

Attitude de prescription chez la femme enceinte

Exemple de prise en charge d'un état dépressif

Alice Panchaud, Laura E. Rothuizen, Thierry Buclin

Swiss Teratogen Information Service, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne



Quintessence

● Comment prescrire à une femme enceinte? L'attitude optimale réalise un compromis entre d'une part l'indication au traitement, et d'autre part l'importance du risque que celui-ci fait courir au fœtus et à la mère. Le respect de quelques principes simples peut aider dans cette démarche:

- La relative carence en connaissances dans ce domaine impose avant tout une attitude basée sur le principe de précaution.
- La période (1^{er}, 2^e ou 3^e trimestre) pendant laquelle le fœtus sera exposé au traitement envisagé est un élément prépondérant dans la réflexion.
- Le traitement de choix est celui qui, parmi les alternatives efficaces, présente le meilleur profil de sécurité pendant la grossesse selon les observations humaines disponibles.
- Le rapport bénéfice/risque pour la patiente et le fœtus peut s'inverser pendant la grossesse.
- Toute exposition médicamenteuse problématique pendant la grossesse doit faire l'objet d'une annonce à l'un des centres suisses de pharmacovigilance. Ces données de tératovigilance sont indispensables pour alimenter les connaissances dans ce domaine.
- Afin d'illustrer ces principes généraux, un exemple typique de prescription chez la femme enceinte a été choisi, mettant l'accent sur un problème de tératovigilance récemment identifié: les risques liés à certains antidépresseurs durant la grossesse.

Summary

Prescribing for the pregnant woman. Example of antidepressant treatment

- *Should a drug be given to a pregnant woman? The answer to this question follows from an estimate of the optimal compromise between the indication to treat and the degree of risk for the foetus and the mother in relation to the drug intake. However, some principles may prove of assistance in this prescription process.*
- *Little is known regarding the use of drugs in pregnancy, and a cautious attitude is warranted.*
- *The exposure period (1st, 2nd, 3rd trimester) is a major factor to be considered.*
- *When a choice exists between several effective treatments, the drug best documented for safety in pregnancy should be opted for.*
- *The benefit/risk ratio for the woman and the foetus may change during pregnancy and should therefore be reevaluated regularly.*
- *Problematic pregnancy issues (drug considered as a high risk for pregnancy, unexpected or abnormal outcome) should be reported to a Swiss pharmacovigilance centre, as these data are a valuable contribution to improving general knowledge in the field.*
- *To illustrate these principles, the example of depressive disease management has been chosen to clarify a current problem in teratovigilance: hazards associated with some antidepressant drugs in pregnancy.*

Introduction

Comment prescrire à une femme enceinte? Quels médicaments administrer avec le maximum de sécurité? Quelles doses choisir? Ces questions soulignent la complexité de la prescription chez la femme enceinte. Il y a presque autant de réponses que de situations incitant le praticien à s'interroger. Ces réponses sont en effet le fruit d'un compromis découlant d'une part de l'indication au traitement, et d'autre part de l'importance du risque que celui-ci fait courir au fœtus en plus de la mère. Or, lorsqu'il s'agit d'évaluer le risque imputable au traitement, le praticien se retrouve bien souvent dépourvu des informations nécessaires. En effet, à l'heure actuelle, la sécurité du médicament chez la femme enceinte reste un domaine trop peu évalué. Les données sont rares et compte tenu de l'étroitesse du marché, du risque en terme d'image et des responsabilités encourues, rien n'incite les fabricants à entreprendre des études de sécurité reproductive. Cet article esquisse les questions élémentaires qui se posent quand une prescription doit être faite à une femme enceinte, en parcourant une situation clinique relativement fréquente.

Vignette clinique: description

Une patiente (37 ans; II geste; I pare) souffrant d'un épisode dépressif de gravité moyenne se découvre enceinte malgré le port d'un dispositif intra-utérin. La grossesse est actuellement de 5 semaines d'aménorrhée. Cette patiente a fait par le passé deux épisodes dépressifs dont l'un, en postpartum, qui avait nécessité un séjour en clinique psychiatrique. Elle reçoit depuis 4 mois du Deroxat® (paroxétine 20 mg/j) avec un effet favorable. Un premier épisode avait été traité par Fluctine® (fluoxétine 40 mg/j) avec succès. Elle exprime le désir de poursuivre sa grossesse.

