

Medicaments de la femme enceinte

Paul M. Tulkens, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales

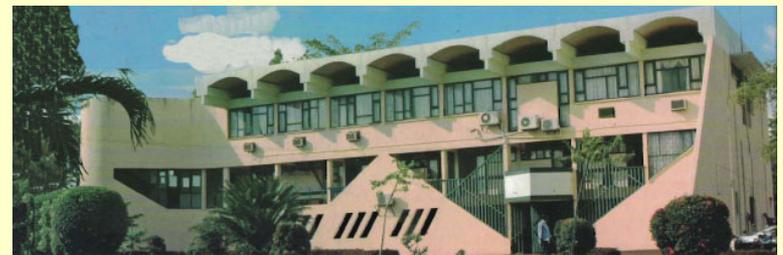
Faculté de médecine et de médecine dentaire

Université catholique de Louvain

Bruxelles, Belgique

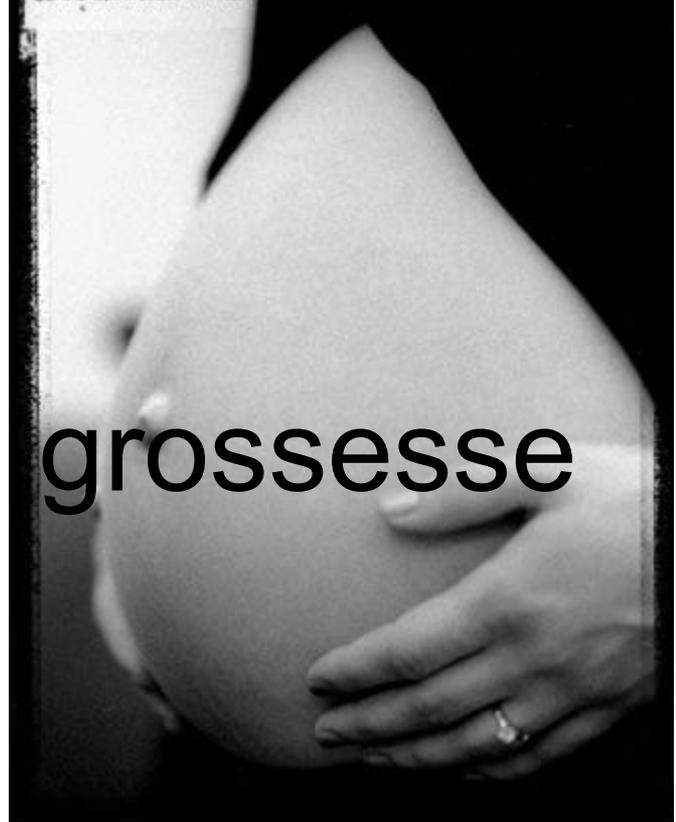


Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin



Ces diapositives sont reprises du cours donné à l'Université catholique de Louvain par le Prof. A. Spinewine (avec modifications)

Médicaments et grossesse



Contenu

1. Risques liés à l'utilisation de médicaments pendant la grossesse
2. Avant la conception
3. Traitement de problèmes de santé ponctuels pendant la grossesse
4. Traitement des pathologies chroniques pendant la grossesse
5. Vaccination et grossesse
6. Tabac et alcool
7. La menace d'accouchement prématuré



Prescription of drugs during pregnancy in France

I Lacroix, C Damase-Michel, M Lapeyre-Mestre, J L Montastruc Lancet 2000;356:1735-6

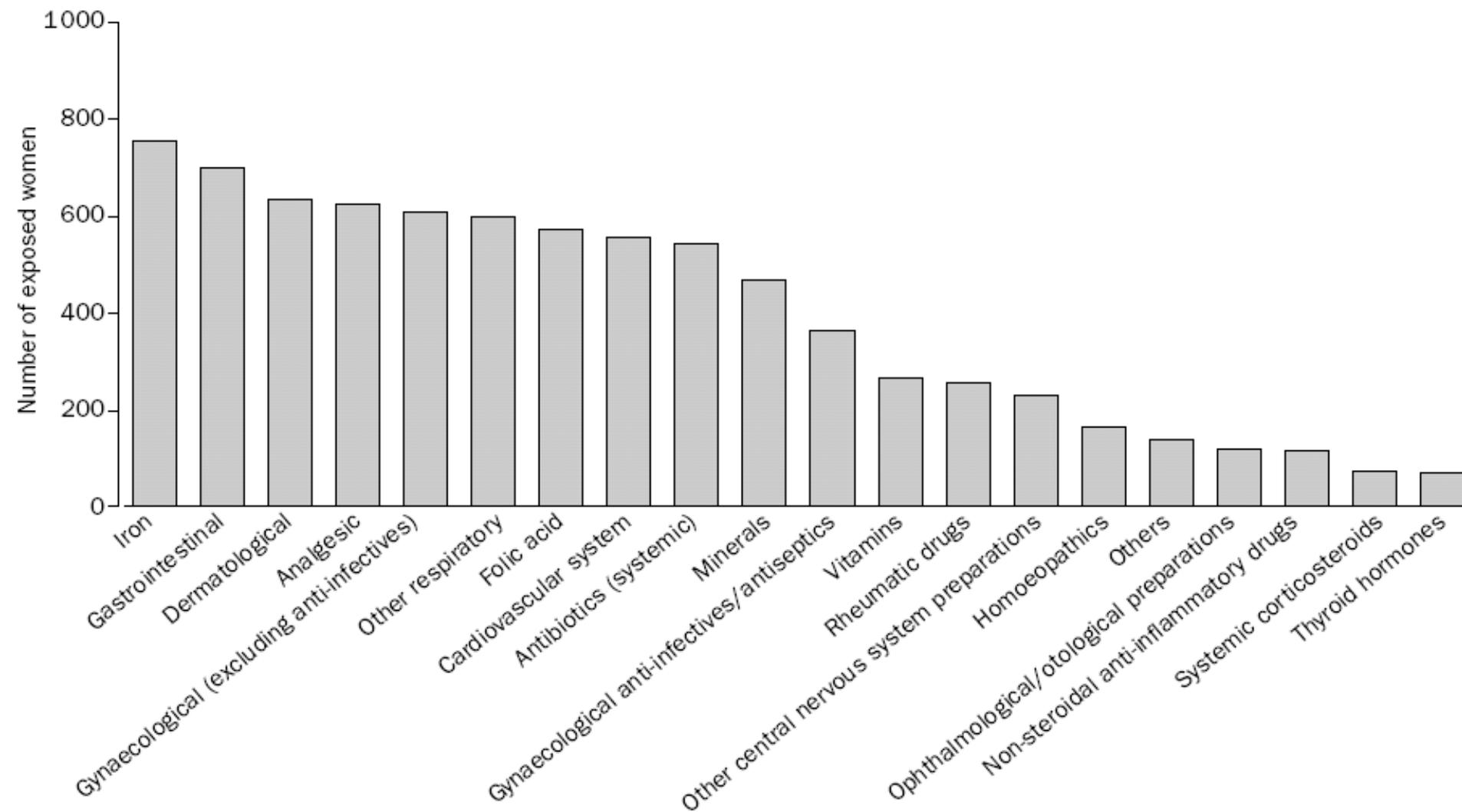


Figure 1: Types of drugs prescribed (according to ATC code)

Prescription of drugs during pregnancy in France

I Lacroix, C Damase-Michel, M Lapeyre-Mestre, J L Montastruc

Lancet 2000;356:1735-6

A survey of the records of the French Health Insurance Service of drug prescriptions during pregnancy in 1000 women living in Haute-Garonne, southwest France, showed that 99% of the women received a prescription for at least one drug during pregnancy with a mean of 13.6 medications per woman. 1.6% of women received one or more prescriptions of drugs from the US Food and Drug Administration X category (fetal risk outweighs benefits). 59% of women had a prescription of drugs from the D category (fetal risk but benefits may be acceptable) and 79% of women were exposed to drugs for which information about safety in pregnancy was not available from animal or human studies.

