



HAL
open science

Impact de la grossesse sur la pharmacocinétique des médicaments: quelles répercussions en pratique?

Delphine Beghin

► **To cite this version:**

Delphine Beghin. Impact de la grossesse sur la pharmacocinétique des médicaments: quelles répercussions en pratique?. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 2022, 50 (5), pp.422-425. <10.1016/j.gofs.2022.02.076>. <hal-04351035>

HAL Id: hal-04351035

<https://hal.science/hal-04351035v1>

Submitted on 18 Dec 2023

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.



Copyright - All rights reserved

Impact de la grossesse sur la pharmacocinétique des médicaments : quelles répercussions en pratique ?

Impact of pregnancy on drug pharmacokinetics: what implication in clinical practice?

Titre court : Pharmacocinétique en cours de grossesse.

Delphine BEGHIN* (delphine.beghin@aphp.fr)

Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)

DMU ESPRIT (Épidémiologie et biostatistique, Santé publique, Pharmacie, Pharmacologie, Recherche, Information médicale, Thérapeutique et médicaments)

GHU APHP Sorbonne Université - Site Trousseau 26 av Dr Netter - 75571 Paris cedex 12

www.lecrat.fr

*L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

Résumé

Les modifications physiologiques qui se produisent en cours de grossesse au sein de l'organisme maternel peuvent entraîner des altérations de la réponse aux médicaments chez celle-ci. La grossesse modifie le volume de distribution des médicaments, leur liaison aux protéines plasmatiques, l'activité de leurs enzymes de métabolisation ainsi que leur élimination. Cependant, à ce jour, en raison des processus dynamiques et complexes en jeu, les adaptations du schéma posologique en cours de grossesse restent impossibles à standardiser. Néanmoins, la connaissance de ces modifications permettra de mieux comprendre les éventuelles pertes d'efficacité médicamenteuse en cours de grossesse ainsi que d'anticiper la surveillance (clinique, biologique) des médicaments à faible marge thérapeutique.

Abstract

Physiological changes that occur during pregnancy in the maternal body can lead to alterations in the response to drugs in the mother. Pregnancy modifies the volume of distribution of drugs, their binding to plasma proteins, the activity of their metabolizing enzymes, and their elimination. However, to date, due to the dynamic and complex processes involved, adjustments to the dosage regimen during pregnancy remain impossible to standardize. Knowledge of these modifications will help to better understand the possible loss of drug efficacy during pregnancy, as well as anticipating the clinical and plasma monitoring of drugs with a low therapeutic margin.

Mots clé : pharmacocinétique - grossesse - médicaments

Keywords : Pharmacokinetics - pregnancy - drugs

Pendant la grossesse, de nombreux changements physiologiques peuvent avoir un impact sur la pharmacocinétique des médicaments, et donc sur leur efficacité.

Ces changements interviennent afin de soutenir la croissance et le développement du fœtus, mais peuvent altérer une ou plusieurs des quatre phases de la pharmacocinétique d'un médicament : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination (ADME) [1,2].

Ces modifications correspondent à un processus dynamique et peuvent apparaître dès le 1^{er} trimestre.

Pour certains médicaments, des adaptations de posologie peuvent donc être nécessaires en cours de grossesse afin de maintenir le même niveau d'efficacité thérapeutique qu'en dehors de la grossesse.

Par la connaissance théorique des modifications physiologiques liées à la grossesse et des caractéristiques pharmacocinétiques du médicament, peut-on prédire/anticiper une modification de l'efficacité thérapeutique des médicaments en pratique ?

Absorption

Plusieurs paramètres peuvent influencer l'absorption des médicaments pris par voie orale. On peut citer la diminution de la motilité intestinale entraînant un temps de vidange gastrique et intestinal beaucoup plus long, mais également l'augmentation du pH gastrique, qui va modifier l'ionisation des médicaments et peut entraîner une diminution d'absorption des acides faibles. De plus les nausées et vomissements de la grossesse peuvent limiter l'absorption des médicaments administrés par voie orale.

