Médicaments et grossesse

Drugs and pregnancy

E. Elefant

© Springer-Verlag France 2014

La question du risque embryofœtal d'expositions médicamenteuses fortuites ou nécessaires en cours de grossesse représente une réalité fréquente toujours délicate à résoudre et responsable de nombreux questionnements de la part de tous les intervenants de la périnatalité.

En effet, près de 30 % des grossesses ne seraient pas programmées en France, expliquant le nombre important de grossesses exposées à des traitements dans les phases précoces du développement alors qu'elles étaient encore ignorées, phénomène renforcé par la co-existence de pathologies maternelles en partie expliquées par l'augmentation de l'âge des femmes enceintes.

Certains aspects récents de l'étude des médicaments en cours de grossesse permettant de présenter cette problématique sous un éclairage différent seront abordés dans ce numéro spécial de la *Revue de médecine périnatale*, où, compte-tenu de la multidisciplinarité du sujet, cette thématique a toute sa place.

L'épidémiologie, qui a vu le jour dans le sillage du drame du thalidomide, est le support disciplinaire indispensable à la recherche de liens entre des expositions médicamenteuses et leurs effets sur l'enfant exposé in utero, qu'ils soient d'ordre malformatif ou fonctionnel. Elle contribue, en fonction des différentes approches qu'elle peut proposer dans cette population particulière, à répondre à la question de savoir si la toxicité d'une substance peut être établie ou pas dans l'espèce humaine, et sous quelles conditions. Nous verrons que le chemin n'est pas tracé en ligne droite, et que la convergence de plusieurs méthodes est souvent nécessaire pour approcher la réalité du risque. Mais à côté des risques, le bénéfice des traitements en cours de grossesse tient une place qui mérite un intérêt au moins égal, le maintien d'un équilibre thérapeutique maternel étant aussi un objectif primordial tout au long de la grossesse. La mise en place d'ou-

tils originaux, combinant des données à la fois expérimentales (chez l'animal gravide) et cliniques, permet de hiérarchiser les traitements entre eux et de proposer des stratégies thérapeutiques les plus adaptées aux pathologies et à l'âge gestationnel où le traitement doit être administré.

La clé de voûte de l'évaluation des risques en cours de grossesse repose sur la réalité du passage des traitements maternels vers l'organisme fœtal. Les deux circulations sanguines ne sont jamais en contact direct, le placenta s'interposant entre les deux systèmes vasculaires. La transmission des médicaments maternels vers le fœtus dépend donc de la capacité du placenta à les laisser transiter vers la circulation fœtale. Le développement récent d'études consacrées aux mécanismes de transfert de substances dans d'autres tissus de l'organisme (tissus normaux comme la barrière hémato-encéphalique, ou pathologiques comme des tumeurs cancéreuses) a permis d'identifier à la surface du syncytiotrophoblaste des caractéristiques de transfert similaires. La mise en évidence de ces transporteurs placentaires dont les substrats peuvent être des médicaments, ouvre des horizons thérapeutiques tout à fait intéressants pour identifier des substances permettant soit de traiter la mère tout en protégeant le fœtus, soit de traiter le fœtus de façon optimale s'il y a lieu.

Le diagnostic prénatal, en particulier échographique, est une des composantes majeures de dépistage et de surveillance des risques malformatifs ou fonctionnels induits par des médicaments maternels en cours de grossesse. Les choix thérapeutiques vont en effet tenir compte des possibilités offertes par cet outil pour surveiller l'éventuelle apparition d'effets délétères, et les progrès conséquents de l'imagerie fœtale réalisés ces dernières décennies ont fortement influencé les choix thérapeutiques chez la femme enceinte. Dans l'optique d'une orientation de leurs explorations prénatales, les points les plus marquants sur les atteintes induites par les médicaments seront apportés aux échographistes, intervenants cruciaux dans le suivi des grossesses exposées.

Les médicaments font encore toujours craindre en cours de grossesse des répercussions malformatives. Cette crainte est légitime, mais occulte parfois d'autres types de risques qui méritent d'être mieux connus des acteurs de la

E. Elefant (✉)

Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT), hôpitaux universitaires Est-Parisien (AP-HP), hôpital Armand-Trousseau, 26, avenue du Docteur-Arnold-Netter, F-75571 Paris cedex 12, France

e-mail : elisabeth.elefant@trs.aphp.fr

périnatalité. En effet, par le truchement du passage placentaire, l'imprégnation prénatale fœtale peut s'accompagner, une fois l'enfant né, de répercussions cliniques immédiates ou différées qu'il est souhaitable de connaître afin d'en faire un diagnostic rapide et d'entreprendre une prise en charge adaptée. L'éventail de thérapeutiques susceptibles d'être prescrites jusqu'à l'accouchement à des femmes enceintes étant de plus en plus large, une bonne connaissance de ces traitements chez l'adulte traité permet de prévenir ou d'anticiper un impact similaire chez le nouveau-né, sans perdre de vue qu'un arrêt du traitement peut être plus néfaste au couple mère-enfant qu'un traitement bien choisi et régulièrement pris moyennant une prise en charge appropriée.

Enfin, une illustration des points évoqués plus haut sera intégrée à une synthèse appliquée à une discipline dont l'interaction avec la grossesse est de plus en plus fréquente, et donne lieu à de nombreux travaux. Il s'agit de la coexistence de pathologies psychiatriques chez des femmes en souhait de grossesse ou déjà enceintes. L'avancée des connaissances sur les traitements utilisés en psychiatrie chez la femme enceinte grâce à des études épidémiologiques multiples, aux progrès de l'échographie prénatale, aux moyens de mesurer le passage placentaire des psychotropes, à l'intérêt récent pour les modifications de la pharmacocinétique des

médicaments en cours de grossesse, au souci d'évaluer l'impact des traitements intra-utérins sur le plan fonctionnel des enfants dès la naissance et dans les années ultérieures autant que de mesurer ces mêmes effets lorsque la mère n'est pas traitée, sont parfaitement illustrés par l'exemple de cette discipline. L'évolution et l'intégration des connaissances sur tous ces points dans les dernières décennies ont profondément modifié la prise en charge des pathologies psychiatriques en cours de grossesse, ce dont témoigne l'exemple des pathologies anxiodépressives traitées dans ce numéro.

Loin de vouloir faire un tour d'horizon exhaustif sur toutes les avancées réalisées ces dernières années sur le sujet du médicament et de la grossesse, et laissant la place à de futures pistes comme les mécanismes d'action, le conseil pré-conceptionnel, le traitement in utero, les effets à long terme, l'allaitement, la perception du risque, les aspects éthiques, etc., des points forts assez originaux et rarement traités sont exposés dans ce numéro spécial, soulignant, entre autres, les nécessaires complémentarités et actualisations des multiples savoirs autour de cette problématique transdisciplinaire. Ceci en fait sa richesse, avec sa contrepartie de difficultés, tant la multiplicité des aspects est vaste et leur intégration soumise à un niveau d'exigence qui se doit de répondre à la hauteur des enjeux.