Prescription of drugs during pregnancy in France

I Lacroix, C Damase-Michel, M Lapeyre-Mestre, J L Montastruc

Lancet 2000;356:1735-6

A survey of the records of the
of drug prescriptions during
Haute-Garonne, southwest
women received a prescrip
pregnancy with a mean of 1
of women received one or m
US Food and Drug Admini
outweighs benefits). **59%** of
from the D category (fetal ris
and **79%** of women wer
information about safety in
animal or human studies.

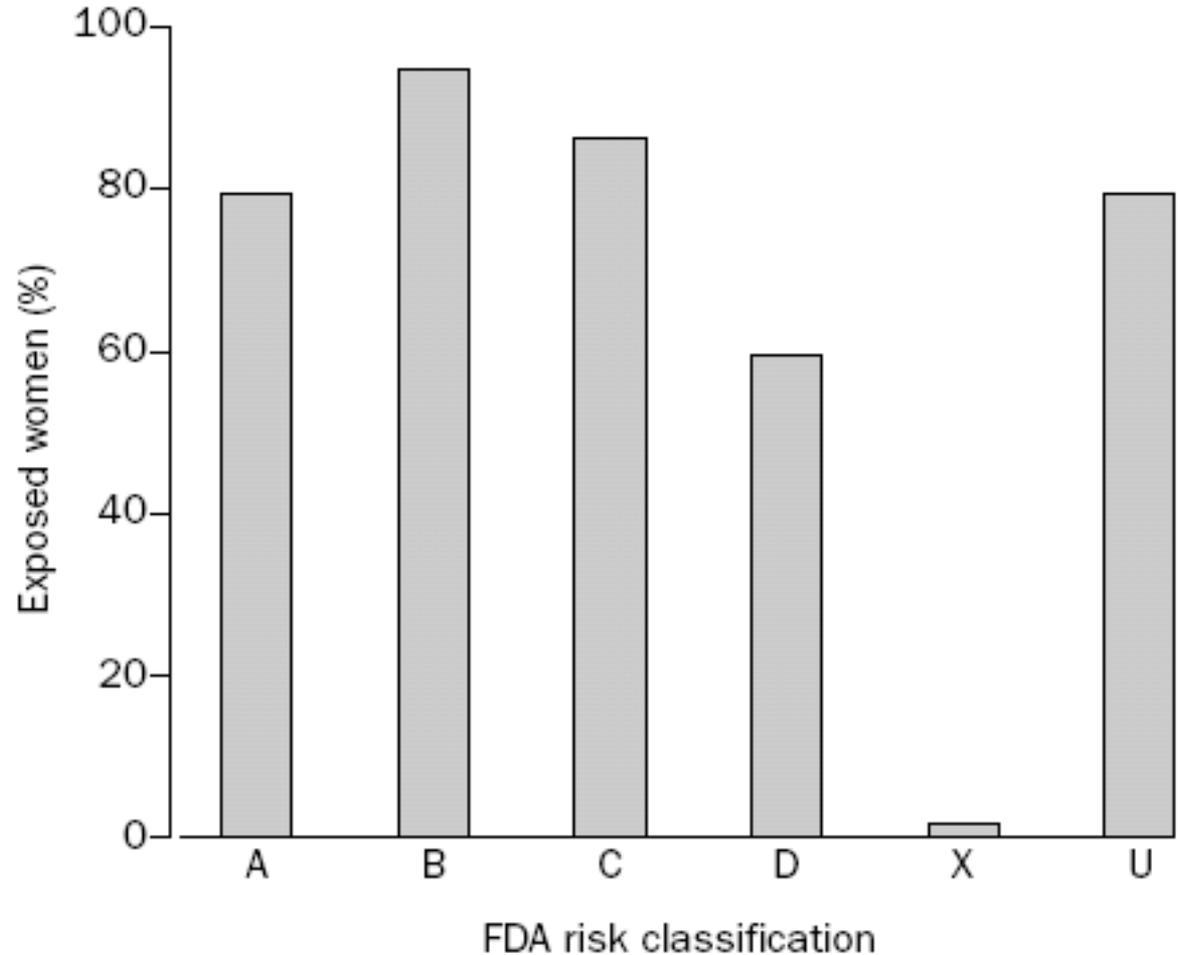


Figure 2: Percentage of women exposed in relation to fetal risk

1.1. Introduction - tératogénicité

- Introduction
 - L'innocuité d'un médicament pendant la grossesse ne peut jamais être garantie de manière absolue
 - Un effet nocif sur le nouveau-né n'est démontré de façon certaine que pour un petit nombre de médicaments
 - La situation n'est pas claire pour la plupart des médicaments

1.1. Introduction - tératogénicité

- Agent tératogène (τερασ, monstre):
 - Agent ou exposition exogène ayant la capacité de modifier le développement embryonnaire ou fœtal normal, et entraînant des anomalies congénitales
 - Catégories: agents infectieux (pex toxoplasmose); médicaments; produits chimiques (pex Pb); agents physiques (pex radiations)
- Anomalie (ou malformation congénitale):
 - Malformation métabolique, morphologique ou fonctionnelle présente à la naissance et qui cause une incapacité physique ou mentale ou qui est fatale
 - Peut être majeure (pex spina bifida) ou mineure (pex hernie ombilicale)
- Taux de malformation 'spontané' à la naissance ~ 3%

1.2. Comment évaluer la sécurité des médicaments pendant la grossesse?

- **Etudes animales**

- Généralement sur ≥ 2 espèces animales; différentes doses testées pendant la période d'organogenèse
- **Peu informatives**
 - !!! Un effet nocif chez l'animal n'est pas toujours prédictif de la situation chez l'homme !!!
 - Et inversement... Ex: thalidomide
- Hétérogènes (mode d'administration, animaux étudiés, doses max testées)
- Doses testées souvent élevées \rightarrow extrapolation?

1.2. Comment évaluer la sécurité des médicaments pendant la grossesse?

- Etudes cliniques

- Avant commercialisation:

- Le plus souvent: problème éthique → femmes enceintes exclues
 - Éthiquement acceptable dans certaines situations: traitement indispensable, bénéfice attendu pour la mère et l'enfant (pex HIV)

- Après commercialisation: l'information provient de systèmes de rapportage spontanés (case reports), d'études d'observation (+ méta-analyses)

1.2. Comment évaluer la sécurité des médicaments pendant la grossesse?

- Etudes cliniques (suite)
 - Rapports de cas ("case reports")
 - Cas isolé de malformation foétale: difficile à interpréter
 - Si médicament pris par beaucoup de femmes enceintes, et qqs rapports de cas de malformation: valeur informative limitée; 1 cas: = 1 « malchance »? (taux de malformation spontané?)
 - Méthodologie intéressante quand:
 - Médicament peu utilisé mais associé à un taux de malformation élevé (ex: isotrétinoïne)
 - Médicament qui, utilisé rapidement, provoque des malformations reproductibles (ex: thalidomide)

1.2. Comment évaluer la sécurité des médicaments pendant la grossesse?

- Etudes cliniques (suite)

- Etudes de cohorte

- But: évaluer si les femmes qui ont pris un médicament spécifique pendant la grossesse ont plus souvent des enfants malformés que les femmes n'ayant pas pris ce médicaments
 - (+) si prospectif: pas de problème de rappel
 - (-) besoin de grand groupe, de temps, problème de perte pendant le suivi

1.2. Comment évaluer la sécurité des médicaments pendant la grossesse?

- Etudes cliniques (suite)

- Etudes cas-contrôle

- But: évaluer si les mères d'un enfant avec une malformation spécifique (cas) ont pris plus souvent un médicament que les mères d'enfant sans cette malformation (contrôle)
 - Problème: biais de rappel: chez femmes avec malformations > femmes sans malformations

C'est la concordance et la cohérence de résultats provenant de méthodes d'analyse différentes qui renforcent le niveau de preuves.

