

MÉDICAMENTS
TÉRATOGENES OU
FŒTOTOXIQUES UTILISÉS
PENDANT LA GROSSESSE EN
BELGIQUE

8 femmes enceintes sur 10 prennent au moins un médicament pendant la grossesse



Une publication des **Mutualités Libres**

Route de Lennik 788A - 1070 Bruxelles

T. : 02 778 92 11

commu@mloz.be

En collaboration avec **Prof. Jean-Michel Dogné** (University of Namur - Head of the Department of Pharmacy)

—

Rédaction > Güngör Karakaya

Lay-out > Vera De Geest

www.mloz.be

(©) Mutualités Libres / Bruxelles, octobre 2018
(Numéro d'entreprise 411 766 483)

MÉDICAMENTS TÉRATOGENES OU FŒTOTOXIQUES UTILISÉS PENDANT LA GROSSESSE EN BELGIQUE

8 femmes enceintes sur 10 prennent au moins un médicament pendant la grossesse

La femme enceinte est susceptible d'être exposée à des médicaments en raison de symptômes liés à la grossesse ou dans le cadre de traitement de pathologies aiguës, chroniques ou en automédication. Il est évidemment indispensable que la mère puisse être en bonne santé durant la grossesse sachant que certaines maladies peuvent être dangereuses pour la mère et/ou le bébé si elles ne sont pas traitées pendant la grossesse.

Or, la plupart des médicaments pris par la femme enceinte sont aussi absorbés par le bébé. Des médicaments sans danger chez un adulte peuvent entraîner des malformations ou d'autres problèmes chez le bébé pouvant être diagnostiqués *in utero* ou des mois, voire des années, plus tard.

Dans les années '50 à '70, le cas du Softenon avait ébranlé les certitudes en provoquant de graves malformations chez plus de 10.000 enfants dans le monde. Mais aujourd'hui, combien de femmes prennent-elles encore des médicaments potentiellement dangereux pendant leur grossesse ? Pour le savoir, les Mutualités Libres ont analysé les données administratives des médicaments remboursés chez 63.736 femmes enceintes entre le début de l'année 2013 et la fin 2016.

MÉDICAMENTS TÉRATOGENES OU FŒTOTOXIQUES UTILISÉS PENDANT LA GROSSESSE EN BELGIQUE

8 femmes enceintes sur 10 prennent au moins un
médicament pendant la grossesse

Contenu

01	Introduction	6
02	Méthodologie.....	8
03	Résultats	13
04	Conclusion	22
05	Discussion et recommandations	24
06	Références.....	29

La littérature nous renseigne que dans les pays économiquement développés plus de 80% des femmes sont exposées à au moins un médicament pendant leur grossesse (Lacroix et al., 2000, Lacroix et al., 2009, Hurault-Delarue et al., 2011, Daw et al., 2011, Lecarpentier, 2013, Ventura et al., 2018). Selon les études, le nombre moyen de médicaments différents prescrits et délivrés pendant la grossesse peut varier entre 3 et 13 médicaments (Lacroix et al., 2000, Hurault-Delarue et al., 2011, Ventura et al., 2018). Une étude récente (Ventura et al., 2018), portant sur 153.079 femmes enceintes ayant accouché entre les années 2008 et 2012 dans une région centrale d'Italie (Latium), rapporte que 80,6% de celles-ci se sont vues prescrire et délivrer au moins un médicament (hors vitamines et minéraux) durant leur grossesse, avec un nombre moyen de 4,6 médicaments par grossesse. En augmentant le risque de maladies chroniques (comme l'obésité, le diabète et l'hypertension) ou de comorbidités, le recul continu de l'âge moyen des femmes à la naissance du premier enfant (26,4 ans en 1990 et 28,8 ans en 2016 selon les statistiques d'Eurostat) accroît le risque d'exposition à des médicaments pendant leur grossesse.

Or, la plupart des médicaments pris par la femme enceinte sont aussi absorbés par le bébé. Des médicaments sans danger chez un adulte peuvent entraîner des malformations ou d'autres problèmes chez le bébé pouvant être diagnostiqués in utero ou des mois, voire des années, plus tard. Les médicaments sont classés parmi ceux à effets tératogènes lorsqu'ils augmentent le risque de malformations du fœtus ou fœtotoxiques lorsqu'ils peuvent affecter le développement ou la santé de l'enfant à naître.

Depuis les drames de la thalidomide¹ et du diéthylstilbestrol² (deux produits très tératogènes), l'exposition d'une grossesse à des médicaments suscite de vives inquiétudes partagées par le grand public et les professionnels de la santé.

Pour certains médicaments, il a été clairement prouvé qu'ils peuvent être tératogènes ou fœtotoxiques, mais pour la plupart des médicaments il n'est pas toujours clair de déterminer le risque qu'ils entraînent des anomalies avec leur utilisation pendant la grossesse.

A moins qu'ils ne soient vraiment nécessaires, il vaut donc mieux éviter les médicaments pendant la grossesse. Le prescripteur devra faire l'exercice d'évaluer

¹ Cette molécule, qui était alors commercialisée en Belgique sous le nom de marque Softenon®, fut prescrite aux femmes enceintes entre la fin des années 50 et le début des années 60 pour soulager les nausées. Ce produit a été interdit en Belgique en 1962 en raison des malformations provoquées chez les enfants qui ont été exposés *in utero*. Aujourd'hui, cette molécule est à nouveau commercialisée sous le nom de Thalidomide Celgene®, pour traiter certains cancers et dans des conditions très spécifiques mais en aucun cas il ne peut être prescrit à une femme enceinte.