Evaluation de l'indication

La relative carence en connaissances impose une attitude basée sur le principe de précaution, ce qui implique que le praticien débute sa démar-

che de prescription en appréciant si la patiente peut se passer d'un traitement médicamenteux. Il n'est pas rare que des antidépresseurs soient l'objet d'une prescription «de confort», dont la nécessité serait discutable même en dehors d'une grossesse. A l'inverse, dans de nombreuses indications, la prescription se justifie, même chez la femme enceinte. De nombreuses pathologies ont un effet plus délétère pour le fœtus que leur traitement (par ex. épilepsie, asthme, cancer, SIDA, etc.). Un épisode dépressif majeur mal soigné peut engendrer un passage à l'acte, une négligence d'hygiène et de santé, un abus de substance, et des difficultés d'attachement envers l'enfant à naître.

Vignette clinique: indication?

Cette patiente a fait par le passé deux épisodes dépressifs dont l'un profond durant la période du postpartum. Elle souffre actuellement d'un épisode dépressif de gravité moyenne traité depuis quatre mois. Sans entrer dans des considérations psychiatriques poussées, on peut concevoir que l'indication au traitement médicamenteux dans cette situation est *confirmée*. Ce traitement doit être associé à des mesures de psychothérapie qui ont l'avantage de ne pas être toxiques pour l'enfant à naître, de rationaliser le recours aux médicaments et d'instituer un cadre de prévention envers les conséquences physiques, affectives et sociales de la dépression.

Période d'exposition

La période (1^{er}, 2^e ou 3^e trimestre) pendant laquelle le fœtus sera exposé au traitement envisagé est un élément prépondérant dans la réflexion [1]. L'effet tératogène ou fœtotoxique qu'un médicament peut exercer est fonction du stade de développement de l'enfant à naître. Pendant les deux premières semaines gestationnelles prévaut la loi du «tout ou rien» (développement normal de la blastula conservant des possibilités de régénérescence complète, ou perte pure et simple du conceptus). Au-delà de cette période, une exposition à un médicament tératogène pendant l'organogenèse (1^{er} trimestre) peut aboutir à des anomalies morphologiques majeures. C'est le cas pour une minorité de médicaments de la pharmacopée qui sont des tératogènes avérés, caractérisés par une période de sensibilité maximale selon le type d'organe touché (anticancéreux, anticoagulants, rétinoïdes, tétracyclines, etc.). Les expositions aux 2^e et 3^e trimestres exposent avant tout à un risque de fœtotoxicité. Elles ne doivent pas être banalisées puisqu'elles ont été associées à des troubles fonctionnels, à des anomalies morphologiques ou à des perturbations de la croissance. Ces différences expliquent que l'attitude et les choix thérapeutiques pour-

ront être différents face à une même indication mais apparaissant à une période différente de la grossesse.

Vignette clinique: période d'exposition?

Cette patiente se trouve actuellement à cinq semaines d'aménorrhée (soit trois semaines gestationnelles). Pendant les deux premières semaines prévaut la loi du «tout ou rien». Les dommages qui peuvent être occasionnés à l'embryon pendant cette période sont soit totalement réparables, soit ils provoquent la mort de l'œuf. L'exposition n'ayant excédé que de peu cette période, elle n'a vraisemblablement pas encore pu exercer de conséquence malformative sur l'embryon.

Cette prise médicamenteuse pourrait devoir se prolonger durant les trois trimestres de la grossesse si le contexte clinique le justifie. Il faut par conséquent évaluer à la fois le potentiel malformatif éventuel du fait de l'exposition en période d'organogenèse (1^{er} trimestre), mais également des troubles fonctionnels liés à l'exposition en fin de grossesse (imprégnation médicamenteuse, intoxication par accumulation, syndrome de sevrage néonatal, trouble de l'adaptation à la vie néonatale) lors du choix du traitement et de sa posologie.

Choix du traitement et posologie

Le traitement de choix est celui qui, parmi les alternatives efficaces, présente le meilleur profil de sécurité pendant la grossesse. Une sélection adéquate permettra d'améliorer le rapport bénéfique/risque pour la patiente et le fœtus. Malheureusement, les connaissances sont souvent limitées. Généralement, seules les anciennes molécules offrent le recul nécessaire à l'évaluation de leur innocuité, alors que celles-ci ne font plus forcément partie des habitudes du prescripteur.