1.3. Considérations pharmacocinétiques

Modification des paramètres PK pdt la grossesse:

- Absorption

- ↓ Motilité GI, ↑ pH gastrique, ↑ uptake médicament par alvéole pulmonaire (+ NoVo)

- Distribution

- ↑ vol eau corporelle totale et ↑ vol plasmatique
→ ↑ Vd mdcts hydrosolubles (→ ↑ dose de charge)
 - Ex: aminosides, vancomycine, céphalosporines
- ↑ masse adipeuse → ↑ Vd mdcts liposolubles
 - ex amiodarone, diazepam, ondansetron,...
- ↓ Capacité de liaison de l'albumine → ↑ fraction libre
 - Mais au total inchangé pcq...

1.3. Considérations pharmacocinétiques

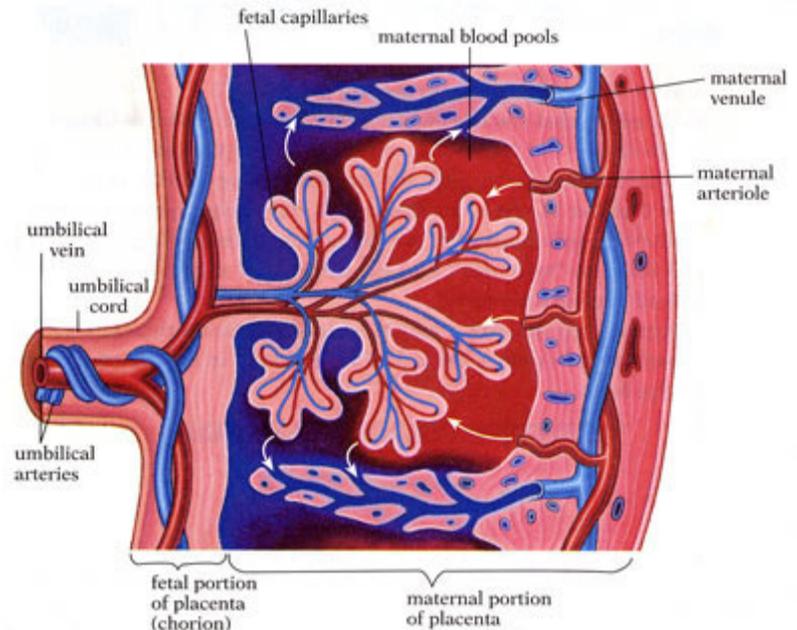
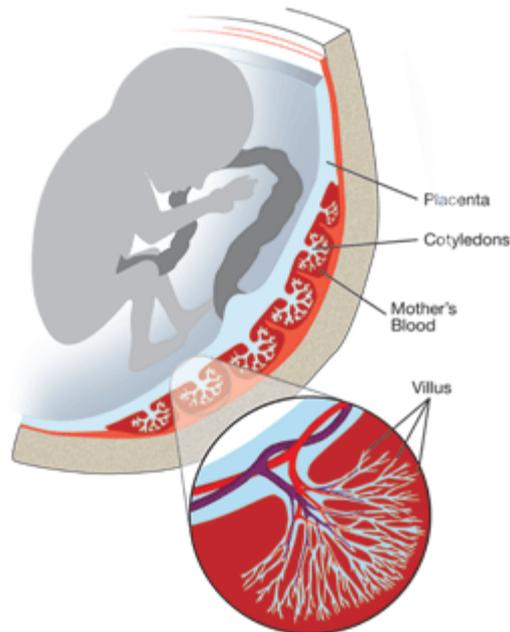
- Elimination

- Progestérone et oestradiol
 - ↑ métab.hépatique de certains médicaments
 - Ex phénytoïne (↓ Cp totale de 56%, ↓ fraction libre de 31%)
 - Inhibe métab. hépatique d'autres médicaments
 - Ex théophylline
- Oestrogènes → cholestase → ↓ clairance médicaments éliminés par voie biliaire
- ↑ Flux sanguin rénal de 25-50%, ↑ vitesse de filtration glomérulaire de 50%
 - NB: en général, pas nécessaire de modifier les doses

