

## ITEM 26 : RISQUE FŒTAL - MEDICAMENT

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Classification des médicaments : <b>contre-indiqué pendant la grossesse, déconseillée, à éviter par prudence, utilisation envisageable ou utilisation possible</b></li> <li>- Avant d'arrêter un traitement : évaluer le rapport bénéfice/risque ± consultation spécialisée si besoin</li> <li>- La plupart des médicaments passent la barrière placentaire</li> </ul>		
Risque		<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>0 à J10</b> post-conceptionnelle (entre fécondation et implantation) : loi du « tout ou rien » → avortement spontané</li> <li>- <b>4 à 10 SA</b> = organogenèse : <b>embryopathie</b> → risque tératogène maximal (cause de moins de 5% des malformations)</li> <li>- <b>&gt; 10 SA</b> = période fœtale : <b>fœtopathie</b> = atteinte du développement et de la maturation fœtale</li> <li>- Exposition survenue en fin de grossesse ou pendant l'accouchement : <b>effets néonataux</b></li> </ul>
Situations	Démarche préventive	<ul style="list-style-type: none"> <li>= <b>Consultation préconceptionnelle</b> : nécessite de prise du traitement → choisir le traitement maternel le moins nocif pour le fœtus sans sous-traiter la mère</li> <li>- Recherche d'interactions possibles</li> <li>- Si traitement au long cours : programmer la grossesse, préférer le traitement le moins tératogène</li> <li>- Surveillance orientée de la mère et de l'enfant</li> </ul>
	Démarche prospective	<ul style="list-style-type: none"> <li>= Découverte de grossesse : prise de traitement par une patiente ne se sachant pas enceinte → évaluer le risque pour l'enfant</li> <li>- Selon l'âge gestationnel au moment de l'exposition, la durée et la posologie</li> <li>- Analyse des données pharmacologiques, embryologiques et épidémiologiques du médicament</li> <li>→ Peu de médicaments sont à l'origine d'une décision d'IMG</li> </ul>
	Démarche rétrospective	<ul style="list-style-type: none"> <li>= Découverte anté- ou néonatale d'une pathologie avec notion de prise médicamenteuse pendant la grossesse → rechercher la possibilité d'un lien entre l'exposition in utero et la pathologie de l'enfant</li> <li>- Compte rendu détaillé et spécialisé du déroulement de la grossesse, de la malformation/pathologie</li> <li>- Recherche une cause non médicamenteuse (conseil génétique)</li> <li>- <b>Notifier le cas à un centre de pharmacovigilance</b></li> </ul>
Tératogène	<b>Isotrétinoïne</b> Roaccutane®  <b>Acitrétine</b> Soriatane®	<ul style="list-style-type: none"> <li>= <b>Dérivés de vitamine A</b> : indiqué dans l'acné sévère (isotrétinoïne) ou le psoriasis sévère (acitrétine)</li> <li>- Effet tératogène majeur : <b>SNC, oreille externe, cœur, squelette</b></li> <li>- Prescription sous <b>contraception orale exclusive</b>, avec remise d'un carnet de suivi, après <b>dosage des hCG</b> 3 jours avant, à 1 mois, tous les 2 mois et 5 semaines après arrêt</li> <li>- <b>Contraception efficace obligatoire</b> : de 1 mois avant le début jusqu'à 1 mois (isotrétinoïne) ou 2 ans (acitrétine) après la fin du traitement</li> <li>- <b>Don du sang</b> contre-indiqué pendant 1 an après arrêt du traitement par acitrétine</li> <li>- En cas de grossesse : <b>CPDPN</b> pour discuter une <b>IMG</b> (suivi échographique difficile)</li> </ul>
	<b>Anti-épileptique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>= <b>Carbamazépine</b> et <b>valproate de sodium (Dépakine)</b> :</li> <li>- Risque d'<b>anomalie de fermeture du tube neural</b> (1-2%) : <b>spina bifida, myélo-méningocèle</b>,</li> <li>+ Sous valproate : - <b>Hémorragie néonatale par thrombopénie ou baisse de l'activité plaquettaire, du fibrinogène et des facteurs de coagulation</b></li> <li>- <b>Malformation cranio-faciale, cardiopathie, trouble du neuro-développement</b></li> <li>- Prévention : <b>supplémentation renforcée en acide folique</b> à 5 mg/j (peu efficace)</li> <li>- En cas de grossesse : - <b>Echographie spécialisée</b> à la recherche d'anomalie</li> <li>- <b>Dosage de l'αFP</b> : ↗ en cas d'anomalie de fermeture du tube neural</li> </ul>
