



Précautions
d'emploi des
médicaments chez
la femme en âge
de procréer ou au
cours de la
grossesse P.2

Précautions
d'emploi des
médicaments chez
l'homme ayant un
désir de procréer P.2

Qu'est-ce qu'un
Programme de
Prévention de la
Grossesse
(PPG) ? P.2

Actualités sur la
sécurité des
médicaments au
cours de la
grossesse P.3

Sels de
gadolinium
chez la femme
enceinte P.5

Abonnez-vous à notre bulletin sur
<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/bulletin-dinformation>

 S'ABONNER

Editorial

Pr Marie-Laure Laroche

Nous vous proposons un numéro exclusivement consacré à l'usage des médicaments chez les femmes en âge de procréer ou enceintes et chez les hommes souhaitant concevoir. En effet, la prise de médicament dans le cadre d'une grossesse est toujours l'objet d'une réflexion médicale délicate en raison des conséquences potentielles pour le bébé à venir.

De nombreuses questions se posent pour les professionnels de santé : Quels sont les risques pour la mère et le futur enfant ? Faut-il interrompre ou poursuivre la grossesse ? Continuer ou arrêter le médicament ? Quels médicaments choisir ? Quels médicaments éviter ? Quelle surveillance fœtale et néonatale ?

La meilleure attitude est la prévention en évitant de donner des médicaments tératogènes et fœtotoxiques chez une femme en âge de procréer car une grossesse peut débuter à tout moment. Ce numéro fait le point sur les dernières actualités de pharmacovigilance.

Pour certains médicaments tératogènes, il existe un Programme de Prévention de la Grossesse (PPG) qu'il convient de connaître et de respecter. Si un traitement est pris pendant la grossesse, il faut tenir compte de la période d'exposition, de la posologie et des données disponibles sur le médicament.

Contactez alors le Centre de Pharmacovigilance qui vous donnera une réponse personnalisée avec des données actualisées.

Enfin, n'hésitez pas à signaler une grossesse exposée à un médicament et son issue, car les informations recueillies (avec ou sans problème) permettront de répondre à l'avenir avec encore plus de précisions sur les risques d'un médicament pendant la grossesse.

L'énigme du mois

Une patiente de 31 ans est traitée depuis 3 ans pour une hypertension artérielle stabilisée par Valsartan 80 mg 1cp/j. Elle découvre sa grossesse à un terme d'un mois et demi, soit 8 semaines d'aménorrhée, après avoir vu son médecin traitant qui lui a fait une ordonnance de Valsartan 80 mg pour 3 mois.

Quelle est la conduite à tenir :

- par le prescripteur, informé de l'état de la patiente après la prescription?
- par le pharmacien, averti par la patiente du début de la grossesse et du terme ?



Dr Anne Coubret et Dr Monique Amaniou

Précautions d'emploi des médicaments chez la femme en âge de procréer ou au cours de la grossesse

Dr Anne Coubret et Dr Monique Amaniou

Les médicaments tératogènes augmentent le risque malformatif au cours de la période d'embryogenèse, comme par exemple, la thalidomide, l'isotrétinoïne, le mycophénolate, qui entraînent un risque malformatif majeur (25-30 %) ou le valproate et ses dérivés, pour lesquels le risque malformatif est moindre.

Les médicaments fœtotoxiques, pris pendant la période fœtale (de la 11^{ème} semaine à la naissance), peuvent entraîner un défaut de maturation ou une anomalie fonctionnelle de certains organes du fœtus. C'est le cas des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (sartans ou ARA II), ainsi que des médicaments pour lesquels un risque de troubles neuro-développementaux chez l'enfant exposé *in utero* est confirmé (valproate et dérivés).

Les médicaments tératogènes majeurs et les médicaments fœtotoxiques sont contre-indiqués en cas de grossesse ou en l'absence de contraception efficace. Certains bénéficient en plus de mesures de minimisation du risque sous forme d'un Programme de Prévention de la Grossesse.