1.3. Considérations pharmacocinétiques

- Barrière placentaire

- Placenta = organe d'échange de substances entre la mère et la foetus

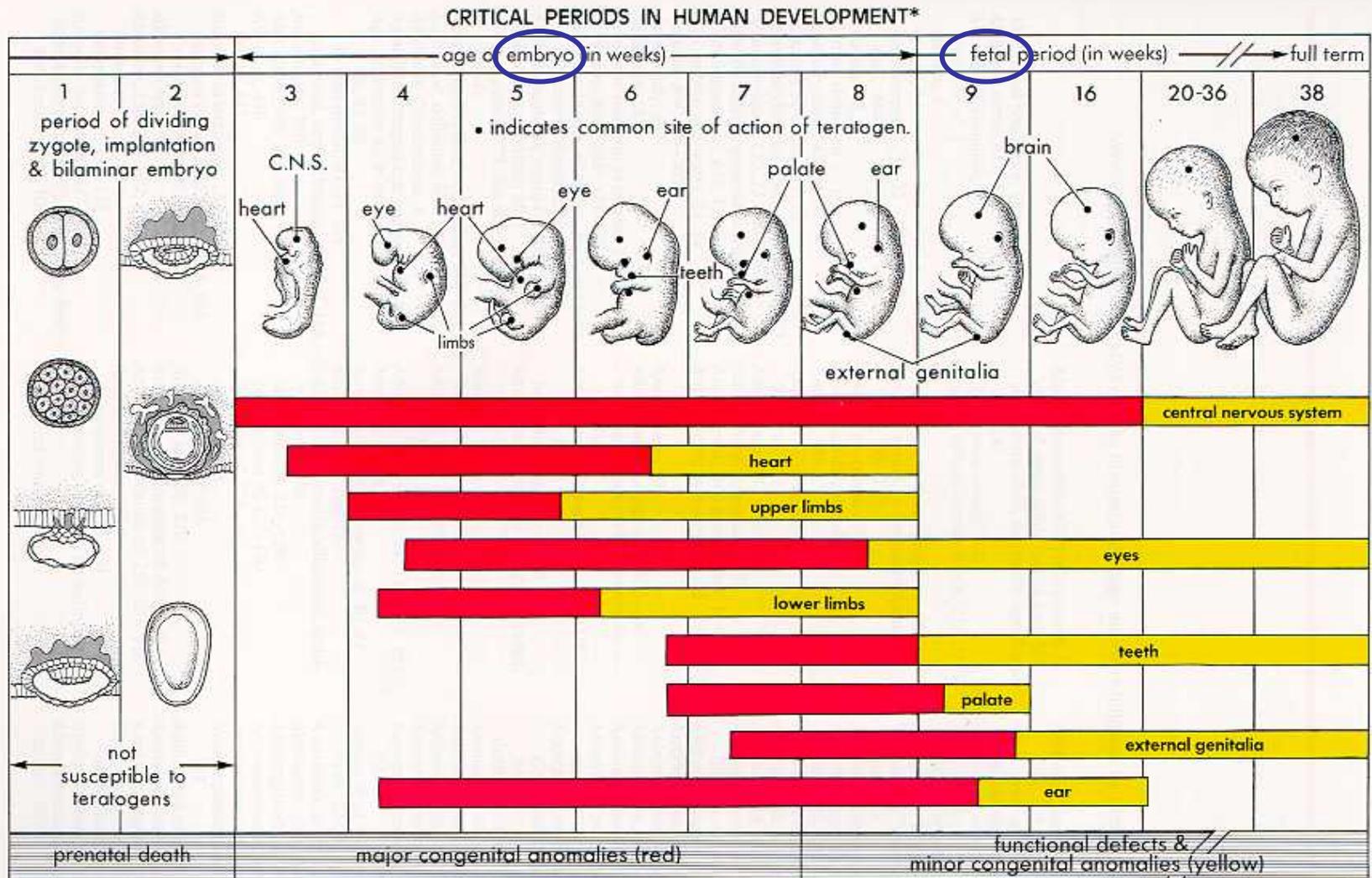


1.3. Considérations pharmacocinétiques

- Barrière placentaire

- Placenta fonctionnel 5 semaines après la conception
- Transport des médicaments par diffusion passive
- Degré de transfert fonction de:
 - Dose maternelle
 - Voie d'administration
 - PK et liaison aux prot. du médicament chez la mère
 - Médicament: transfert ↑ si lipophilie
↓ si ionisation, liaison prot, poids moléc. élevé ↓

1.4. Risques selon l'âge gestationnel



Source: <http://www.cerebralpalsychildren.com/CPFetal.html>

Risque tératogène max; malf. majeures

Malf. mineures; anomalies fonctionnelles; retards de croissance

1.4. Risques selon l'âge gestationnel

- Trimestre 1

- La plupart des effets **tératogènes** se passent pendant cette période
- Semaines 1 et 2: effet « tout ou rien »
- <27 jrs: effet sur tube neural
- 18-60 jrs: organogenèse → si effets tératogènes: anomalies structurelles
 - Ex: MTX, rétinoïdes, thalidomide, AVK, antiépileptiques

Tube neural: ébauche tubulaire du SNC

1.4. Risques selon l'âge gestationnel

- Trimestres 2-3

- Effets **foetotoxiques**
- Retard de croissance, troubles fonctionnels (> structurels), toxicité organique
- Conséquences cliniques en rapport avec les effets pharmacodynamiques du médicament
- Ex: AVK – AINS – β -bloquants – IECA – tétracyclines
- ISRS: voir exemple en fin de cours

- Périnatal

- Interférence avec accouchement
- Imprégnation nouveau-né; ensuite risque sevrage

1.5. Classification des risques



TABLE 1
FDA Classification of Drug Safety During Pregnancy

Category A	Controlled studies in women fail to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester (and there is no evidence of risk in later trimesters), and the possibility of fetal harm appears remote.	< 20 médicaments ex: AF
Category B	Either animal reproduction studies have not demonstrated a fetal risk but there are no controlled studies in pregnant women, or animal reproduction studies have shown an adverse effect (other than a decrease in fertility) that was not confirmed in controlled studies in women in the first trimester (and there is no evidence of risk in later trimesters).	Presque tous les nvx médic.
Category C	Either studies in animals have revealed adverse effects on the fetus (teratogenic or embryocidal or other) and there are no controlled studies in women, or studies in women and animals are not available. Drugs should be given only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.	Majorité médic., stt + vieux
Category D	There is positive evidence of human fetal risk, but the benefits from use in pregnant women may be acceptable despite the risk (e.g., if the drug is needed in a life-threatening situation or for a serious disease in which safer drugs cannot be used or are ineffective).	Ex AVK, phénytoïne
Category X	Studies in animals or human beings have demonstrated fetal abnormalities or there is evidence of fetal risk based on human experience, and the risk of the use of the drug in pregnant women clearly outweighs any possible benefit. The drug is contraindicated in women who are or may become pregnant.	Ex thalidomide, isotrétinoïne

FDA = U.S. Food and Drug Administration.

Information from Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998:577-8,627-8.

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.**

(21CFR201.57, traduit en français et résumé dans le Syllabus SSPF, formation assistants)



Integration table for risk assessment and recommendation for use

	Non clinical data	
	Effects detected *	No effects detected
Human data	Conclusion from integration <i>Labelling</i> (see appendix 3)	Conclusion from integration <i>Labelling</i> (see appendix 3)
Demonstrated human teratogenicity (or fetotoxicity)	Proven risk in humans <i>Labelling [1]</i> <i>See also decision scheme on Contraindication</i>	Proven risk in humans <i>Labelling [1]</i> <i>See also decision scheme on Contraindication</i>
Supposed or suspected human teratogenicity (or fetotoxicity)	Strong suspicion of risk in humans <i>Labelling [2]</i>	Risk is possible in humans <i>Labelling [3]</i>
None or less than 300 prospective exposed pregnancies with known outcome in the 1st trimester and no increased rate of malformation identified	Risk is possible in humans, not confirmed <i>Labelling [4]</i>	Malformative risk unlikely in humans, but low evidence <i>Labelling [5]</i>
At least 300 prospective exposed pregnancies with known outcome in the 1st trimester and no increased rate of malformation identified	Malformative risk unlikely in humans, but low evidence <i>Labelling [6]</i>	Malformative risk unlikely in humans with moderate to substantial evidence <i>Labelling [7]</i>
At least 1000 prospective exposed pregnancies with known outcome in the 1st trimester and no increased rate of malformation identified	Malformative risk unlikely in humans with strong evidence <i>Labelling [8]</i>	Malformative risk unlikely in humans with strong evidence <i>Labelling [8]</i>

RCP Amlor® (amlodipine)

Grossesse

Chez la femme, la sécurité d'emploi de l'amlodipine au cours de la grossesse n'a pas été établie.

Dans les études chez l'animal, une reprotoxicité a été observée à doses élevées (voir rubrique Données de sécurité préclinique).

L'utilisation au cours de la grossesse n'est recommandée que si aucune alternative plus sûre n'est disponible et lorsque la maladie elle-même présente des risques plus importants pour la mère et le fœtus.

RCP Fraxiparine® (nadroparine)

Grossesse :

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas montré d'effets tératogènes ou foetotoxiques. Cependant, il n'existe peu de données cliniques concernant le passage transplacentaire de la nadroparine chez les femmes enceintes. L'utilisation de la nadroparine pendant la grossesse est déconseillée sauf si le bénéfice thérapeutique l'emporte sur les risques éventuels.

RCP Cardioaspirine®

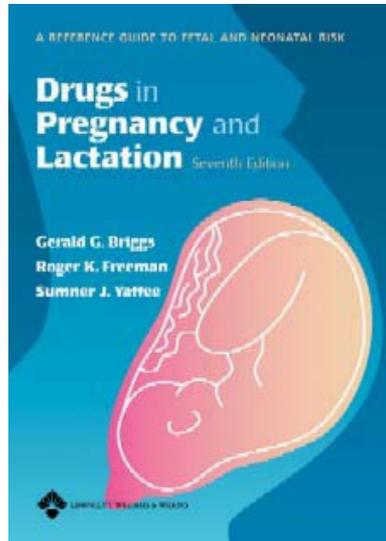
Grossesse et lactation

Les résultats de recherches en médecine humaine concernant l'emploi de l'acide acétylsalicylique pendant la grossesse ne permettent pas d'écarter avec certitude tout risque d'effets néfastes chez l'enfant. Dans des expérimentations animales, des effets tératogènes ont été observés à doses élevées. L'emploi du produit pendant le premier trimestre de la grossesse est déconseillé. L'acide acétylsalicylique peut pénétrer dans la circulation sanguine foetale et y occasionner une intoxication aux salicylés.

Ne pas administrer de l'acide acétylsalicylique pendant les 3 derniers mois de la grossesse, en raison de son influence sur le temps de saignement; en outre, le produit peut prolonger les contractions et retarder l'accouchement; il peut induire la fermeture prématurée du canal artériel chez le fœtus.