	<b>Lithium</b> Théralite®	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque de <b>malformation cardiaque</b> (4-8%) : <b>canal artériel, CIV</b></li> <li>- En cas de grossesse : <b>suivi en CPDPN, échocardiographie fœtale</b></li> </ul>
	<b>AVK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Warfarin fetal syndrom</b> au 1<sup>er</sup> trimestre (4-6%) : <b>dysmorphie faciale</b> (hypoplasie nasale, OPN courts ou absents, des dernières phalanges), <b>calcifications osseuses prématurées</b></li> <li>- <b>Anomalie cérébrale</b> au 2-3<sup>e</sup> trimestre (2%) : <b>microcéphalie, hydrocéphalie, atrophie optique</b></li> <li>- <b>Hémorragie néonatale</b></li> <li>- Contre-indication formelle au 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre ± envisageable au 2<sup>ème</sup> trimestre</li> <li>- En cas de grossesse : <b>échographie et IRM cérébrale fœtale</b> à la recherche d'anomalies</li> <li>→ L'héparine ne franchit pas la barrière placentaire : aucun problème spécifique pendant la grossesse</li> </ul>
	<b>Misoprostol</b> Cytotec®	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Syndrome de Moebius</b> au 1<sup>er</sup> trimestre (par mauvaise vascularisation fœtale) : <b>paralyse centrale des 6<sup>e</sup> et 7<sup>e</sup> paires crâniennes, rétrognathie, trismus, anomalies distales des membres</b></li> <li>- <b>Mort fœtale in utero</b> au 3<sup>e</sup> trimestre</li> <li>- En cas de grossesse : <b>échographie</b> à la recherche d'anomalies, <b>surveillance en CPDPN</b></li> </ul>
	<b>Méthotrexate</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque important d'<b>arrêt de grossesse</b></li> <li>- <b>Craniosténose, dysmorphie faciale, RCIU, cardiopathie congénitale</b></li> </ul>
Tératogène	<b>Mycophénolate</b> Cellcept®	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Fausse couche spontanée</b> (50%)</li> <li>- <b>Malformation de l'oreille externe, fente labio-palatine, fente narinaire, micrognathie</b></li> <li>- En cas de grossesse : adaptation rapide du traitement ou changement préconceptionnel si possible</li> </ul>

	<b>Anti-thyroïdien de synthèse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>= <b>Carbimazole</b> (Néomercazole®), <b>propylthiouracile</b> PTU (Propylex®)</li> <li>- <b>Aplasie du cuir chevelu, atrésie des choanes, fistule œso-trachéale, dysmorphie faciale, atteinte de la paroi abdominale (omphalocèle, gastroschisis)</b></li> <li>- En cas de grossesse : - <b>Risque malformatif</b> sous carbimazole : remplacé par le PTU au 1<sup>er</sup> trimestre</li> <li>- <b>Risque hépatique</b> sous PTU : remplacé par carbimazole au 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres</li> <li>- <b>Surveillance thyroïdienne fœtale</b> (surtout si TRAK+)</li> </ul>
	<b>Anti-rétroviral</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>= <b>Ribavirine, éfavirenz</b> :</li> <li>- <b>Tératogène</b> chez l'animal : <b>malformation faciale, des membres, digestive, osseuse</b></li> <li>- Risque d'<b>anomalie de fermeture du tube neural</b> (0,07%)</li> <li>- En cas de grossesse : traitement à éviter au 1<sup>er</sup> trimestre, suivi au CPDPN</li> </ul>
Fœtopathie	<b>IEC ARA2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Atteinte rénale fœtale</b> : <b>oligoanurie (oligoamnios), insuffisance rénale</b> à la naissance</li> <li>- <b>Anomalie de la voûte du crâne</b> décrite pour les IEC</li> <li>- En cas de grossesse : contre-indiqué → relai par un autre antihypertenseur</li> <li>- CI losartan aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres</li> </ul>