² Ce médicament, connu aussi sous le nom de DES ou distilbène, fut prescrit aux femmes enceintes entre les années 50 et les années 70 pour prévenir les fausses couches, les risques de prématurité et traiter les hémorragies gravidiques. Ce produit a été interdit et retiré du marché belge en 1975 en raison des malformations provoquées chez les enfants qui ont été exposés *in utero*.

correctement le bénéfice attendu d'un traitement, au regard des risques connus ou potentiels pour la patiente et pour son bébé.

Compte tenu de l'impact possible sur la santé publique, il est important d'explorer davantage l'utilisation des médicaments potentiellement tératogènes ou fœtotoxiques chez les femmes enceintes en Belgique. L'objectif de cette étude est de faire le point sur les médicaments (ou molécules) qui peuvent être dangereux s'ils sont pris pendant la grossesse. Les analyses portent sur la prescription de médicaments remboursés et délivrés aux femmes enceintes ayant accouché en Belgique entre les années 2014 et 2016. Les grossesses interrompues ne sont pas incluses dans l'étude. Les données anonymisées proviennent des bases de données administratives de remboursement des Mutualités Libres qui contiennent les informations sur les prescriptions de médicaments remboursés par l'assurance maladie et délivrés aux femmes enceintes affiliées aux Mutualités Libres pendant toute la durée de leur grossesse.

Les médicaments à effets tératogènes ou fœtotoxiques sélectionnés dans cette étude sont identifiés à partir des informations provenant de deux sources d'information, à savoir le Teratologie Informatie Service Lareb (Pays-Bas) du réseau européen de tératovigilance (European Network of Teratology Information Services - ENTIS) et le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Ces centres de tératovigilance se basent sur une série de données et d'études pour conseiller les professionnels de la santé et leurs patientes sur les effets potentiels de l'utilisation des médicaments, ainsi que d'autres expositions, sur la grossesse, le fœtus et l'allaitement et mettent à disposition des informations sur leur site internet, aussi accessibles au public.

02

MÉTHODOLOGIE

Une étude transversale est réalisée sur base des données administratives anonymisées de remboursement disponibles des Mutualités Libres. Celles-ci contiennent, entre autres, des informations sur les prescriptions de médicaments remboursés par l'assurance maladie et délivrés aux femmes enceintes affiliées aux Mutualités Libres pendant toute la durée de leur grossesse.

L'étude porte sur la population des femmes ayant accouché entre le 1/1/2014 et le 31/12/2016. Les données de remboursement des Mutualités Libres permettent d'identifier la date d'accouchement à partir des codes de la nomenclature des prestations de santé relatifs à l'acte d'accouchement. La période de grossesse est quant à elle estimée en prenant les trois trimestres qui précèdent la date d'accouchement. Les caractéristiques sociodémographiques des femmes enceintes proviennent également des données administratives anonymisées des Mutualités Libres.

Les données relatives aux médicaments contiennent tous les médicaments faisant l'objet d'un remboursement (partiel ou total) par l'assurance maladie, prescrits et délivrés par une officine publique ou un hôpital. Les médicaments non remboursés par l'assurance maladie ne sont pas enregistrés (vitamines, minéraux, médicaments non remboursés tels que les anxiolytiques et les somnifères ou « de confort » délivrés sans prescription,...). Les données anonymisées des Mutualités Libres incluent le nom du principe actif (identifié à partir du code CNK (Code National(e) Kode) qui représente le numéro d'identification unique pour chaque conditionnement d'un médicament en Belgique)³, la date de délivrance du médicament et le prescripteur du médicament. A partir des codes CNK ou des codes ATC, les conditionnements peuvent être regroupés pour évaluer le nombre de délivrances et le nombre de jours de traitement pour chaque principe actif en se basant sur les DDD (Defined Daily Dose ou dose quotidienne recommandée établie par l'Organisation mondiale de la Santé pour un individu de 70 kg dans l'indication primaire du médicament). La date de délivrance du médicament permet de voir si le médicament est délivré pendant la grossesse et, si c'est le cas, à quel trimestre de celle-ci. Les médicaments délivrés le jour de l'accouchement n'ont pas été repris dans notre étude.

Les médicaments potentiellement tératogènes ou fœtotoxiques retenus sont identifiés à partir des informations provenant de deux sources d'information, à savoir le Teratologie Informatie Service Lareb (Pays-Bas) du réseau européen de tératovigilance (European Network of Teratology Information Services - ENTIS) et le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT).

³ Chaque code CNK ou conditionnement est lié à un code ATC de la classification anatomique, thérapeutique et chimique (Anatomical Therapeutic Chemical) développée par l'Organisation mondiale de la Santé afin de classer les médicaments par principe actif.

La recherche sur les effets potentiellement nocifs des médicaments pendant la grossesse est compliquée et, en général, peu de données sont disponibles. Prescrire un médicament à une femme enceinte comporte donc toujours une évaluation de risques. Afin de pouvoir estimer le risque, un système de classification est utilisé (par exemple, allant de «expérience suffisante: peut être utilisé» à «effet tératogène: ne pas utiliser»).

Nous limitons nos analyses aux médicaments tératogènes à proscrire pendant la grossesse ou certaines périodes de celle-ci (et si possible au-delà) et aux médicaments contre-indiqués pendant la vie fœtale. Les médicaments tératogènes utilisables en cours de grossesse en l'absence d'alternative thérapeutique plus sûre n'ont pas été analysés (carbamazépine, lithium,...).