1.6. Où trouver des informations fiables?

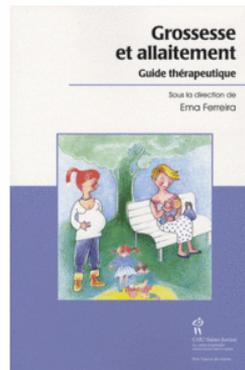
- Livres de référence



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

1.6. Où trouver des informations fiables?

- Cybele, Belgique
 - http://pharm.kuleuven.be/pharma_care/cybele/CybeleF/cybelef.htm
 - Recherche par PA, par classe – bref descriptif
- Motherisk Program, Toronto, Canada
 - <http://www.motherisk.org>
 - Section: Pregnancy and breastfeeding, Drugs in pregnancy
- Organization of Teratology Information Services, USA
 - <http://www.otispregnancy.org/>
 - « Fact sheets » (Partim Français)
- Centre de référence sur les agents teratogènes (CRAT)
 - <http://www.lecrat.org/sommaireFR.php3>

Cybele



IBUPROFENE (anal-15) (ATC = M01AE01)

Dernière mise à jour : 2014.2.13

● Evaluation

Individuelle

[Classe](#)

Cybele ©

Médicaments

pendant grossesse et allaitement

Composant	0-3	4-6	7-9	Péri	Allaitement
/douleur et inflammation/AINS/non COX2-sélectifs					
Ibuprofène	non	(non)	(non)	(non)	oui
(voie orale, rectale)					

Cybele

Cybèle [©] Médicaments pendant grossesse et allaitement					
Composant	0-3	4-6	7-9	péri	Allaitement
/système nerveux/antihistaminiques H1					
Lévocétirizine HCl (voie orale)	(non)	(non)	(non)	(non)	?

[Légende](#)

• Commentaires

 [Grossesse](#)

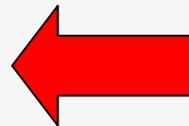
GROSSESSE :

Classification :

ADEC (Australie) : ---

FDA (E.U.) : C (cétirizine)

FASS (Suède) : ---



1.7. Approche générale par rapport à la prise de médicaments pendant la grossesse

- Principe de précaution: ne pas donner
- Si médicament nécessaire
 - Peser pour/contre
 - Préférer médicaments utilisés depuis longtemps et régulièrement pendant la grossesse
 - Prudence +++ pendant les périodes les plus à risque
 - Dose la plus faible possible (pr minimiser exposition fœtale)
 - Décourager la prise de médicaments en vente libre
- Si médicament tératogène → contraception efficace

2. Avant la conception

1. Acide folique et vitamines
2. Vaccination
3. Stop tabac, alcool, drogue



2. Avant la conception

- Suppléments vitaminiques (périconceptionnel)
 - Besoins augmentés durant la grossesse:
 - Ca, Fe, Zn, vit B-C-D-E
 - Pour atteindre l'apport recommandé les multivitamines périnatales devraient contenir au moins:
 - 0,4mg acide folique – 20 à 30mg fer élément – 200UI vitamine D – 250mg Ca
 - Si mal tolérées (GI- stt à cause du Fe), conseils:
 - ½ co 1 à 2x/j
 - Prendre avec nourriture
 - Si nausées le matin, prendre multivit le soir
 - Prendre de l'acide folique seul

2. Avant la conception

- Vaccination
 - Dépistage et vaccination pour la rubéole et la varicelle
 - Grippe: vaccination recommandée pour les femmes qui seront au trimestre T2-T3 pendant la saison à risque (cf risque plus élevé de pneumonie et de morbi-mortalité) → voir point 5

3. Traitement de problèmes de santé ponctuels pendant la grossesse

1. Nausées et vomissements
2. Reflux
3. Constipation
4. Infections urinaires
5. Douleurs
6. Nez bouché



3.1. Nausées et vomissements

- 50-80% des femmes en début de grossesse (T1)
 - Max à 9^e semaine de grossesse; disparaissent entre sem 16-20
 - 0.5-1% Vo incoercibles = hyperémèse gravidique
 - ! déshydratation, troubles électrolytiques, métaboliques, nutritionnels
 - → référer au médecin!
- Cause pas clairement établie
- Pas de risque pour la mère ou le fœtus
 - Possible protection contre le risque de fausse couche
 - Exception: hyperémèse gravidique: déshydratation et dénutrition pour la mère, retard de croissance et prématurité chez l'enfant
- Mesures non pharmacologiques
 - Le plus souvent suffisantes
 - Prise fréquente de boissons ou d'aliments en petites quantités
 - Éviter repas riches en graisses, boissons gazeuses, odeurs de nourriture qui provoquent des nausées

3.1. Nausées et vomissements

- Mesures pharmacologiques

- Arrêter prise de multivitamines avec fer tant que symptômes persistent
- Antihistaminiques H₁ non phénothiaziniques
 - **Doxylamine** (A) la mieux évaluée, mais non commercialisée en Belgique
 - **dexchlorphéniramine** (A/B)
 - **Méclozine** (B); **dimenhhydrinate** (B); **loratadine** (B)
- Métopropramide (B)
 - à priori pas d'effet tératogène, mais expérience plus limitée
 - 10mg par prise, jusqu'à 30mg/j
 - Effets extrapyramidaux liés à la dose
 - NB: réévaluation récente de la balance bénéfices:risques par l'EMA; mais aucune position prise concernant l'utilisation pendant la grossesse

Table 2. Odds Ratios for Adverse Outcomes after Intrauterine Exposure to Metoclopramide during the First Trimester, as Compared with Nonexposure.

Variable	Exposed to Metoclopramide (N=3458) no. (%)	Not Exposed to Metoclopramide (N=78,245) no. (%)	Odds Ratio (95% CI)	
			Unadjusted	Adjusted*
Congenital malformations				
Major	182 (5.3)	3834 (4.9)	1.10 (0.93–1.26)	1.04 (0.89–1.21)
Minor	133 (3.8)	2730 (3.5)	1.11 (0.93–1.32)	1.10 (0.92–1.31)
Preterm birth (<37 wk)	219 (6.3)	4593 (5.9)	1.08 (0.94–1.25)	1.15 (0.99–1.34)
Perinatal death	53 (1.5)	1708 (2.2)	0.70 (0.53–0.92)	0.87 (0.55–1.38)
Birth weight				
Low (<2500 g)	295 (8.5)	6497 (8.3)	1.03 (0.91–1.16)	1.01 (0.89–1.14)
Very low (<1500 g)	59 (1.7)	1115 (1.4)	1.20 (0.92–1.56)	1.18 (0.90–1.54)
Apgar score ≤ 7				
At 1 min†	188 (5.6)	4149 (5.5)	1.02 (0.87–1.18)	0.97 (0.84–1.13)
At 5 min	28 (0.8)	708 (0.9)	0.88 (0.61–1.29)	0.84 (0.57–1.22)

* The odds ratios for all outcomes except major and minor congenital malformations were adjusted for maternal age, ethnic group, presence or absence of maternal diabetes, maternal smoking status, presence or absence of peripartum fever, and parity. For major and minor congenital malformations, the odds ratios were adjusted for maternal age, ethnic group, presence or absence of maternal diabetes, maternal smoking status, and parity.