Précautions d'emploi des médicaments chez l'homme ayant un désir de procréer

Dr Anne Coubret et Dr Monique Amaniou

Bien que le retentissement de l'exposition paternelle aux médicaments soit encore mal évalué, le risque mutagène, clastogène et tératogène de certaines molécules ne peut être exclu. (cf. [Bulletin d'information n°100 de septembre 2015 « médicaments chez un homme ayant un désir de paternité »](#)). C'est pourquoi des mesures de prévention de la grossesse et au cours de la grossesse sont aussi recommandées pour les futurs pères traités par certains médicaments (anticancéreux, finastéride, etc.) :

- ✓ il ne faut pas concevoir pendant la durée du traitement et pendant au moins 1 cycle de spermatogenèse après l'arrêt du traitement
- ✓ si la partenaire est enceinte, en raison du passage possible du médicament dans le sperme il est recommandé le port de préservatif

Qu'est-ce qu'un Programme de Prévention de la Grossesse (PPG) ?

Pr Marie-Laure Laroche

Un « programme de prévention de la grossesse » (PPG) peut être intégré à l'actuel Plan de Gestion des Risques (PGR) d'un médicament qui présente un risque important au cours de la grossesse, par son caractère tératogène et/ou fœtotoxique. Dans ces conditions, le médicament est contre-indiqué chez les femmes mais aussi parfois chez les hommes en âge de procréer, et des mesures de minimisation du risque doivent être appliquées. Il s'agit d'un ensemble de documents et de mesures visant à prévenir le risque de survenue d'une grossesse : brochure d'information sur la contraception, carnet patient, formulaire d'accord de soins et de contraception pour les patient(e)s, formulaire de déclaration grossesse, brochures destinées aux médecins et aux pharmaciens. Ce PPG est élaboré en concertation avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et est mis en place par le laboratoire pharmaceutique auprès des professionnels de santé, qui font le relais auprès des femmes et des hommes en âge de procréation.

Actualités sur la sécurité des médicaments au cours de la grossesse

Dr Anne Coubret et Dr Monique Amaniou

❖ Isotrétinoïne (13/05/2015)

Compte tenu du caractère tératogène de l'**isotrétinoïne**, un PPG est en place depuis 1997. Cependant le respect des conditions de prescription et de délivrance étant insuffisant, l'ANSM a décidé de restreindre la prescription initiale de l'**isotrétinoïne** orale aux dermatologues.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Restriction-de-la-prescription-initiale-de-l-isotretinoine-orale-aux-dermatologues-Point-d-Information>

❖ Valproate et ses dérivés (26/05/2015)

Les enfants exposés pendant la grossesse aux médicaments à base de **valproate** ou de ses dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) présentent un risque élevé de malformations congénitales ainsi qu'un risque accru de troubles graves du développement. Compte tenu de ces risques, de **nouvelles conditions de prescription et de délivrance pour les spécialités à base de valproate (et de ses dérivés) s'appliquent aux filles, aux adolescentes, aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes** :

- ✓ Ces médicaments ne doivent pas être prescrits chez ces patientes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses,
- ✓ La prescription initiale annuelle est désormais réservée aux neurologues, psychiatres et pédiatres et doit faire l'objet d'un accord de soins entre ce médecin spécialiste et la patiente et/ou son représentant légal. Le renouvellement de la prescription au cours de l'année reste possible par tout médecin,
- ✓ La délivrance nécessite la présentation de l'accord de soins au pharmacien, à chaque ordonnance.
- ✓ Un guide d'information à l'attention des prescripteurs, une brochure d'information pour les patientes et un formulaire d'accord de soin prévus par ce nouveau cadre sont disponibles.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Renforcement-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-des-specialites-a-base-de-Valproate-et-derives-Depakine-R-Depakote-R-Depamide-R-Micropakine-R-et-generiques-du-fait-des-risques-lies-a-leur-utilisation-pendant-la-grossesse-Point-d-information>

❖ Mycophénolate (25/06/2015)

25/06/2015 : En cas d'exposition au **mycophénolate** (Cellcept® et génériques et Myfortic®) pendant la grossesse, le risque d'avortements spontanés est estimé à 45-49 % et de malformations à 23-27 % des naissances vivantes. De nouvelles mesures de prévention de la grossesse pour les femmes et les hommes et un rappel aux professionnels de santé de se conformer strictement aux indications de l'AMM sont publiées.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mycophenolate-Cellcept-R-et-generiques-et-Myfortic-R-risque-d-avortements-spontanes-et-de-malformations-en-cas-d-exposition-pendant-la-grossesse-Point-d-Information>

25/11/2015 : Compte tenu du caractère tératogène du **mycophénolate** (Cellcept® et génériques et Myfortic®), de nouvelles contre-indications et mesures de prévention de la grossesse sont éditées.