Cependant, l'impact de ces modifications de l'absorption digestive en cours de grossesse n'a pas de répercussion pratique avérée.

Distribution

Plusieurs composantes de la distribution des médicaments dans l'organisme sont modifiées par la grossesse. Le volume plasmatique augmente d'environ 50%, entraînant une dilution des médicaments.

A l'inverse, l'albumine diminuant pendant la grossesse en raison de cette augmentation du volume plasmatique, la fraction libre des médicaments, c'est-à-dire celle qui n'est pas liée à l'albumine et qui est donc pharmacologiquement active, sera augmentée chez la femme enceinte. Ceci pourrait donc se traduire par un effet médicamenteux plus intense. Cependant cette fraction libre est également davantage disponible pour la biotransformation, la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire rendant le plus souvent l'effet net nul (concentrations de médicaments libres inchangées).

Ici aussi, les diverses modifications obstétricales des paramètres impliqués dans la distribution des médicaments se contrebalancent le plus souvent et n'ont pas de traduction clinique dans la grande majorité des cas.

Métabolisme

La métabolisation des médicaments passe par différentes voies enzymatiques et a pour objectif principal de faciliter leur élimination.

Le métabolisme est subdivisé en voies de phase I et de phase II. La phase I implique la modification chimique des médicaments (par exemple l'oxydation, la réduction, l'hydrolyse, la cyclisation), tandis que la phase II correspond à des réactions de conjugaisons impliquant l'ajout de fragments (par exemple les sucres, les sulfates, les acides aminés). Ces réactions se déroulent principalement au niveau hépatique.

En grande majorité, l'activité enzymatique hépatique durant la grossesse est considérablement augmentée sous l'effet des œstrogènes et de la progestérone pendant cette période.

Le métabolisme hépatique de phase I est en lien avec l'activité des cytochromes.

La majorité d'entre eux voient leur activité induite en cours de grossesse (CYP3A4, 2D6, 2C9, 2B6, 2E1). Seules 2 voies métaboliques sont inhibées [CYP1A2, 2C19] [3]. Cette induction augmente donc

le métabolisme des médicaments substrats de ces enzymes, entraînant ainsi une diminution de leur concentration plasmatique.

Ces modifications peuvent avoir des répercussions cliniques et peuvent nécessiter des adaptations de posologie.

Prenons l'exemple de la quétiapine (Xeroquel®) : cet antipsychotique est métabolisé par les CYP3A4. Une équipe a effectué des dosages chez des patientes traitées tout au long de leur grossesse et a ainsi pu mettre en évidence une diminution des concentrations plasmatiques de quétiapine jusqu'à 70% au cours du 3ème trimestre. Des diminutions de concentrations plasmatiques en cours de grossesse ont également été observées pour d'autres antipsychotiques tels que l'aripiprazole (Abilify®) [4].

A ces considérations liées à la grossesse peuvent s'ajouter des phénomènes intrinsèques liés au polymorphisme génétique propre de chaque patiente. Ainsi dans le cadre du CYP2D6, il existe un polymorphisme génétique se traduisant par des phénotypes de « métaboliseurs rapides », « intermédiaires » et « faibles ». L'augmentation de l'activité des CYP2D6 au 3ème trimestre de la grossesse conjuguée au phénotype de « métaboliseur rapide », peut provoquer une chute conséquente des concentrations médicamenteuses plasmatiques, avec un risque de réapparition des signes cliniques, voire de décompensation. Ceci a été mis en évidence chez des patientes enceintes traitées par paroxétine (Deroxat®), antidépresseur principalement métabolisé par le CYP2D6. Chez les métaboliseuses rapides, les concentrations plasmatiques de paroxétine ont diminué et les symptômes dépressifs sont réapparus ou se sont aggravés. En revanche les métaboliseuses intermédiaires et lentes sont restées stables [5].