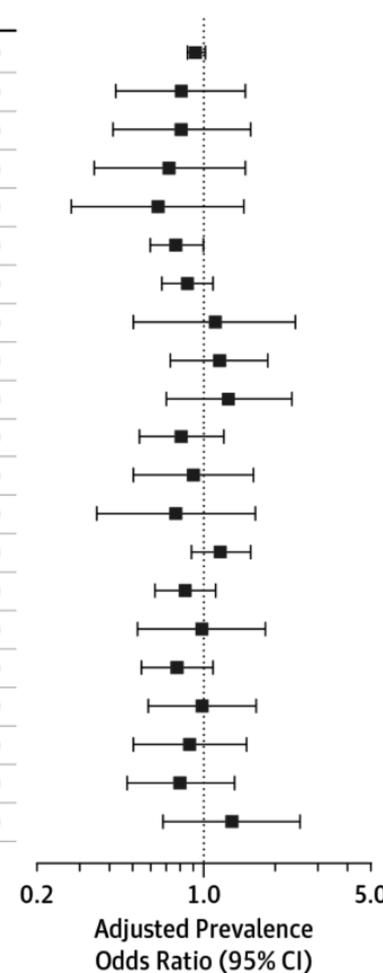
† Owing to missing data on Apgar scores at 1 minute for some infants, the percentages were calculated on the basis of 3357 infants in the exposed group and 75,133 in the unexposed group.

From: **Metoclopramide in Pregnancy and Risk of Major Congenital Malformations and Fetal Death**

JAMA. 2013;310(15):1601-1611. doi:10.1001/jama.2013.278343

- Cohorte Danemark 1997-2011, dont ~ 28.000 avaient pris du metoclopramide au cours du T1

Malformation Category	Exposed (n = 28 486)		Unexposed (n = 113 698)		Prevalence Odds Ratio (95% CI) ^b	Adjusted Prevalence Odds Ratio (95% CI) ^c
	No.	No. (95% CI) per 1000 Births	No.	No. (95% CI) per 1000 Births		
Major malformations overall	721	25.3 (23.5-27.1)	3024	26.6 (25.7-27.5)	0.95 (0.88-1.03)	0.93 (0.86-1.02)
Neural tube defects	14	0.49 (0.23-0.75)	62	0.55 (0.41-0.68)	0.90 (0.50-1.61)	0.81 (0.43-1.50)
Hydrocephalus	11	0.39 (0.16-0.61)	55	0.48 (0.36-0.61)	0.80 (0.42-1.53)	0.81 (0.42-1.58)
Congenital cataract	10	0.35 (0.13-0.57)	49	0.43 (0.31-0.55)	0.81 (0.41-1.61)	0.72 (0.35-1.50)
Transposition of great vessels	7	0.25 (0.06-0.43)	44	0.39 (0.27-0.50)	0.63 (0.29-1.41)	0.65 (0.28-1.48)
Ventricular septal defect	82	2.88 (2.26-3.50)	386	3.39 (3.06-3.73)	0.85 (0.67-1.08)	0.77 (0.60-1.00)
Atrial septal defect	83	2.91 (2.29-3.54)	377	3.32 (2.98-3.65)	0.88 (0.69-1.11)	0.86 (0.67-1.10)
Tetralogy of Fallot	10	0.35 (0.13-0.57)	30	0.26 (0.17-0.36)	1.33 (0.65-2.72)	1.12 (0.51-2.43)
Pulmonary valve stenosis	24	0.84 (0.51-1.18)	84	0.74 (0.58-0.90)	1.14 (0.72-1.08)	1.17 (0.73-1.86)
Coarctation of aorta	15	0.53 (0.26-0.79)	46	0.40 (0.29-0.52)	1.30 (0.73-2.33)	1.28 (0.70-2.35)
Cleft lip with or without cleft palate	31	1.09 (0.71-1.47)	147	1.29 (1.08-1.50)	0.84 (0.57-1.24)	0.81 (0.54-1.22)
Cleft palate	15	0.53 (0.26-0.79)	67	0.59 (0.45-0.73)	0.89 (0.51-1.56)	0.91 (0.51-1.62)
Anorectal atresia and stenosis	8	0.28 (0.09-0.48)	44	0.39 (0.27-0.50)	0.73 (0.34-1.54)	0.77 (0.36-1.66)
Congenital hydronephrosis	68	2.39 (1.82-2.96)	213	1.87 (1.62-2.12)	1.28 (0.97-1.68)	1.18 (0.89-1.58)
Hypospadias ^d	58	4.39 (3.27-5.52)	302	5.14 (4.57-5.72)	0.85 (0.64-1.13)	0.84 (0.63-1.12)
Limb reduction	13	0.46 (0.21-0.70)	56	0.49 (0.36-0.62)	0.93 (0.51-1.69)	0.99 (0.53-1.83)
Club foot	42	1.47 (1.03-1.92)	205	1.80 (1.56-2.05)	0.82 (0.59-1.14)	0.78 (0.55-1.10)
Polydactyly	20	0.70 (0.39-1.01)	76	0.67 (0.52-0.82)	1.05 (0.64-1.72)	0.99 (0.59-1.67)
Syndactyly	17	0.60 (0.31-0.88)	76	0.67 (0.52-0.82)	0.89 (0.53-1.51)	0.88 (0.51-1.52)
Craniosynostosis	19	0.67 (0.37-0.97)	91	0.80 (0.64-0.96)	0.83 (0.51-1.37)	0.80 (0.48-1.35)
Congenital skin disorders	13	0.46 (0.21-0.70)	38	0.33 (0.23-0.44)	1.37 (0.73-2.56)	1.32 (0.68-2.54)



3.2. Reflux gastro-oesophagien

- 50-70% des femmes enceintes
- Causes:
 - hormones ↓ fermeture sphincter inférieur oesophage, utérus ↑ pression intragastrique
- Mesures non pharmacologiques
 - Repas petits et fréquents, éviter caféine, épices, tabac, alcool, pas de repas juste avant le coucher, élévation tête du lit,...
- Mesures pharmacologiques
 - 1^{er} choix: antacides à base de Mg, alginates, Al⁺⁺⁺, Ca⁺⁺ (cf absorption minimale)
 - NaHCO₃ ! Risque de troubles électrolytiques chez la mère et le fœtus (alcalose métabolique)
 - AntiH₂: ranitidine OK mais pas en 1^{ère} intention
 - IPP: omeprazole OK – justifié dans certaines circonstances
 - ! Misoprostol (Cytotec®): X

3.3. Constipation

- Facteurs contributifs: changement dans les habitudes alimentaires, activité physique ↓, transit intestinal ↓ (hormonal)
- **Mesures non pharmacologiques** prioritaires
 - ↑ Prise de liquides (1,5-2l/j) et de fibres (25-30g/j), exercice physique (marche 1,5km/j, natation), régulariser l'horaire des selles (30-60' après repas)
- **Mesures pharmacologiques**, en 2^e choix
 - Fibres / laxatifs de lest (avec beaucoup de liquides)
 - Lactulose, sorbitol : OK
 - Bisacodyl, macrogol + électrolytes (pex Movicol): pour cas réfractaires aux autres laxatifs; utilisation occasionnelle seulement
 - **Huile de paraffine: non** (↓ absorption vit K, risque d'hémorragie néonatale)

3.4. Infections urinaires

- Si non traité: risque de pyélonéphrite aiguë + complications obstétricales → importance du dépistage et du traitement!
- Pathogènes
 - *E. coli* (80-90%)
 - Streptocoque B: risque accouchement prématuré → traiter + AB au moment de l'accouchement (pénicilline)
- Modalités du traitement antibiotique
 - Choix de l'antibiotique – fonction de l'antibiogramme
 - 1^{er} choix: amoxicilline - nitrofurantoïne (pas en fin de grossesse, risque anémie hémolytique NN)
 - 2^e choix (si résistance 1^{er} choix): amoxiclav – céphalosporine (cefuroxime)
 - **FQ à éviter** (atteintes irrév cartilage et croissance chez animal)
 - **Sulfamidés et triméthoprime: tératogène T1 (cf antifolique); ictère nucléaire nouveau-né si prise proche de l'accouchement**
 - Durée tx: controversé: 3 à 7j