La dose prescrite devrait se limiter à la posologie minimale efficace compte tenu d'une vraisemblable relation entre la dose et le risque (décrite par exemple pour les anti-épileptiques). De plus, la posologie doit parfois être ajustée afin de tenir compte des modifications physiologiques liées à la grossesse. En effet, la modification du volume plasmatique et l'ajout d'un compartiment pharmacocinétique (liquide amniotique et fœtus) peuvent influencer le volume de distribution de certains médicaments, alors que l'augmentation de la filtration glomérulaire au cours de la grossesse (jusqu'à 50% en fin de grossesse) et les modifications du métabolisme hépatique peuvent influencer leur élimination [2].

Vignette clinique: choix du traitement et posologie?

Des données rendues publiques au cours des six derniers mois [3-5] (notamment par le fabricant [6]) ont mis en évidence un risque accru de malformations congénitales cardiaques (surtout des anomalies du septum interventriculaire) chez les nouveau-nés de mères ayant reçu de la paroxétine pendant les premiers mois de grossesse en comparaison à la prise maternelle d'autres antidépresseurs (respectivement 4% versus 2,5%; dont 1,5% versus 1% pour les malformations cardiaques en particulier).

Pour cette raison, les recommandations dictées par l'état des connaissances actuelles concernant la prescription de paroxétine chez la femme enceinte ou désireuse de le devenir sont les suivantes:

- La paroxétine ne devrait pas être nouvellement prescrite chez les femmes qui envisagent de devenir prochainement enceintes ou celles qui sont déjà enceintes.
- Chez les femmes enceintes recevant déjà la paroxétine, le médecin devrait envisager un changement de médicament si cela est possible. En tous les cas, il ne devrait continuer à prescrire la paroxétine que si cela est absolument nécessaire.
- Une interruption brutale d'un traitement antidépresseur doit être évitée pendant la grossesse à cause notamment des éventuels effets de sevrage qu'elle pourrait engendrer. A noter que cet effet a été rapporté plus marqué sous paroxétine [7].

Chez cette patiente, un changement de traitement devrait donc être envisagé. Le Deroxat® pourrait être remplacé par la fluoxétine. Cette molécule possède le double avantage d'une sécurité d'emploi mieux documentée au 1^{er} trimestre, et d'une efficacité démontrée par le passé chez cette patiente. Le traitement devrait être commencé à une posologie quotidienne de 20 mg, adaptée par la suite si nécessaire.

Poursuite du traitement

Le rapport bénéfice/risque pour la patiente et le fœtus peut évoluer pendant la grossesse. Il doit par conséquent être réévalué périodiquement en tenant compte de l'objectif thérapeutique ainsi que de l'âge gestationnel (périodes plus sensibles). Dans certains cas particuliers, des mesures préventives peuvent être indiquées. Par exemple, la prise d'acide folique (5 mg/j) [8] dès la période préconceptionnelle peut réduire le risque légèrement accru d'anomalies de fermeture du tube neural liées à la prise de toute substance possédant une activité anti-folique (cer-

tains antiépileptiques et antibiotiques). Certaines situations nécessitent parfois des investigations prénatales supplémentaires (échographie détaillée, ponction de villosité chorale, etc.), alors que d'autre peuvent même amener à discuter d'une éventuelle interruption de grossesse (par ex. exposition aux rétinoïdes). Ces mesures de prise en charge doivent être mises en place au moment approprié afin d'optimiser le rapport bénéfice/risque pour la patiente et le fœtus (tab. 1 ↩).

Tableau 1. Attitude de prescription chez la femme enceinte.

Confirmer l'indication au traitement
Analyser le rapport bénéfice/risque fœtal et maternel
Choisir le médicament le plus sûr dans sa classe
Adapter éventuellement la posologie, prescrire la plus petite dose efficace, pendant la période la plus courte
Suivre la réalisation de l'objectif thérapeutique et la tolérance
Penser aux indications à une prévention spécifique (par ex. acide folique ...)

Vignette clinique: poursuite du traitement?

L'indication au traitement et la tolérance doivent être réévaluées périodiquement chez cette patiente.

Tous les antidépresseurs peuvent occasionner un syndrome de sevrage néonatal (pleurs, désarroi, alimentation difficile, agitation, hypertonie, spasmes, convulsions occasionnelles), ou des intoxications par accumulation avec troubles de l'adaptation à la vie néonatale. Les résultats d'une étude publiée récemment suggèrent un lien entre la prise d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine durant la seconde moitié de la grossesse et le risque d'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né, une complication rare mais sérieuse [9].