Ainsi, pour éviter la baisse d'efficacité d'un traitement ou la rechute d'une pathologie traitée en cours de grossesse, il est nécessaire d'être attentif à l'éventualité d'un accroissement de métabolisme du médicament s'il est le substrat de voies enzymatiques particulièrement sensibles à l'état gestationnel. Si tel est le cas, en cas de constat d'une perte d'efficacité d'un traitement régulièrement pris, une éventuelle augmentation des posologies pour revenir aux concentrations efficaces peut être tout à fait justifiée et nécessaire, sans oublier de réajuster les posologies après l'accouchement pour éviter un éventuel surdosage.

Le métabolisme hépatique de phase II, repose sur des réactions de conjugaison (glucuronidation, sulfatation, acétylation, méthylation ...). Cette étape consiste schématiquement à favoriser l'élimination des médicaments (par voie rénale ou biliaire) en les rendant plus hydrosolubles.

La glucuronidation est l'une des réactions de phase II les plus courantes. Elle est catalysée par l'uridine diphosphate glucuronyltransférase (UGT), famille composée de 5 sous familles, dont UGT1A et 2 B qui jouent un rôle clé dans le métabolisme des médicaments chez l'homme. L'activité des UGT est augmentée durant la grossesse.

A titre d'exemple, la lamotrigine (Lamictal®) subit une N-glucuronidation particulièrement importante chez la femme enceinte, principalement via l'UGT1 A4. Ceci provoque une chute progressive des concentrations plasmatiques de lamotrigine tout au long de la grossesse. De ce fait, une réapparition des troubles neurologiques ou psychiques peut être constatée dès le 1^{er} trimestre chez certaines femmes. Ceci nécessite une surveillance clinique accrue des patientes enceintes et l'ajustement à la hausse des posologies journalières chez elles [6,7]. Ce métabolisme revient à la normale dès le post partum. Si les posologies ne sont pas revues à la baisse rapidement après l'accouchement, la patiente risque un surdosage.

En pratique, la réalisation d'un dosage plasmatique peut être proposée à toutes les femmes traitées par lamotrigine dès le désir de grossesse, afin de disposer d'une concentration efficace en point de référence et de surveiller les modifications de celle-ci en cours de grossesse.

Elimination

L'élimination des médicaments est réalisée essentiellement par 2 voies : urinaire et biliaire. La voie urinaire est largement majoritaire.

L'augmentation du débit rénal et du débit de filtration glomérulaire pendant la grossesse, entraîne une augmentation de l'excrétion de la fraction libre des médicaments éliminés par cette voie dès le 1^{er} trimestre de la grossesse, et dont peut résulter la diminution des concentrations plasmatiques de certains médicaments.

Ceci concerne par exemple le lithium (Téralithe®), médicament possédant une marge thérapeutique étroite (la concentration thérapeutique et la concentration toxique sont proches). Il est entièrement filtré de manière inchangée au niveau glomérulaire. L'augmentation de la filtration glomérulaire en cours de grossesse peut entraîner une diminution significative de la lithiémie (augmentation de 30 à 50 % de l'élimination rénale du lithium). Inversement, durant le post partum immédiat, si la posologie journalière n'est pas réajustée le retour rapide de la fonction rénale à la normale peut être responsable d'intoxications maternelles causées par l'augmentation brusque des lithiémies [8].

Un suivi thérapeutique pharmacologique est donc proposé chez les femmes enceintes traitées par lithium, avec des lithiémies mensuelles voire hebdomadaires le dernier mois de grossesse, cela afin d'ajuster la posologie de lithium aux modifications de la fonction rénale : augmentée en cours de grossesse et diminuée dans le post-partum.

De même, plusieurs études ont montré une augmentation de la clairance rénale du lévétiracétam (Keppra®) en cours de grossesse, nécessitant une augmentation des posologies afin de maintenir un bon équilibre thérapeutique [9,10].

Le tableau 1 reprend les principaux changements physiologiques en cours de grossesse et leurs conséquences pharmacocinétiques.