3.5. Douleur

- Paracétamol (B) = médicament de 1^{er} choix
 - ↑ risque d'asthme chez les enfants? Controversé
- AINS (B/D T3)
 - **Contre-indiqués après 28 semaines – risque de fermeture prématurée du canal artériel, HTA pulmonaire chez le NN, hémorragie chez la mère et l'enfant, oedèmes et inhibition des contractions chez la mère**
 - Risque même lors d'une prise à très court terme
 - À déconseiller même en début de grossesse (risque de malformations: controversé)
- Aspirine (C): **non recommandée en général !**
 - Tératogénicité possible, mortalité/hémorragie périnatale, faible poids de naissance
 - mais peut-être utilisée pr la prévention de l'éclampsie (faible dose)

4. Traitement de pathologies chroniques pendant la grossesse

1. Hypertension*
2. Diabète*
3. Epilepsie
4. Dépression*
5. NB: alcool et tabac



* Peuvent également se déclarer en cours de grossesse

4.1. Hypertension artérielle

- Définitions – différentes entités

- **HTA chronique**: HTA qui

- Existait déjà avant la grossesse
 - Survient avant la 20^e semaine
 - Survient après la 20^e semaine, mais persiste 12 semaines après l'accouchement
 - Incidence: ~ 2%

- **HTA gravidique**: HTA qui

- Survient après la 20^e semaine de grossesse, sans protéinurie, et disparaît dans les 12 semaines suivant l'accouchement
 - Incidence: ~ 4-8%%

- **Eclampsie**: HTA gravidique majeure avec protéinurie, allant vers les convulsions et le coma (DANGER)

En Afrique, fréquence de l'éclampsie très élevée: 36 % au Bénin !

Prise en charge de l'HT légère à modérément sévère

Pas de tx en cours avant la grossesse

Pas d'atteinte organique ou autres FRs

Atteinte organique ou autres FRs

1. Non pharmacologique

- Suivi strict
- Limitation activ physiques

2. Tx si TA \geq 160/110

Tx si TA \geq 140/90

Tx en cours avant la grossesse

Arrêter?

Continuer?

Reprendre tx si TA > 150/95 (voire 140/90)

! Suivi strict, y compris contrôle régulier TA et protéinurie

Données EBM:

Si Tx \rightarrow prévention de l'évolution vers une HT sévère (NNT = 9-17); pas d'effet démontré sur d'autres critères d'évaluation

4.1. Hypertension artérielle

- **Prise en charge de l'HT sévère**
 - Tx indispensable!
 - Tx → contrôle des chiffres tensionnels
 - Pas d'études contrôlées par placebo (cf éthique) – effet sur morbi-mortalité?
- **Prise en charge de la pré-éclampsie**
 - AAS (75 mg/j) en prévention chez femmes à risque (après 12 sem) + suppléments calcium
 - MgSO₄, si signes de gravité tx nécessaire
- **Eclampsie**
 - MgSO₄ = 1^{er} choix (lutte contre les convulsions)

4.1. Hypertension artérielle

Methyldopa

- (+) Expérience ++, pas d'effet néfaste sur le foetus
- (-) Sédation, vertiges, troubles fct hépatique

β -bloquants

- Labétalol: le plus étudié
- **Aténolol à éviter**
 - (-) risque de bradycardie néonatale

Antag Ca

- Expérience plus limitée
- Nifédipine (libération prolongée) la mieux étudiée (surtout fin de grossesse)

4.1. Hypertension artérielle

Diurétiques

- CI quand perfusion utéroplacentaire déjà ↓ (p ex prééclampsie)
- un thiazide à faible dose avant grossesse peut être poursuivi

- IECA/sartans

- CI pendant toute la durée de la grossesse!!!
- Risques pour fœtus: IR (→oligohydramnios), hypoplasie pulmonaire, dysmorphies, retard de croissance, mort foetale

4.2. Diabète

- Patientes diabétiques avant la grossesse

- Risques pour la mère

- Détérioration d'une rétinopathie pré-existante
 - Détérioration d'une néphropathie pré-existante
 - Hypoglycémies sévères
 - Pré-éclampsie (x4)

→ Les femmes diabétiques doivent être informées

→ Grossesse envisagée quand $HbA_{1c} < 6.5\%$

4.2. Diabète

- **Diabète gestationnel**

- Trouble de la tolérance glucidique diagnostiqué pour la 1^{ère} fois pendant la grossesse
- Généralement en fin de 2^e trimestre (→ pas/très peu de risque de malformations congénitales)
- Dépistage:
 - entre 24-28 SA (indispensable? Controversé)
 - Test d'O'Sullivan: 50g glucose, glycémie après 1h, + si > 130 ou 140 mg/dl
 - si +: test complémentaire (HGPO)



4.2. Diabète

- Diabète gestationnel

- Prise en charge:

- Mesures glycémiques fréquentes
 - Mesures diététiques et exercice (30'/j);
 - 10-15% des cas: ajout d'**insuline** nécessaire (et/ou ADO)

 - ↓ risque de certaines complications (dystocie, macrosomie, césarienne)
 - Ne ↓ PAS la mortalité périnatale (et enfants mort-nés)
 - (NEJM 2009;361:1339-48; BMJ 2010;340:c1395)

4.3. Epilepsie

- **Epilepsie et grossesse**
 - Pas/peu d'effet de la grossesse sur le contrôle des crises chez la plupart des femmes
 - Détérioration ou amélioration chez 15-30%
 - Risque de convulsions ↑ lors de l'accouchement
 - Pas de preuves d'une ↑ du risque de compl. obstétricales (MAP, pré-éclampsie)
- **Risques pour le fœtus**
 - AE: anomalies congénitales et développement cognitif altéré

4.3. Epilepsie – Antiépileptiques (AE)

- « Dilemme »:
 - Effet tératogène; malformations congénitales majeures avec certains AE (anomalies tube neural, malf. cardiaques, fente palatine)
 - MAIS: Nécessité de poursuivre le traitement en vue d'éviter la moindre crise
- Si possible: 1 seul AE, dose efficace la plus faible

4.4. Dépression

- **Epidémiologie**
- 10% des femmes enceintes connaissent des problèmes dépressifs!
- Pq si fréquent?
 - Bouleversement physiologique et psychologique
 - Modifications biologiques
 - Arrêt du traitement antidépresseur chez les femmes avec antécédent!

4.4. Dépression

Question: Dépression non traitée pendant la grossesse – Quels sont les risques?

Pour la mère

- Complications obstétricales: accouchement prématuré, pré-éclampsie
- ↑ du risque de dépression postnatale

Pour le bébé

- Petit poids à la naissance
- Retard de développement, problèmes comportementaux

4.4. Dépression

Question: Quels sont les risques pour le fœtus, lors de la prise d'antidépresseurs pendant le 1^{er} trimestre?

ISRS

! Paroxétine (et autres?) – anomalies cardiaques

IMAO

suspicion effet tératogène chez animal + homme
crise HT chez la mère

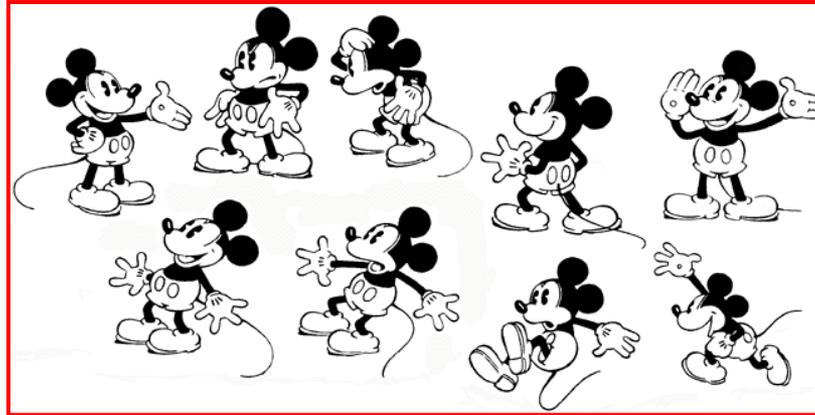
Li (D)

Forte suspicion d'effet tératogène (malf cardiaques)

Réponse peu claires et grands controverses dans la littérature

4.4. Dépression

And so what???