Ces médicaments ne doivent pas être utilisés :

- ✓ pendant la grossesse sauf s'il n'y a pas d'alternative thérapeutique pour prévenir un rejet de greffe,
- ✓ chez la femme en âge de procréer qui n'utilise pas de méthode contraceptive hautement efficace,
- ✓ chez la femme en âge de procréer qui n'a pas de test de grossesse négatif à l'initiation du traitement.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mycophenolate-Cellcept-R-et-generiques-et-Myfortic-R-nouvelles-contre-indications-et-mesures-de-prevention-de-la-grossesse-en-raison-du-risque-important-de-teratogenicite-Point-d-Information>

05/04/2016 : Compte tenu des risques du **mycophénolate mofétil** (CellCept® et génériques) et du **mycophénolate sodique** (Myfortic®) pendant la grossesse, un matériel éducationnel et des modifications sur les conditions de prescription et de délivrance (guide professionnels de santé, formulaire accord de soins, guide patients) sont édités.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Mycophenolate-mofetil-CellCept-R-et-generiques-et-mycophenolate-sodique-Myfortic-R-risque-important-de-teratogenicite-Diffusion-d-un-materiel-educationnel-et-modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

❖ Antidépresseurs (ISRS, IRSN) (26/05/2016)

Des études épidémiologiques sur le risque de troubles neuro-développementaux chez l'enfant exposé *in utero* à certains antidépresseurs (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS], inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]) sont publiées dans la littérature scientifique. Si toutes ne montrent pas de lien, certaines études font cependant apparaître un risque qui doit être pris en compte. Aussi ces résultats conduisent l'ANSM à informer les prescripteurs de la nécessité de faire preuve de précaution dans l'utilisation de ces médicaments chez la femme enceinte. L'Agence maintient, par ailleurs, une surveillance renforcée sur les risques liés à l'exposition à ces médicaments antidépresseurs pendant la grossesse.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Risque-de-troubles-neuro-developpementaux-chez-les-enfants-exposes-in-utero-a-certains-antidepresseurs-Point-d-information>

❖ Topiramate (06/10/2016)

Le **topiramate** (Epitomax® et génériques) expose à des risques malformatifs chez les enfants exposés *in utero*. Il est rappelé la contre-indication du topiramate dans le traitement de fond de la migraine chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive hautement efficace et chez la femme enceinte.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Topiramate-Epitomax-et-ses-generiques-mise-en-garde-sur-l-utilisation-hors-AMM-dans-les-troubles-de-l-humeur-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Sels de gadolinium chez la femme enceinte

Dr Hélène Géniaux

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est un examen qui n'utilise pas de radiations ionisantes mais des champs magnétiques. Certains examens nécessitent l'utilisation d'un produit de contraste à base de gadolinium.

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène pour l'acide gadotérique (Dotarem®), l'acide gadopentétique (Magnevist®), le gadodiamide (Omniscan®) et le gadotéridol (Prohance®) alors que des malformations ont été observées avec le gadobutrol (Gadovist®) et le gadobénate de diméglumine (Multihance®).

Les données cliniques étaient jusqu'à aujourd'hui limitées (1). Les résultats d'une très récente étude rétrospective, à partir de données de grossesse recueillies entre 2003 et 2015 au Canada et publiés en septembre 2016 dans le JAMA, apportent de nouvelles données. En effet, si les résultats de cette étude sont rassurants sur les effets de l'IRM en elle-même au cours du premier trimestre, ceux concernant l'exposition aux sels de gadolinium quelle que soit la période d'exposition, le sont moins (2).

L'analyse a concerné 5654 grossesses avec réalisation d'une IRM dont 1737 au cours du premier trimestre et 397 grossesses exposées aux sels de gadolinium quelle que soit la période d'exposition. L'étude met en évidence que la réalisation durant la grossesse d'une IRM avec le produit de contraste gadoliné est associée à une augmentation du risque de décès *in utero* ou à la naissance (RR : 3,70 ; IC95% [1,55 - 8,85]) et de pathologies rhumatologiques, inflammatoires ou cutanées chez les enfants suivis jusqu'à 4 ans (RR : 1,36 ; IC 95 % 1,09 - 1,69)]. L'analyse en sous-groupe pour des expositions aux sels de gadolinium entre la 5^e et la 10^e semaine de grossesse met en évidence un risque de troubles visuels (RR : 2,28 ; IC95% [1,09 - 4,77]). Les auteurs n'ont en revanche, pas observé d'augmentation du risque de fibrose systémique néphrogénique chez les enfants exposés comme avaient pu le suggérer certaines études, du fait de la persistance théorique de gadolinium libre (3-4).