Modifications physiologiques en cours de grossesse	Conséquences pharmacocinétiques
Vidange gastrique retardée et augmentation du pH gastrique Nausées vomissements	Absorption altérée des médicaments
Augmentation du volume plasmatique	Augmentation du volume de distribution
Diminution de l'albumine maternelle	Augmentation de la fraction libre des médicaments
Modification de l'activité des enzymes des CYP 450 et UGT	Altération du métabolisme hépatique
Augmentation du débit sanguin rénal et du taux de filtration glomérulaire	Augmentation de l'élimination rénale

Tableau 1 Principaux changements physiologiques en cours de grossesse et leur impact sur la pharmacocinétique des médicaments (CYP : cytochromes - UGT : uridine diphosphate glucuronyltransferase)

En pratique

Certaines modifications physiologiques de la grossesse peuvent se compenser au regard de l'efficacité et de la tolérance de certains traitements médicamenteux, mais l'impact essentiel repose sur les modifications importantes du métabolisme hépatique et de l'élimination rénale de la femme enceinte.

Lorsque ces modifications induisent des concentrations en dehors de la zone thérapeutique, il existe principalement un risque d'inefficacité du traitement, ou dans une moindre mesure un risque d'augmentation des effets indésirables. Ceci est particulièrement important pour les médicaments à marge thérapeutique étroite.

Une revue systématique de la littérature regroupant toutes les publications d'études pharmacocinétiques cliniques impliquant un groupe de femmes enceintes comparé à des participantes non enceintes ou témoins historiques, a montré qu'une diminution de l'exposition aux médicaments, principalement due à une élimination accrue, était fréquemment observée dans toutes les classes de médicaments [11]. Il est donc important de reconsidérer le principe d'alléger voire d'arrêter des traitements en cours de grossesse, et en particulier à l'approche de l'accouchement.

Enfin, à ce jour, en raison des processus dynamiques et complexes en cours de grossesse, les modifications du schéma posologique restent impossibles à standardiser, les facteurs individuels jouant un rôle non négligeable, ce qui implique une surveillance clinique voire biologique au cas par cas.

Le tableau 2 reprend les conséquences pratiques de ces modifications pharmacocinétiques sur une liste non exhaustive de médicaments.

Classes pharmaceutiques	Médicaments concernés	Changements pharmacocinétiques durant la grossesse	Conséquences pratiques
<i>Antiépileptiques</i>	Lamotrigine (Lamictal®)	↗ de la métabolisation via UGT 1A4	<ul style="list-style-type: none"> ↗ des posologies en cours de grossesse parfois nécessaire. Dosages plasmatiques à proposer en cours de grossesse si nécessaire. Réajustement des posologies en post partum
	Levetiracétam (Keppra®)	↗ de l'élimination rénale	
	Phénytoïne (Di-Hydan® ...)	↗ de la métabolisation via CYP 2C9	
<i>Neuroleptiques/ Antipsychotiques</i>	Lithium (Téralithe®)	↗ de l'élimination rénale	
	Aripiprazole (Abilify®), Quétiapine (Xeroquel®)	↗ de la métabolisation via CYP 3A4	
<i>Antidépresseurs IRSS</i>	Paroxétine (Déroxat®), Citalopram (Séropram®), Escitalopram (Serolpex®), Fluoxétine (Prozac®), Fluvoxamine (Floxyfral®), Sertraline (Zoloft®), Venlafaxine (Effexor®)	↗ de la métabolisation via CYP 2D6 ++ pour les métaboliseurs rapides	
<i>Traitements substitutifs de dépendance aux opiacés</i>	Méthadone, Buprénorphine (Subutex®...)	↗ de la métabolisation via CYP 2D6 et CYP 3A4	

Tableau 2 : Conséquences pratiques des modifications pharmacocinétiques pendant la grossesse sur les médicaments (liste non exhaustive)

Perspectives

A ce jour, en dehors de quelques médicaments, notamment le lithium, la lamotrigine et certains antirétroviraux, le suivi thérapeutique pharmacologique (optimisation des posologies sur la base des mesures de concentrations sanguines) est encore peu utilisé chez la femme enceinte.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour optimiser au mieux la prise en charge pharmacologique en cours de grossesse.