- Prise en charge **non médicamenteuse** à préférer, si possible
- Tenir compte du risque de récidive si décision d'arrêter le traitement en cours; pas d'arrêt brutal du tx
- Complications néonatales dues à la prise d'ISRS: 20-30% des NN vont présenter des signes de nature et de gravité variée (surtout symptômes respiratoires et centraux) – peu graves et passagers pour la majorité des enfants, surveillance suffisante

4.4. Dépression

- Dépression du post-partum et « baby-blues »

- « Baby blues »

- Episode bref de tristesse et de pleurs, généralement dans les jours qui suivent l'accouchement
- Etiologie principale: chute hormonale, stress après l'accouchement
- Affecte la moitié des femmes, surtout après le 1^{er} enfant

- Dépression du post-partum

- Dépression d'intensité légère à modérée au cours de la 1^{ère} année suivant l'accouchement
- Touche 10% des mamans; grave dans 1 cas sur 3



4.4. Dépression

- Dépression du post-partum (suite)
 - Prise en charge
 - Similaire à la dépression en général, avec considérations spécifiques par rapport à l'utilisation de médicaments en période d'allaitement
 - Soutien et psychothérapie
 - Traitement médicamenteux
 - Antidépresseurs: oui
 - Phytothérapie (millepertuis): à éviter, trop peu de données

5. Vaccination et grossesse

- Données limitées, souvent observationnelles
- Vaccins vivants
 - Contre-indiqués pendant la grossesse
 - Pas de preuve de risques; mais risque théorique de transmission du virus atténué au fœtus et d'infection → pas d'IVG si vaccination « accidentelle »
 - Éviter une grossesse dans le mois qui suit la vaccination
 - Rubéole
 - Vacciner avant la grossesse si pas encore fait (vaccin ROR)
- Vaccins non vivants
 - Vaccination sûre (mais données rares)

6. Tabac et alcool



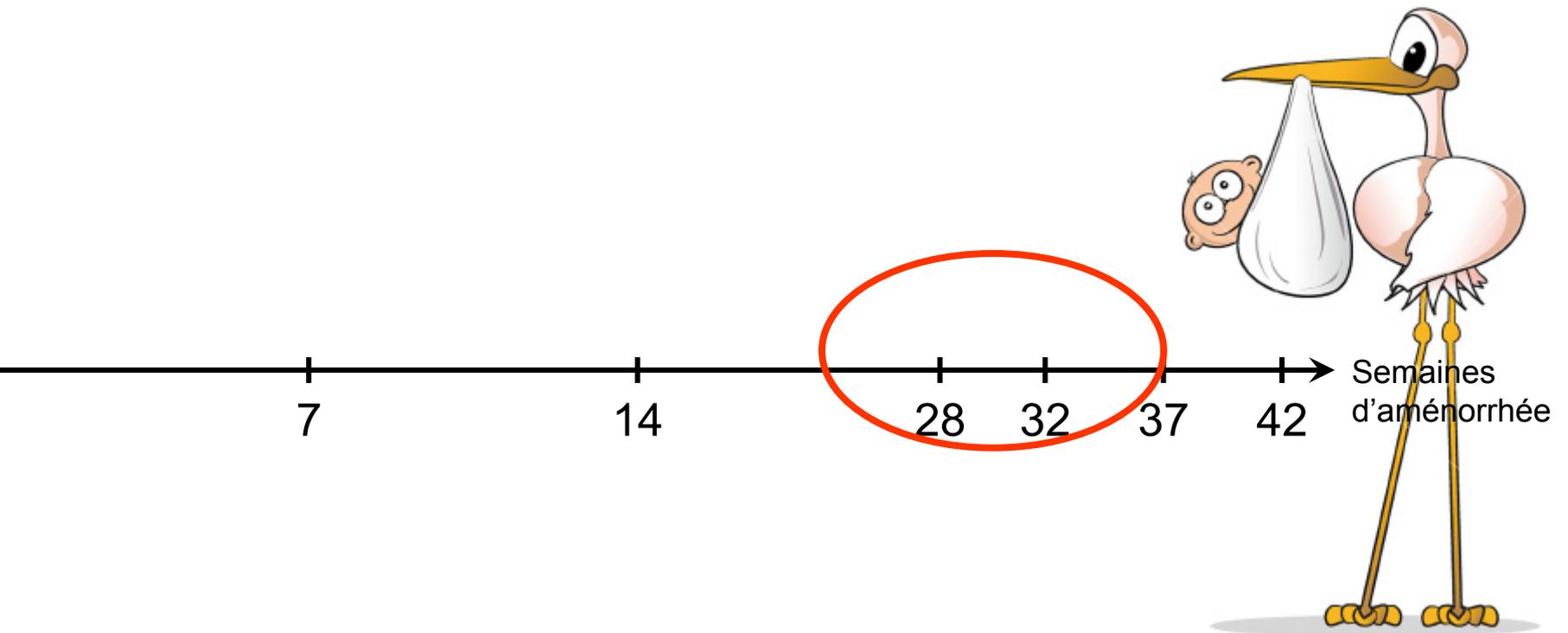
6.1. Tabac et grossesse

- Risques (la majorité sont liés à la dose)
 - Infertilité, grossesses ectopiques, avortements spontanés
 - Peu d'↑ du risque de malformations majeures
 - Malformations doigts et orteils rapportés
 - ↑ risque
 - naissance prématurée,
 - retard de croissance intra-utérine,
 - Mortalité périnatale
 - Effets à moyen et long terme chez l'enfant
 - ↑ risque de syndrome de mort subite du nourrisson, asthme, troubles neurologiques et comportementaux
 - Effets sur l'allaitement
 - Taux d'allaitement plus faibles (+↓ production de lait?)

6.2. Alcool et grossesse

- Ethanol
 - Diffusion passive +++ → passe très bien la barrière placentaire
 - Élimination par le fœtus
 - Alcool et acétaldéhyde déshydrogénases peu actives chez le fœtus
→ Alcool et acétaldéhyde éliminés beaucoup plus lentement que chez la mère (<50%)
- Pas de dose seuil d'alcool démontrée réellement inoffensive pour l'embryon ou le fœtus
- Risque plus élevé si:
 - Consommation épisodique de grandes quantités (>5 verres (UIA) en 1 occasion)
 - Consommation fréquente d'alcool (>7 verres/semaine)

7. La menace d'accouchement prématuré



TOCOLYTIQUES

Antagonistes calciques

- Nifédipine surtout
- Mieux tolérés que β_2 -agonistes
- Efficaces, mais indication non reprise dans la notice

β_2 -agonistes

Ritodrine (référence), **salbutamol**
→ tachycardie, tremblements, agitation chez la mère; tremblement, hyperglycémie et acidocétose chez le nouveau-né

Progestatifs: Progestérone

→ Bcp de questions sans réponse:
indication? Voie? Dose?

Antagonistes récepteur ocytocine

- Atosiban (Tractocile[®])
- Iv uniquement, tx de 48h
- ↑ mortalité périnatale si avant 28 sem

AINS

- Indométhacine – OK si avant 32 semaines
- Risques: cf plus haut