Néanmoins, comme nous ne disposons pas de l'indication précise du médicament dans nos bases de données lorsque plusieurs indications sont possibles et que dans certaines indications des médicaments tératogènes sont à proscrire, nous les avons donc maintenus dans nos analyses. A ce titre, nous pouvons citer l'acide valproïque (Boon et al., 2012) qui est une molécule fortement tératogène (utilisable dans le traitement de l'épilepsie en l'absence d'alternative thérapeutique plus sûre et à proscrire pour le traitement de la migraine) ou le topiramate (utilisable dans le traitement de l'épilepsie en l'absence d'alternative thérapeutique plus sûre et à proscrire pour le traitement de la migraine).

Les médicaments analysés dans cette étude ont été sélectionnés en retenant⁴ :

- les médicaments indiqués par le CRAT comme « médicaments tératogènes à proscrire pendant au moins les deux premiers mois de grossesse, et si possible au-delà, sauf indication exceptionnelle » ;
- les médicaments pour lesquels le Lareb mentionne « effet tératogène, à proscrire pendant la grossesse (ou certaines périodes de celle-ci) » ;
- les médicaments pour lesquels le Lareb mentionne « effet pharmacologique, à proscrire pendant la grossesse (ou certaines périodes de celles-ci) ».

Les médicaments indiqués par le CRAT comme « médicaments tératogènes utilisables en cours de grossesse en l'absence d'alternative thérapeutique plus sûre » et les médicaments pour lesquels le Lareb mentionne « effet tératogène, contrôler en cas d'utilisation » n'ont pas été repris dans nos analyses.

La liste des médicaments potentiellement tératogènes ou fœtotoxiques analysés dans cette étude se trouve dans le tableau 1.

⁴ <https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/>
<https://lecrat.fr/>

Médicaments / molécules ⁵	Codes ATC ^{6*}
AINS/salicylates	D11AX18, M01AB05, M02AA15, M01AB55, B01AC08, N02BA15, N02BA65, M01AB16, M02AA25, A01AD05, B01AC06, N02BA01, B01AC30, M01AE17, M02AA27, N02AJ14, M01AA01, M02AA01, M01BA01, M01AE01, M02AA13, R02AX02, M01AE51, N02AJ19, N02AJ08, C01EB16, G02CC01, M01AE03, M02AA10, M01AE53, M01AB15, M01AC06, M01AC56, M01AX01, G02CC02, M01AE02, M02AA12, M01AE52, M01AE56, M01AX17, M02AA26, M01AB01, C01EB03, M02AA23, M01AB51, M01AC01, M02AA07, M01AB14, M01AC02, M01AE09, M02AA19, R02AX01, M01AE11
Dont principalement::	
diclofénac	M01AB05
ibuprofène	M01AE01
acide acétylsalicylique et dérivés	B01AC06, N02BA01
kétorolac	M01AB15
indométacine	M01AB01
naproxène	M01AE02
piroxicam	M01AC01
acéclofénac	M01AB16
méloxicam	M01AC06
nabumétone	M01AX01
kétoprofène	M01AE03
proglumétacine	M01AB14
ténoxycam	M01AC02
Aminoglycoside	J01GB06, D06AX12, J01RA06, D06AX07, J01GB03, J01GB01, J01XX04, J01GB05, A01AB08, A07AA01, B05CA09, D06AX04, R02AB01, A07AA51, D01AA20, J01GB04, A07AA08
Dont principalement:	
tobramycine	J01GB01
combinaison antibiotique dermato	D01AA20
amikacine	J01GB06
gentamicine	J01GB03
Misoprostol	A02BB01 (voorkomen van zweren bij toediening van NSAI's bij risicopatiënten; behandeling van maag- en darmzweren)
Produits de contraste iodés	V08AA01, V08AA02, V08AA03, V08AA04, V08AA05, V08AA06, V08AA07, V08AA08, V08AA09, V08AA10, V08AB01, V08AB02, V08AB03, V08AB04, V08AB05, V08AB06, V08AB07, V08AB08, V08AB09, V08AB10, V08AB11, V08AB12, V08AC01, V08AC02, V08AC03, V08AC04, V08AC05, V08AC06, V08AC07, V08AC08, V08AC09, V08AC10, V08AD01, V08AD02, V08AD03, V08AD04

⁵ Cette liste n'est pas exhaustive. Les médicaments non mentionnés ne sont pas par définition non tératogènes ou non fœtotoxiques. Certains médicaments indiqués par le Lareb comme tératogène ou avec effet pharmacologique à proscrire n'ont pas été retenus (ex. à partir d'un certain dosage). Les médicaments agissant sur les organes sensoriels n'ont également pas été repris dans l'étude (médicaments ophtalmologiques et médicaments otologiques).