Pour toutes ces raisons, il faut envisager de diminuer dans la mesure du possible la posologie au cours du 3^e trimestre, voire interrompre le traitement si l'état clinique le permet. Un effet favorable de l'imprégnation hormonale de grossesse sur les troubles de l'humeur a longtemps été évoqué, mais cet effet est actuellement l'objet de controverses. Un article récent montre que les femmes enceintes qui souffrent de troubles dépressifs majeurs et qui arrêtent leur traitement lors du diagnostic de la grossesse présentent un risque accru de 2,6 fois de récurrence par rapport à celles qui poursuivent leur traitement [10]. Ainsi, en cas de persistance de symptômes dépressifs durant le troisième trimestre, le maintien du traitement est justifié; cependant il doit s'accompagner d'un suivi clinique attentif du nouveau-né à l'accouchement.

Centre suisse de tératovigilance

Le Centre suisse de tératovigilance (STIS) à Lausanne informe et conseille depuis 1975 les professionnels de la santé sur les risques liés à l'exposition à des médicaments en cours de grossesse. Il utilise les données épidémiologiques existantes, les notions d'embryologie et les connaissances «mécanistiques», toxicologiques et pharmacocinétiques des médicaments pour évaluer les situations soumises. En plus de fonctionner comme centre d'information, il recueille de manière prospective les cas d'expositions qui lui sont confiés et leur évolution (catamnèse postnatale). Cette récolte de données contribue à la sécurité d'emploi du médicament en Suisse, dans la mesure où il permet d'améliorer les connaissances liées à l'utilisation des agents thérapeutiques au cours de la grossesse. Ces données sont partagées (de façon anonyme) avec le centre suisse de pharmacovigilance (Swissmedic) ainsi qu'avec les autres centres membres du réseau européen de tératovigilance, ENTIS, autorisant ainsi des recherches sur des collectifs élevés d'exposition (tab. 2 ↩).

Vignette clinique: vigilance

Si le praticien fait appel au Centre suisse de tératovigilance, il recevra un questionnaire de suivi qui lui permettra de relater l'issue clinique de la grossesse exposée. Il participe ainsi à l'amélioration des connaissances sur la sécurité d'emploi des médicaments pendant la grossesse.

De manière générale, tout problème observé suite à une exposition médicamenteuse pendant la grossesse devrait faire l'objet d'une annonce à l'un des centres suisses de pharmacovigilance.

Tableau 2. Coordonnées du Centre suisse de tératovigilance.

Swiss Teratogen Information Service (STIS)
Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques
Hôpital de Beaumont 6^e étage
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
Tél. 021 314 42 67
stis@chuv.ch
www.swisstis.ch



Références

- 1 Buclin T. Medikamente, Schwangerschaft und Stillen. In: Buclin T, Desmeules J, Fattinger K, Krähenbühl S, Kupferschmid H. Grundlagen der Arzneimitteltherapie. Schweizerische Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie. 16. Auflage. Basel: Documed AG; 2005. p.253-62.
- 2 Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. Clin Pharmacokinet. 2005; 44:989-1008.
- 3 Williams M, Wooltorton E. Paroxetine (Paxil) and congenital malformations. CMAJ. 2005; 173:1320-1.
- 4 Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, Arnon J, Di Gianantonio H, Clementi M, et al. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study [abstract]. Reprod Toxicol. 2005; 20:459.
- 5 Källen B, Otterblad Olsson P. Antidepressant drugs during pregnancy and infant congenital heart defect [letter]. Submitted for publication.
- 6 Epidemiology Study: Preliminary report on Bupropion in pregnancy and the occurrence of cardiovascular and major congenital malformation. GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 2005.
- 7 Michelson D, Fava M, Amsterdam J, Apter J, Londborg P, Tamura R, et al. Interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment: double-blind, placebo-controlled trial. Br J Psychiatry. 2000; 176:363-8.
- 8 Wilson RD, Davies G, Desilets V, Reid GJ, Summers A, Wyatt P, et al. The use of folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. JOGC. 2003; 25:959-73.
- 9 Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn [see comment]. N Engl J Med. 2006;354: 579-87.
- 10 Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, Nonacs R, Newport DJ, Viguera AC, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. JAMA. 2006; 295:499-507.

Correspondance:
Dr Alice Panchaud, PhD
Swiss Teratogen
Information Service
Division de Pharmacologie
et Toxicologie cliniques
Hôpital Beaumont 6^e étage
Centre Hospitalier
Universitaire Vaudois
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
alice.panchaud@chuv.ch