

# Médicaments et grossesse : un défi sur le plan scientifique et émotionnel

Marc Lemiengre, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Évaluer les effets des médicaments sur la croissance et le développement du fœtus au cours de la grossesse demeure un défi. Les naissances avant terme et les fausses-couches sont des critères de jugement évidents. Par contre, les malformations congénitales et les troubles du développement sont plus difficilement accessibles à la recherche en raison de la diversité de leurs présentations et de la durée de la période de suivi, parfois très longue.

Dans les pays développés, on estime entre 44,2 et 93% l'utilisation des médicaments, des vitamines et des minéraux pendant la grossesse<sup>1</sup>. Et pourtant, on ne dispose que de peu d'informations sur le risque pour le fœtus. Parmi les 172 médicaments approuvés par la FDA au cours de la grossesse, entre 2000 et 2010, l'effet tératogène était « indéterminé » pour 97,7% d'entre eux, et aucun risque n'était connu pour 73,3%<sup>2</sup>. Ces chiffres n'ont rien d'étonnant puisque les femmes enceintes et celles qui pourraient l'être ne sont, pour des raisons éthiques, jamais incluses dans les études contrôlées. Les études effectuées chez l'animal peuvent permettre de détecter certains risques, sans que l'absence d'anomalies chez les animaux de laboratoire ne soit pour autant une garantie de la sécurité d'emploi chez l'être humain. La majorité des informations proviennent d'ailleurs de femmes qui ont utilisé certains médicaments, que ce soit volontairement ou par accident. La période à risque est principalement la conception parce que la femme ignore encore si elle est enceinte. Pendant la grossesse, la femme doit parfois, en raison d'une maladie, prendre des médicaments qui peuvent représenter une menace pour la santé du fœtus.

Il semble évident d'expliquer, par la prise éventuelle d'un médicament, l'observation fortuite d'une fausse-couche, d'une naissance prématurée ou d'une malformation congénitale. On ne peut cependant parler de preuve épidémiologique clinique que si l'observation se rencontre plus fréquemment parmi les femmes qui ont pris le médicament que parmi celles qui ne l'ont pas pris. Les études de cohorte prospectives sont probablement impossibles dans ce contexte ; on doit donc se contenter d'études de cohorte rétrospectives, ce qui complique encore davantage l'obtention de résultats robustes.

Une étude de cohorte, menée au Danemark, a étudié le rapport entre la prise d'antiépileptiques durant la grossesse et le risque de fausse-couche ou de naissance prématurée<sup>3</sup>. Cette question de recherche n'est pas sans importance car l'AFMPS (Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé) avertit amplement que la carbamazépine, l'acide valproïque et le clonazépam (les produits qui ont été le plus fréquemment utilisés dans cette étude) ont des effets indésirables lorsqu'ils sont utilisés pendant la grossesse. En utilisant le numéro du Registre National danois, un lien a été établi entre différentes bases de données qui rassemblent des données sur les avortements spontanés et provoqués, sur les naissances prématurées et sur la prise de médicaments par la mère pendant la grossesse. Ils ont ainsi collecté les données de 4 700 grossesses. Chez les femmes enceintes sous antiépileptiques pour une épilepsie, aucun constat de risque accru de fausse-couche n'a été montré. Le nombre de naissances avant terme, quant à lui, était trop faible pour permettre de se prononcer à ce sujet. Mais, à dose élevée, les traitements (carbamazépine, acide valproïque et clonazépam) ont entraîné une augmentation du risque d'avortement spontané. Curieusement toutefois, si une augmentation statistiquement significative du risque

d'avortement spontané a été constatée sous antiépileptiques, même après ajustement pour des facteurs confondants (RR ajusté de 1,13 avec IC à 95% de 1,04 à 1,24), ce résultat n'était pas corrélé au fait que les femmes soient diagnostiquées épileptiques (RR ajusté de 0,98 avec IC à 95% de 0,87 à 1,09) alors qu'il était franchement positif si les femmes n'étaient pas diagnostiquées épileptiques (RR ajusté de 1,30 avec IC à 95% de 1,14 à 1,49). Ces résultats trouvent une explication dans le point faible de toute étude de cohorte, à savoir que l'on ne connaît pas tous les facteurs de confusion qui, de manière sous-jacente, contribuent à la différence. Les femmes qui prennent des antiépileptiques vivaient plus fréquemment seules, avaient de faibles revenus et une formation moins poussée. Les avortements provoqués étaient proportionnellement plus nombreux chez les femmes qui avaient des antécédents psychiatriques, avaient une consommation abusive de substances, prenaient plus de neuroleptiques ou étaient sous antidépresseurs. L'étude n'a apporté aucune donnée sur les malformations congénitales et les troubles du développement chez les enfants qui sont nés, alors que les notices officielles les mentionnent comme un risque potentiel. L'incidence limitée de ces pathologies pourrait sans doute expliquer ces résultats.

Cette recherche, menée au Danemark, illustre la méthode à laquelle on peut recourir pour connaître les données concernant les effets indésirables de médicaments sur le déroulement d'une grossesse. Les informations nationales enregistrées disponibles sur toutes les naissances, sur les naissances prématurées et sur les avortements planifiés et spontanés ont systématiquement été reliées aux bases de données qui contiennent des données se rapportant à la santé, au contexte social et à l'utilisation des médicaments chez les femmes enceintes. Il a ainsi été possible de comparer les données des femmes sous médicaments de celles qui n'en prenaient pas. Si l'on parvenait à neutraliser les influences des facteurs de confusion importants, on pourrait se prononcer avec plus de force sur les risques que comportent certains médicaments au cours de la grossesse. Mais les bases de données utilisées pour évaluer le risque tératogène n'ont pas été conçues pour ce type de recherche. La collecte des données et leur interprétation n'en sont pas facilitées. Cependant, c'est la seule façon de rassembler des données basées sur des faits observables. Actuellement, pour déconseiller l'utilisation de médicaments pendant la grossesse, on utilise principalement une déclaration physiopathologique ou des observations effectuées chez l'animal au cours de la recherche.

## Conclusion

Évaluer les effets des médicaments sur la croissance et le développement du fœtus au cours de la grossesse demeure un défi et le développement d'une pharmacovigilance sérieuse et rigoureuse, de préférence dans un contexte européen, est une priorité. Pour pouvoir évaluer le risque réel, il vaudrait mieux comparer les observations fortuites de malformations et le nombre de grossesses au cours desquelles l'utilisation du médicament s'est avérée sans danger.

Deux sites dignes de confiance où le clinicien peut se rendre pour rassembler des informations sur l'utilisation des médicaments et la grossesse : <http://www.motherisk.org/women/drugs.jsp>  
[https://pharm.kuleuven.be/apps/cybele/CybeleN/introN/introzw\\_n.htm](https://pharm.kuleuven.be/apps/cybele/CybeleN/introN/introzw_n.htm)

Références: voir site web