⁶ Idem

Tétracyclines	A01AB22, J01AA02, J01AA04, A01AB23, J01AA08, J01AA01, D06AA01, J01AA07, D06AA04, QD06AA54, A01AB13, D06AA04, J01RA08, J01AA20, A02BD02, A02BD08, J01AA12
Dont principalement:	
doxycycline	J01AA02
lymécycline	J01AA04
minocycline	J01AA08
Antiprotozoaires, médicaments contre le paludisme : quinine, doxycycline	P01BC01, J01AA02
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)	C09AA07, C09BA07, C09AA01, C09BA01, C09AA08, C09BA08, C09AA02, C09BA02, C09BB02, C09BB06, C09BA03, C09AA09, C09BA09, C09AA03, C09BB03, C10BX07, C09AA04, C09BB04, C09BA04, C09BX01, C09BX02, C09AA06, C09AA05, C09BB05, C09BB07, C09BA05, C10BX06, C10BX04, C09AA15, C09BA15, C09BA06, C10BX12, C10BX11
Diurétique de l'anse	C03CA01, C03CB01, C03EB01
Sulfaméthoxazole, sulfamétole, sulfadiazine	J01EE01, J01EE03, D06BA01, D06BA51
Hydrochlorothiazide et associations	C07BB04, C07BB02, C07BB07, C03EA01, C07BB12, C09DA01, C09BA03, C09BA05, C09DX03, C09DA04, C09BB02, C09BA02, C09DA07, C09BA06, C09BA08, C09BA15, C09DA02, C09DA03, C09DA06, C09DA08, C09DX01, C03AX01, C03AB03, C03AA03, C09XA52, C09XA54, C09DA09, C07B, C07D, C09EA01
Acide valproïque	N03AG01
Autres antimicrobiens: acide fusidique (topique), hydrocortisone et antibiotiques (topique), bétamétasone et antibiotiques (topique), thiamphenicol (systémique)	D06AX01, D07CA01, D07CC01, J01BA02
Antagonistes de l'angiotensine 2	C09CA01, C09DB06, C09CA04, C09DB05, C09DB01, C09DB02, C09CA08, C09CA06, C09DB07, C09CA03, C10BX10, C09CA02, C09CA07, C09DB04, C09DA01, C09DA02, C09DA03, C09DA04, C09DA06, C09DA07, C09DA08, C09DX01, C09DX02, C09DX03, C09DB08, C09DX04
Anticoagulants oraux: dérivés coumariques	B01AA07, B01AA04, B01AA03
Antiépileptique - antimigraine: topiramate	N03AX11
Fluorouracil	L01BC02, L01BC52
Autres traitements maladie rhumatismale: penicillamine, méthotrexate	M01CC01, L01BA01, L04AX03
Isotrétinoïne	D10BA01
Traitement systémique psoriasis: acitrétine, méthotrexate	D05BB02, L01BA01
Immunosuppresseur: mycophénolate	L04AA06
Antiarythmique: amiodarone	C01BD01
Antibiotique: chloramphenicol (topique)	D06AX02, D10AF03, G01AA05
Antihypotenseur: norepinephrine, dihydroergotamine	C01CA03, N02CA01, N02CA51
Traitement systémique de l'eczéma: alitrétinoïne	D11AH04, L01XX22
Thyréostatique: iode de potassium	V03AB21, R05CA02
Antilépreux: thalidomide	L04AX02
Antimigraine	N02CA01, N02CA02, N02CA51, N02CA52, N02CA72

Spasmolytique: atropine	A03BA01, A03CB03
Antipsychotique: chlorpromazine	N05AA01
Sympathomimétique - ephedrine	C01CA26, R01AA03, R01AB05, R03CA02, A08AA56, R01AA04, R01AB01, R01BA03, C01CA06, R01BA53, R01BA02, R01BA52
Stéroïde anabolisant - nandrolone	A14AB01
Anti-hormone - cyprotérone, danazol, tamoxifène	G03HA01, G03XA01, L02BA01
Médicament dans l'hypoglycémie: diazoxide	V03AH01
Immunomodulant: pomalidomide	L04AX06

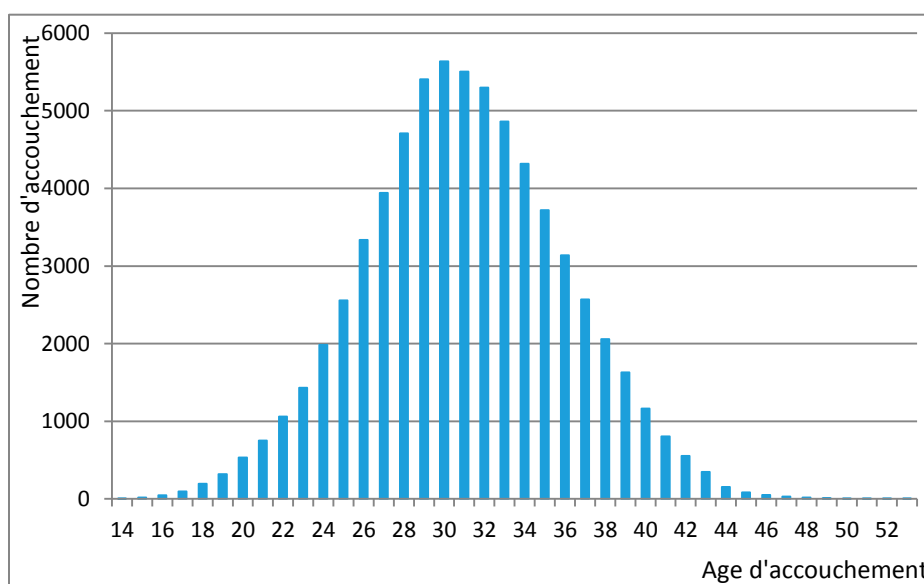
Table 1: Médicaments potentiellement tératogènes ou fœtotoxiques à proscrire pendant la grossesse sélectionnés (Lareb, CRAT)

Pour les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens), aussi bien le CRAT que le Lareb signalent que les produits pharmaceutiques appartenant à cette catégorie de médicaments ne doivent pas être utilisés (contre-indication) durant la seconde moitié de la grossesse (même en prise ponctuelle), mais qu'il est tout de même recommandé d'éviter si possible l'utilisation d'un AINS pendant la première moitié de grossesse. En effet, ces médicaments pourraient être fœtotoxiques.