	<b>AINS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>= <b>Aspirine, ibuprofène, inhibiteur de Cox2</b></li> <li>- Risque : - <b>Mort fœtale in utero</b></li> <li>- <b>Fermeture prématurée du canal artériel</b> : HTAP, IVD, détresse respiratoire néonatale</li> <li>- <b>Insuffisance rénale fœtale</b> avec oligoanurie et oligoamnios</li> <li>- <b>Risque hémorragique néonatal</b></li> <li>- Contre-indication absolue après le 6<sup>ème</sup> mois de grossesse (éviter l'automédication)</li> <li>- En cas de grossesse : <b>échocardiographie fœtale</b> et <b>surveillance de quantité de liquide amniotique</b> si prise &gt; 24 SA (sauf <b>aspirine à dose antiagrégant</b> : jusqu'à 36 SA)</li> <li>→ Seul antalgique contre-indiqué pendant la grossesse : utiliser paracétamol, morphine...</li> </ul>
	<b>Inducteur enzymatique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>= <b>Rifampicine</b> (Rifadine®), <b>phénobarbital</b> (Gardénal®), <b>phénytoïne</b>, <b>carbamazépine</b> (Tegretol®) :</li> <li>- Déficit en vitamine K : <b>syndrome hémorragique</b> pendant le travail et J1 du nouveau-né</li> <li>- Déficit en vitamine D : <b>anomalies du bilan phosphocalciques</b></li> <li>- Chez la mère : - <b>Vitamine K</b> : 10-20 mg/j, voie orale le dernier mois de la grossesse</li> <li>- <b>Vitamine D</b> : 1000-1500 UI/j le dernier trimestre</li> <li>- Chez le nouveau-né : <b>vitamine K1</b> en IV dès la naissance</li> </ul>
Risque néonatal	<b>Psychotrope</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>= Classe : - <b>Neuroleptique</b> : <b>phénothiazine</b> (Largactil®), <b>butyrophénone</b> (Haldol®), <b>chlorpromazine</b></li> <li>- <b>Antidépresseur imipraminique</b> : <b>clomipramine</b> (Anafranil®)</li> <li>- <b>Antidépresseur ISRS</b> : <b>fluoxétine, paroxétine, citalopram</b></li> <li>- <b>Benzodiazépine</b> : <b>diazépam, nordazépam</b></li> <li>- <b>Détresse respiratoire</b> dès la naissance : polypnée, acidose, respiration irrégulière, RP normale</li> <li>- Risque de <b>syndrome de sevrage néonatal</b> ou de <b>syndrome sérotoninergique</b> : trémulations, hypertonie, troubles alimentaires, agitation, troubles respiratoires, pleurs, troubles du sommeil</li> <li>- <b>Hypotonie axiale, troubles de succion, mauvaise courbe pondérale</b></li> <li>- <b>Syndrome extrapyramidal</b> : hypertonie, mouvements anormaux, opisthotonos</li> <li>- <b>Signes atropiniques</b> : tachycardie, distension vésicale, agitation, troubles digestifs (retard à l'émission du méconium, voire iléus paralytique)</li> <li>- A posologie maternelle élevée : <b>syndrome du petit colon gauche, entérocologie nécrosante</b></li> <li>→ Ne pas arrêter brutalement en cours de grossesse : risque de syndrome de sevrage</li> <li>→ Durée des signes d'imprégnation variable : jusqu'à 3 semaines pour les médicaments à élimination longue (nordazépam), privilégier les médicaments à ½ vie courte</li> </ul>
	<b>β-bloquants</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque néonatal : <b>hypoglycémie, bradycardie, insuffisance cardiaque aiguë</b></li> <li>- Surveillance du nouveau-né pendant 3 à 5 jours : <b>rythme cardiaque, glycémie</b></li> </ul>
Autres	<b>Antibiotiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A éviter : - <b>Tétracycline</b> : <b>coloration jaune des dents de lait</b></li> <li>- <b>Aminoside</b> : <b>ototoxicité</b></li> <li>- <b>Quinolone</b> : <b>atteinte articulaire</b></li> <li>- <b>Sulfamide</b> : <b>hémolyse, ictère nucléaire</b> si prise en fin de grossesse</li> </ul>
	<b>Vaccins</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Vaccins vivant-atténués</b> : BCG, rubéole (ROR), antipoliomyélitique par souche vivante (voie orale), rougeole, oreillons, fièvre jaune, varicelle</li> <li>→ Le vaccin contre la fièvre jaune peut être réalisé en cas de nécessité de voyage en zone d'endémie</li> <li>- Vaccin avec risque de réaction vaccinale importante : <b>diphtérie, coqueluche</b></li> <li>- Innocuité non prouvée : <b>choléra, VHA, typhoïde</b> (sauf voyage en zone à risque)</li> </ul>