Récemment, l'application de la modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie dans le contexte de la grossesse ne cesse d'augmenter. Des modèles fondés sur la description des processus ADME (absorption, distribution, métabolisme, élimination), sur la physiologie ainsi que sur les propriétés physico-chimiques des médicaments permettront de prédire des concentrations dans différents organes au cours de la grossesse [12].

Cette approche de modélisation est utilisée pour optimiser le schéma posologique afin de cibler une plage thérapeutique déterminée. Toutefois, même si les modèles peuvent intégrer les changements physiologiques liés à la grossesse, la connaissance de certains processus reste parfois limitée et nécessite une validation de ces modèles à l'aide de données cliniques.

Conclusion

L'état de grossesse induit de puissantes modifications de la pharmacocinétique des médicaments principalement en raison de la modification de leur métabolisme et de leur élimination. En cas de réapparition des symptômes d'une pathologie chronique jusque-là bien équilibrée, en dehors du manque d'observance, il est utile de penser à une étiologie d'ordre pharmacocinétique, ce qui peut être validé par une surveillance des concentrations plasmatiques et conduire éventuellement à des adaptations de posologies en cours de grossesse, le plus souvent à la hausse.

[1] Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(10):989-1008 doi: 10.2165/00003088-200544100-00001.

[2] Pinheiro EA, Stika CS. Drugs in pregnancy: Pharmacologic and physiologic changes that affect clinical care. *Semin Perinatol.* 2020;44(3):151221. doi: 10.1016/j.semperi.2020.151221.

[3] Tracy TS, Venkataramanan R, Glover DD, Caritis SN; National Institute for Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal-Medicine Units. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(2):633-9. doi: 10.1016/j.ajog.2004.08.030.

[4] Westin AA, Brekke M, Molden E, Skogvoll E, Castberg I, Spigset O. Treatment With Antipsychotics in Pregnancy: Changes in Drug Disposition. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(3):477-484. doi: 10.1002/cpt.770.

[5] Ververs FF, Voorbij HA, Zwarts P, Belitser SV, Egberts TC, Visser GH, Schobben AF. Effect of cytochrome P450 2D6 genotype on maternal paroxetine plasma concentrations during pregnancy. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(10):677-83. doi: 10.2165/11318050-000000000-00000.

[6] Tomson T, Ohman I, Vitols S. Lamotrigine in pregnancy and lactation: a case report. *Epilepsia.* 1997 ;38(9):1039-41. doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01489.x.

[7] Yin X, Liu Y, Guo Y, Zhao L, Li G, Tan X. Pharmacokinetic changes for newer antiepileptic drugs and seizure control during pregnancy. *CNS Neurosci Ther.* 2022 Jan 17. doi: 10.1111/cns.13796.

- [8] Blake LD, Lucas DN, Aziz K, Castello-Cortes A, Robinson PN. Lithium toxicity and the parturient: case report and literature review. *Int J Obstet Anesth.* 2008;17(2):164-9. doi: 10.1016/j.ijoa.2007.09.014.
- [9] Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia.* 2013;54(3):405-14. doi: 10.1111/epi.12109.
- [10] Reisinger TL, Newman M, Loring DW, Pennell PB, Meador KJ. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013;29(1):13-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.06.026.
- [11] Pariente G, Leibson T, Carls A, Adams-Webber T, Ito S, Koren G. Pregnancy-Associated Changes in Pharmacokinetics: A Systematic Review. *PLoS Med.* 2016;13(11):e1002160. doi: 10.1371/journal.pmed.1002160.
- [12] Chaphekar N, Dodeja P, Shaik IH, Caritis S, Venkataramanan R. Maternal-Fetal Pharmacology of Drugs: A Review of Current Status of the Application of Physiologically Based Pharmacokinetic Models. *Front Pediatr.* 2021;9:733823. doi: 10.3389/fped.2021.733823.