Dans la suite de cette étude, nous nous intéresserons à l'utilisation de ces médicaments par trimestre de grossesse.

Grossesses exposées à un médicament potentiellement tératogène ou fœtotoxique

Pendant la période d'étude de 3 années (2014-2016), 68.500 accouchements sont survenus chez 63.736 femmes qui ont été identifiés dans nos données anonymisées de remboursement de soins de santé. Au moment de l'accouchement, un peu plus de 45% des femmes avaient plus de 31 ans (voir graphique 1 pour la distribution de l'âge d'accouchement), 70% avaient la nationalité belge et 15% étaient à charge de leur conjoint/cohabitant.



Graphique 1 : Nombre d'accouchement par âge, données MLOZ 2013-2016

Parmi les femmes actives sur marché du travail et ayant accouché, plus de la moitié d'entre-elles avaient le statut d'employé (56%), une femme sur quatre avait le statut d'ouvrier (25%) et une femme sur dix avait le statut d'indépendant (10%). 12,4% d'entre-elles bénéficiaient du régime préférentiel de remboursement (BIM) et 38% étaient domiciliées en Flandre, 35% en Wallonie et 26% à Bruxelles au moment de l'accouchement.

L'étude montre que des médicaments remboursés par l'assurance-maladie ont été délivrés durant 56.871 grossesses, soit dans 83% des cas⁷. En moyenne, 4 médicaments (ou molécules) différents ont été utilisés durant ces grossesses (la médiane est de 3

⁷ Les produits non remboursés par l'assurance maladie n'ont pas été pris en compte (vitamines, minéraux, médicaments non remboursés tels que les anxiolytiques et les somnifères ou « de confort » délivrés sans prescription,...).

médicaments différents). Ces chiffres sont en parfaite concordance avec les chiffres que l'on peut trouver dans la littérature (Lacroix *et al.*, 2000, Lacroix *et al.*, 2009, Hurault-Delarue *et al.*, 2011, Daw *et al.*, 2011, Lecarpentier, 2013, Ventura *et al.*, 2018).

En nous basant sur la liste de médicaments potentiellement tératogènes ou fœtotoxiques à proscrire pendant la grossesse, sélectionnés selon la méthodologie décrite ci-dessus, (Lareb, CRAT), nous remarquons que 4.736 femmes enceintes ont été exposées à un médicament tératogène ou fœtotoxique pendant leur grossesse entre 2013 et 2016. Par rapport aux 68.500 femmes enceintes pendant cette période, ce chiffre représente 6,9%. Autrement dit, près d'une grossesse sur quatorze a été exposée à un produit potentiellement dangereux pour le bébé. Diverses études scientifiques se sont intéressées à analyser l'utilisation de médicaments potentiellement tératogènes pendant la grossesse.

Des études réalisées aux Etats-Unis, au Canada et en Irlande ont montré que 4,2 à 7,8% des femmes enceintes ont reçu des médicaments potentiellement tératogènes (Andrade *et al.*, 2004, Andrade *et al.*, 2006, Wen *et al.*, 2008, Kulaga *et al.*, 2009, Cleary *et al.*, 2010, Daw *et al.*, 2011). Une étude réalisée aux Pays-Bas (Zomerdijk *et al.*, 2014) sur plus de 200.000 femmes enceintes entre 1999 et 2007 a quant à elle révélé que 5,1% d'entre-elles ont utilisé un médicament potentiellement tératogène pendant leur grossesse. Une autre étude portant sur plus de 40.000 femmes enceintes en Finlande en 1999 (Malm *et al.*, 2004) a montré que 20,4% de celles-ci ont acheté au moins un médicament potentiellement nocif pour le bébé pendant leur grossesse et 3,4% ont acheté au moins un médicament clairement connu pour ses effets nocifs.

Le tableau 2 reprend le nombre de grossesses pendant lesquelles un médicament potentiellement tératogène ou fœtotoxique (selon Lareb, CRAT) a été utilisé en Belgique pendant la grossesse.

Médicaments / molécules ⁸	Nombre de grossesses exposées
AINS/salicylates (3 ^{ème} trimestre)	3.199
Dont principalement:	
diclofénac	1.715
ibuprofène	989
acide acétylsalicylique et dérivés	250
kétorolac	275
indométacine	141
naproxène	35
piroxicam	21
acéclofénac	10
méloxicam	7
nabumétone	4
kétoprofène	1

⁸ Cette liste n'est pas exhaustive. Les médicaments non mentionnés ne sont pas par définition non tératogènes ou non fœtotoxiques. Certains médicaments indiqués par le Lareb comme tératogène ou avec effet pharmacologique à proscrire n'ont pas été retenus (ex. à partir d'un certain dosage). Les médicaments agissant sur les organes sensoriels n'ont également pas été repris dans l'étude (médicaments ophtalmologiques et médicaments otologiques).

