse s'associe à une atteinte de la croissance ou de la maturation histologique et fonctionnelle des organes (encadré 3) [2,3].

## Encadré 3. Fœtotoxicité

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, le valproate et ses dérivés (graves troubles neurocomportementaux) sont les principaux médicaments fœtotoxiques [3].

### Sur 1 colonne près de son appel

#### T1 La période périnatale

**TEG1** La prise d'un médicament à l'approche de l'accouchement peut entraîner une exposition prolongée de l'enfant à la substance médicamenteuse. Ce risque d'imprégnation du nouveau-né

s'explique par le fait que ses capacités métaboliques hépatiques ainsi que ses capacités excrétrices rénales sont encore limitées à ce stade.

**TEG1 Une imprégnation du nouveau-né se traduit par des manifestations néonatales** qui sont dépendantes de l'action pharmacologique et des effets indésirables du médicament, ainsi que de la quantité présente chez le fœtus avant l'accouchement (**encadré 4**) [4]. La durée de l'imprégnation varie selon le temps d'élimination du médicament, souvent plus long que chez l'adulte. De ce fait, une surveillance prolongée de l'enfant après la naissance peut être nécessaire.

**TEG1 Un syndrome de sevrage** peut également apparaître chez le nouveau-né, après l'élimination du médicament, dans un délai plus ou moins long après la naissance [2].

#### **Encadré 4. Imprégnation du nouveau-né**

Les psychotropes, les bêtabloquants, la morphine et la codéine peuvent avoir un impact durant la période périnatale en cas d'administration maternelle. Il est nécessaire de prévoir l'accueil du nouveau-né par une équipe pédiatrique informée du traitement pris par la mère [4].

#### **Sur 1 colonne près de son appel**

#### **T1 À propos des pictogrammes "grossesse"**

**TEG1 Les laboratoires pharmaceutiques ont désormais l'obligation d'apposer un pictogramme spécifique** – "Grossesse = danger" ou "Grossesse = interdit" (**figures 1 et 2**) – sur le conditionnement extérieur des médicaments tératogènes ou fœtotoxiques [5]. L'attribution d'un de ces pictogrammes est réalisée en fonction des informations mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit du médicament concerné [6].

**TEG1 Un très grand nombre de spécialités (60 à 70 %)** arborent l'un de ces pictogrammes. Or, selon le Centre de référence sur les agents tératogènes, seule une quinzaine de molécules considérées comme tératogènes chez l'humain et une quarantaine de molécules fœtotoxiques auraient dû être concernées [7]. Ce décalage est principalement lié au fait que le décret relatif à leur apposition ne précise pas si les notions de tératogénèse ou de fœtotoxicité doivent être basées sur des données humaines ou si des données animales suffisent.

**TEG1 Ces pictogrammes sont attribués sans distinction** entre les médicaments pour lesquels la toxicité est avérée et ceux pour lesquels elle est seulement évoquée sans être confirmée. Cela provoque une confusion entre les molécules qui ne doivent pas être utilisées chez la femme enceinte et celles qui ne devraient pas l'être en première intention sans pour autant justifier qu'un tel message soit diffusé.

**TEG1** La généralisation de ces mises en garde à un grand nombre de spécialités fait courir un **risque**, celui de voir des patientes enceintes arrêter leur traitement chronique ou refuser de prendre certains médicaments prescrits durant la grossesse.

## **T1 Conclusion**

L'équipe officinale doit jouer un rôle important et complémentaire de celui du médecin auprès de la femme enceinte. C'est le cas lorsqu'elle prodigue des conseils mais aussi lors de la délivrance d'une spécialité dont le conditionnement présente un pictogramme "grossesse". Il faut alors lui en expliquer la signification et discuter avec elle des médicaments qu'il lui est possible de prendre et de ceux dont l'administration est réellement délétère.

### **Points à retenir**

- Les médicaments ont des impacts différents suivant le stade de la grossesse. L'enfant peut être exposé à un risque médicamenteux même si l'administration a eu lieu avant la conception.
- Un médicament est considéré comme fœtotoxique lorsque sa prise au cours de la grossesse est associée à une atteinte de la croissance ou de la maturation histologique et fonctionnelle des organes du fœtus.
- Les médicaments tératogènes sont contre-indiqués pendant la grossesse en raison du risque malformatif, sauf en cas d'indication exceptionnelle.
- Le nouveau-né peut rester exposé longtemps au médicament pris par sa mère à l'approche de l'accouchement.
- Les laboratoires pharmaceutiques ont pour obligation d'apposer un pictogramme spécifique sur le conditionnement extérieur des médicaments tératogènes ou fœtotoxiques.

**Sur 1 colonne à droite après la puce de fin**

## **Références**

[1] Centre de référence sur les agents tératogènes. Médicaments et grossesse, les grandes lignes du raisonnement. [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=24](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=24)

[2] Jonville AP, Vial T. Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2012.

[3] Centre de référence sur les agents tératogènes. Les médicaments dangereux pendant la grossesse. [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=742](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=742)

[4] Prescription et populations particulières : médicaments et femme en âge de procréer/grossesse. [www.vidal.fr/recommandations/2585/prescription\\_et\\_populations\\_particulieres\\_medicaments\\_et\\_femme\\_en\\_age\\_de\\_procreer\\_grossesse/generalites/](http://www.vidal.fr/recommandations/2585/prescription_et_populations_particulieres_medicaments_et_femme_en_age_de_procreer_grossesse/generalites/)

[5] Décret n° 2017-550 du 14 avril 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits. [www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000034429407&categorieLien=i d](http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000034429407&categorieLien=i d)

[6] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Apposition du "pictogramme femmes enceintes". FAQ à l'attention des titulaires d'AMM. 20 septembre 2018). [www.ansm.sante.fr/content/download/108859/1379493/version/6/file/QR\\_picto\\_grossesse\\_septembre\\_2018.pdf](http://www.ansm.sante.fr/content/download/108859/1379493/version/6/file/QR_picto_grossesse_septembre_2018.pdf)

[7] Centre de référence sur les agents tératogènes. Pictogrammes "Grossesse" sur les conditionnements extérieurs des médicaments. [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=1034](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1034)

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Figures

### Des\_fig1

Figure 1. Pictogramme "médicament + grossesse = danger".

© <https://solidarites-sante.gouv.fr>

**Sur 1 colonne près de son appel**

### Des\_fig2

Figure 2. Pictogramme "médicament + grossesse = interdit".



© <https://solidarites-sante.gouv.fr>

**Sur 1 colonne près de son appel**

## **Illustration**

**des\_illus1**

© Elnur/stock.adobe.com

Légende :

Un médicament est considéré comme tératogène lorsque sa prise au cours de la grossesse est associée à une incidence de malformation supérieure à l'incidence spontanée des malformations.

**Sur 1 colonne près de son appel**



**XXXXXX + GROSSESSE  
= DANGER**

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



**XXXXXX + GROSSESSE  
= INTERDIT**

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