Jusqu'alors, en l'absence de données cliniques robustes, il était recommandé de n'utiliser le gadolinium et ses sels pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue. Ces données récentes renforcent cette précaution chez une femme enceinte ou susceptible de l'être.

Références

1. De Santis M, et al. Gadolinium periconceptional exposure: pregnancy and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007 ; 86 :99-101
2. Ray J et al. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. *JAMA.* 2016 ; 316 : 952-61
3. Sundgren P et al. Is administration of gadolinium-based contrast media to pregnant women and small children justified? *J Magn Reson Imaging.* 2011 ; 34 :750-757
4. Novak Z et al. Gadolinium-DTPA transplacental transfer and distribution in fetal tissue in rabbits. *Invest Radiol.* 1993 ; 28 : 828-830

RÉPONSE A

QUESTION :

Un enfant de 2 ans est traité pour épilepsie partielle centrale gauche depuis juin 2015 par SABRIL (vagabatine) 250 mg matin et soir et TEGRETOL (carbamazépine) 5 ml le matin et 7,5 mL le soir. Après la réapparition des crises entre avril et mai 2016 à la suite d'une diminution de la posologie du SABRIL pour des troubles de l'endormissement, la posologie de TEGRETOL est augmentée à 8 mL le matin et 10 mL le soir. Une somnolence de l'enfant est constatée lors des premières administrations d'un nouveau flacon de TEGRETOL. Cet effet réapparaît sur les premières prises de chaque nouveau flacon.

Quelles explications peuvent être avancées ?

Dr Claire Filloux et Dr Muriel Grau

REPONSE :

Le TEGRETOL (carbamazépine) est administré chez les enfants de moins de 6 ans sous forme de suspension buvable. Le conditionnement extérieur et la notice précisent : « *Secouer le flacon pendant au moins 10 secondes avant de prélever la dose à administrer* ».

Les parents du jeune patient, par manque d'information et peut-être défaut de lecture de l'emballage extérieur, ne remettaient pas en suspension le médicament avant l'administration. La répartition en principe actif n'était donc pas homogène dans l'ensemble du flacon, qui présentait alors une concentration plus importante dans le surnageant (phase supérieure) permettant ainsi d'expliquer la somnolence de l'enfant. L'effet a disparu dès que les bonnes pratiques de préparation avant administration ont été réalisées.

D'une façon générale, toutes les suspensions doivent être soigneusement mélangées avant emploi. Cette manipulation peut être longue (10 secondes dans le cas du TEGRETOL, jusqu'à 80 mouvements avec le BYDUREON (exenatide) antidiabétique injectable hebdomadaire). Pour les formes pédiatriques d'antibiotiques, la remise en suspension est nécessaire lors de la reconstitution et avant chaque utilisation.

La même opération doit être réalisée avec les médicaments liquides à base d'ibuprofène afin de masquer le goût piquant de la molécule et d'éviter une concentration trop élevée en ibuprofène dans le haut du flacon.

Cette précaution avant emploi ne se limite pas aux suspensions buvables ; elle s'applique à toutes les voies d'administration : nasale (ex : NASACORT), ophtalmique (ex : FLUCON collyre), inhalée (ex : VENTOLINE, SERETIDE), injectable (ex : DIPROSTENE), etc.

Déclarez-nous vos effets indésirables sur
www.pharmacovigilance-limoges.fr



Centre régional de
PHARMACOVIGILANCE
de Limoges

Le Centre de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments a pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

Les professionnels de santé doivent déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011).

CONTACT

CRPV de Limoges - Hôpital Dupuytren - CHU -
Centre de Biologie et de Recherche en Santé
2, avenue Martin Luther King 87042 Limoges
Cedex

Tél. : 05 55 05 67 43

Fax : 05 55 05 62 98

Courriel :

pharmacovigilance@chu-limoges.fr

NOTRE SITE INTERNET : www.pharmacovigilance-limoges.fr