proglumétacine	2
ténoxicaam	0
Aminoglycoside	306
Dont principalement::	
tobramycine	2
antibiotische combinatie dermato	263
amikacine	26
gentamicine	15
Misoprostol ⁹	366
Produits de contraste iodés	344
Tétracyclines	262
Dont principalement::	
doxycycline	124
lymécycline	78
minocycline	62
Antiprotozoaires, médicaments contre le paludisme : quinine, doxycycline	124
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)	100
Diurétique de l'anse	86
Sulfaméthoxazole, sulfamérole, sulfadiazine	82
Hydrochlorothiazide et associations	65
Acide valproïque	56
Autres antimicrobiens: acide fusidique (topique), hydrocortisone et antibiotiques (topique), béthamétasone et antibiotiques (topique), thiamphenicol (systémique)	51
Antagonistes de l'angiotensine 2	27
Anticoagulants oraux: dérivés coumariques	23
Antiépileptique - antimigraine: topiramate	19
Fluorouracil	11
Autres traitements maladie rhumatismale: penicillamine, méthotrexate	10
Isotrétinoïne	10
Traitement systémique psoriasis: acitrétine, méthotrexate	3
Immunosuppresseur: mycophénolate	2
Antiarythmique: amiodarone	2
Antibiotique: chloramphenicol (topique)	0
Antihypotenseur: norepinephrine, dihydroergotamine	0
Traitement systémique de l'eczéma: alitrétinoïne	0
Thyréostatique: iodure de potassium	0
Antilépreux: thalidomide	0
Antimigraine	0
Spasmolytique: atropine	0
Antipsychotique: chlorpromazine	0
Sympathomimétique - ephedrine	0
Stéroïde anabolisant - nandrolone	0
Anti-hormone - cyprotérone, danazol, tamoxifène	0
Médicament dans l'hypoglycémie: diazoxide	0
Immunomodulant: pomalidomide	0
Minstens 1 van de bovengenoemde geneesmiddelen	4.736

Tabel 2: Nombre de grossesses exposées à un médicament potentiellement tératogène ou fœtotoxique (Lareb, CRAT), données MLOZ 2013-2016

⁹ Cytotec®, prévention des ulcères en cas d'administration d'AINS chez les patients à risque, traitement de l'ulcère gastrique et duodénal

Parmi les médicaments tératogènes/fœtotoxiques, nous constatons que les AINS/salicylates sont les médicaments les plus fréquemment utilisés pendant la grossesse entre 2013 et 2016. Près de 5% des femmes enceintes (ou une femme enceinte sur vingt) se sont vues délivrer ces médicaments pendant le troisième trimestre de leur grossesse (contre-indication pendant cette période). Les AINS les plus utilisés pendant la grossesse sont le Diclofénac® (2,5% ou une grossesse sur quarante a été exposée à ce produit) et l'Ibuprofène® (1,4% ou une grossesse sur septante a été exposée à ce produit).

En seconde position vient le misoprostol. Dans nos données, les consommations de ce produit correspondent uniquement à la spécialité délivrée par voie orale (Cytotec®), un médicament destiné au traitement de l'ulcère gastrique et duodénal et à la prévention des ulcères en cas d'administration d'AINS chez les patients à risque. 366 grossesses ont été exposées à ce médicament entre 2013 et 2016 (soit 0,5% des grossesses). Dans plus de 90% des cas, le médicament a été délivré à l'hôpital (soit la veille de l'accouchement, soit quelques jours avant). La littérature nous renseigne que depuis quelques années ce produit est largement utilisé en gynécologie en off-label (c'est-à-dire hors des indications dans lesquelles il est enregistré) pour le déclenchement du travail chez la femme enceinte, alors que plusieurs mises en garde ont été émises (notamment aux Etats-Unis et en France) contre l'utilisation off-label du Cytotec®, rapportant des cas graves de ruptures utérines et de morts maternelles ou fœtales (notamment en raison des contractions trop fortes et une mauvaise oxygénation du fœtus). Pour cette raison, l'agence française du médicament informe que le produit a été retiré du marché français à partir de mars 2018.

En troisième position, nous remarquons les produits de contraste iodé administrés par voie intraveineuse. 344 femmes enceintes ont reçu ces produits pendant leur grossesse (soit 0,5% des grossesses). Selon le Lareb, des agents de contraste administrés par voie intraveineuse avec de l'iode peuvent traverser le placenta et une résorption transcutanée est également décrite lors d'application étendue d'alcool iodé. Leur utilisation est seulement indiquée après une analyse de risque minutieuse. L'utilisation d'iode peut affecter négativement la thyroïde du fœtus.

En position suivante, nous retrouvons les antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes (0,45% des grossesses ont été exposées à un aminoglycoside et 0,38% à une tétracycline).

Les autres médicaments repris dans le tableau 2 ont été utilisés par moins de 0,2% des femmes enceintes. Nous constatons néanmoins que des médicaments connus comme étant particulièrement tératogènes ou fœtotoxiques tels que l'acide valproïque, l'isotrétinoïne, les antihypertenseurs (de type inhibiteur de l'enzyme de conversion -IEC-, diurétique de l'anse, hydrochlorothiazide et associations, antagoniste de l'angiotensine 2) ont été utilisés par plusieurs dizaines de femmes enceintes entre 2013 et 2016.

Pendant cette période, 56 grossesses ont été exposées à l'acide valproïque, 10 grossesses à l'isotrétinoïne, 100 grossesses à un inhibiteur de l'enzyme de conversion -IEC-, 86 grossesses à un diurétique de l'anse, 65 grossesses à l'hydrochlorothiazide et associations et 27 grossesses à un antagoniste de l'angiotensine 2.

Le tableau 3 montre que le risque d'utiliser un médicament tératogène ou fœtotoxique augmente significativement avec l'âge au-delà de 35 ans, alors qu'il est très stable pour les tranches d'âges inférieures (6,5-6,7%). Au-delà de l'âge de 40 ans, une femme enceinte sur dix a utilisé au moins un médicament tératogène ou fœtotoxique pendant sa grossesse.

Ce constat corrobore l'étude Ventura et al. (2018) qui indique que le recul continu de l'âge moyen des femmes à la naissance augmente le risque de maladies chroniques (comme l'obésité, le diabète et l'hypertension) ou de comorbidités et, par conséquent, le risque d'exposition à des médicaments pendant leur grossesse.

	Nombre total de grossesses	Grossesses exposées à un médicament tératogène ou fœtotoxique	
		Nombre	%
14-21 ans	1.959	127	6,5 %
21-25 ans	7.030	473	6,7 %
25-30 ans	23.030	1.549	6,7 %
30-35 ans	23.699	1.565	6,6 %
35-40 ans	10.599	793	7,5 %
> 40 ans	2.057	225	10,9 %

Tableau 3 : Nombre et pourcentage de grossesses exposées à un médicament potentiellement tératogène ou fœtotoxique par classe d'âge (Lareb, CRAT), données MLOZ 2013-2016

En dehors de l'âge, nous constatons également que la proportion de femmes enceintes ayant utilisé un médicament tératogène ou fœtotoxique est significativement plus élevée parmi les bénéficiaires de l'intervention majorée (8,8% contre 6,6% parmi les femmes enceintes n'ayant pas le statut BIM – voir tableau 4). Autrement dit, nos données semblent montrer un risque accru pour les femmes enceintes d'employer ces médicaments potentiellement dangereux lorsqu'elles ont un statut social précaire ou lorsqu'elles perçoivent de faibles revenus (leur conjoint si elles sont à leur charge). Ce constat corrobore les résultats des travaux scientifiques que nous avons pu lire. L'étude de Demailly *et al.* (2017), portant sur 28.491 grossesses en France, conclut que les femmes enceintes à faible revenu ont une consommation plus importante de médicaments pendant leur grossesse. D'autres études, telles que celle de Brown *et al.* (2016) et Wu et Davis-Ajami (2014), montrent également l'existence d'un lien entre la pauvreté et l'utilisation de médicaments pendant la grossesse. Youash *et al.* (2012), qui s'intéressent aux canaux d'information sur la santé prénatale et postnatale au Canada, concluent que le revenu est positivement associé au niveau d'information. Leur étude montre que les niveaux de soutien social et de revenu des femmes enceintes influencent de manière significative leur niveau d'information sur les questions de santé prénatale et postnatale. Ces auteurs concluent que les femmes avec de faibles niveaux de revenu et de soutien social peuvent être identifiées par les prestataires de soins de santé comme personne ayant besoin de compléments d'information sur la santé.

		Grossesses exposées à un médicament tératogène ou fœtotoxique
Statut BIM	Oui	8,8 %
	Non	6,6 %
Nationalité	Belgique	6,7 %
	Etranger	7,4 %
Domicile (Région)	Bruxelles-Capitale	7,5 %
	Flandre	6,7 %
	Wallonie	6,8 %

Tableau 4 : Pourcentage de grossesses exposées à un médicament potentiellement tératogène ou fœtotoxique selon quelques caractéristiques des femmes enceintes (selon Lareb, CRAT), données MLOZ 2013-2016

La proportion de femmes enceintes ayant utilisé un médicament tératogène ou fœtotoxique est légèrement plus élevée parmi les femmes de nationalité étrangère (7,4% contre 6,7% parmi les femmes de nationalité belge). Cette différence n'est pas statistiquement significative.

Lorsque l'on compare la part des femmes enceintes ayant consommé un médicament tératogène ou fœtotoxique selon leur lieu de domicile, nous ne constatons pas de différence entre la Flandre et la Wallonie (6,7% et 6,8% respectivement) alors que pour la région de Bruxelles-Capitale la proportion de femmes enceintes résidant à Bruxelles et ayant utilisé un médicament potentiellement tératogène ou fœtotoxique s'élève à 7,5%. Notons toutefois que ces écarts entre les régions ne sont statistiquement pas significatifs.

Les parts élevées de femmes de nationalité étrangère à Bruxelles (2 à 3 fois plus élevée comparée aux deux autres régions) et de femmes avec le statut BIM (23% à Bruxelles contre 9 à 15% dans les deux autres régions) parmi les femmes enceintes ayant utilisé un médicament potentiellement tératogène ou fœtotoxique pendant la grossesse contribuent à expliquer la proportion plus élevée de femmes ayant utilisé un médicament potentiellement tératogène ou fœtotoxique à Bruxelles (tableau 5).

	% d'étrangère	% de BIM
Bruxelles-Capitale	42 %	23 %
Flandre	19 %	9 %
Wallonie	14 %	15 %

Tableau 5 : Pourcentage de femmes de nationalité étrangère et de femmes avec le statut BIM parmi les femmes enceintes ayant utilisé un médicament potentiellement tératogène ou fœtotoxique pendant la grossesse (selon Lareb, CRAT) selon leur lieu de résidence, données MLOZ 2013-2016

Dans la suite de l'étude, nos analyses s'axeront sur deux médicaments particulièrement tératogènes, à savoir l'acide valproïque/valproate et l'isotrétinoïne. Il convient cependant de rappeler que, pour l'acide valproïque, en aucun cas la femme enceinte ne doit arrêter son traitement sans chercher conseil auprès de son médecin, alors que pour l'isotrétinoïne le traitement doit être immédiatement interrompu et la

patiente enceinte doit être adressée à un médecin spécialiste ou compétent en tératologie pour évaluation et conseil.

Analyse de deux médicaments/molécules très tératogènes : l'acide valproïque et l'isotrétinoïne

Le choix de l'acide valproïque (utilisé dans le traitement de l'épilepsie, de la migraine ou du trouble bipolaire) et de l'isotrétinoïne (indiquée dans le traitement de l'acné) s'explique par le fait que ces molécules sont clairement connues pour leur effet particulièrement nocif pour le fœtus et ils ont été prescrits et délivrés à des femmes enceintes entre les années 2013 et 2016.

L'acide valproïque (ex. Convulex®, Dépakine®, Valproate EG®) entraîne un risque élevé de malformations congénitales et de problèmes du développement précoce de l'enfant lorsqu'il est utilisé pendant la grossesse. Le risque de malformations congénitales dues à cette molécule est de 11% sachant que la fréquence de base des malformations congénitales dans la population générale est de 2 à 3% et qu'aucun médicament ne provoque 100% de malformations (Meador *et al.*, 2008). Le risque de troubles du développement est quant à lui de 30-40% lorsque les enfants ont été exposés à l'acide valproïque in utero (Bromley *et al.*, 2010, Cummings *et al.*, 2011, Meador *et al.*, 2009, Thomas *et al.*, 2008, Boon *et al.*, 2012).

La prise d'un médicament contenant de l'isotrétinoïne (ex. Roaccutane®) pendant la grossesse entraîne également un risque élevé de malformations fœtales dues à l'effet tératogène de cette molécule. Le risque de malformations est de 20 à 35% (Malvasi *et al.*, 2009, Sladden et Harman, 2007, Ozyurt et Kaptanoglu, 2015).

L'exploration de nos données mutualistes à propos de l'utilisation de ces deux molécules pendant la grossesse nous montre que, entre 2013 et 2016, 56 grossesses ont été exposées à l'acide valproïque (0,08% de l'ensemble des grossesses) et 10 à l'isotrétinoïne (0,01% de l'ensemble des grossesses).

Une analyse approfondie de ces deux molécules permet de constater que la majorité des femmes qui utilisaient ces produits avant leur grossesse ont arrêté ou les ont substitué par un autre médicament avec la grossesse, ce qui est plutôt rassurant étant donné la forte tératogénicité de ces produits (tableaux 6 et 7). En effet, parmi les 63.736 femmes enceintes suivies dans notre étude, 98 se sont vues délivrer au moins un médicament contenant de l'acide valproïque les 6 mois précédant leur grossesse (tableau 6). De ces 98 femmes, 65 ont arrêté d'utiliser l'acide valproïque avec la grossesse (soit deux femmes sur trois ou 66%) et les 33 autres femmes ont poursuivi leur traitement pendant la grossesse (soit une femme sur trois ou 33%). Nos données permettent également de constater que 23 femmes enceintes ont utilisé ce produit tératogène pendant la grossesse alors qu'elles n'en avaient pas utilisé pendant la période de 6 mois précédant leur grossesse. Parmi ces 23 femmes, 4 d'entre-elles ont utilisé un autre antiépileptique avant leur grossesse pour ensuite passer à l'acide valproïque pendant la grossesse. Ce constat est interpellant, puisqu'en cas d'utilisation de l'acide valproïque il est recommandé de le substituer par un autre antiépileptique (et non pas l'inverse) si la femme planifie une grossesse, sauf en présence d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses existantes. A ce sujet,

Boon *et al.* (2012) soulignent que, en général, l'arrêt du traitement antiépileptique avant ou pendant la grossesse n'est pas une solution envisageable. Il est plutôt recommandé de revoir le traitement antiépileptique avant la conception et, si possible, de n'utiliser qu'un seul antiépileptique (le plus efficace) avec la dose efficace minimale. En effet, plusieurs études montrent que l'utilisation du valproate (particulièrement à des doses élevées) et la polythérapie antiépileptique (particulièrement celle incluant du valproate) devraient être évitées en début de grossesse afin de réduire le risque de malformation congénitale et de troubles du développement cognitif précoce. Si possible, il est donc conseillé d'éviter le valproate et la polythérapie antiépileptique pendant la grossesse et de poursuivre les campagnes d'information et de sensibilisation auprès des professionnels de la santé et des femmes en âge de procréer ou enceintes.

Notons également qu'une bonne partie des 23 femmes, qui ont utilisé de l'acide valproïque pendant la grossesse alors qu'elles n'en avaient pas pris pendant la période de 6 mois précédant leur grossesse, avaient déjà pris des antiépileptiques dans le passé (au-delà de la période de 6 mois précédant leur grossesse).

Dans le cas de l'isotrétinoïne, nos données mutualistes montrent que 93% des femmes enceintes qui prenaient ce produit l'ont arrêté avec la grossesse (51 femmes enceintes sur 55 ont arrêté d'utiliser ce produit et 4 femmes enceintes ont poursuivi le traitement pendant leur grossesse ; voir tableaux 6 et 7). Un constat interpellant est que 6 femmes ont utilisé ce produit tératogène pendant la grossesse alors qu'elles n'en avaient pas utilisé pendant la période de 6 mois précédant leur grossesse. Nous pouvons dès lors nous interroger de savoir si elles étaient bien informées de la tératogénicité de ce produit sachant qu'il est formellement contre-indiqué en cours de grossesse et son usage ne répond pas à une nécessité vitale.

	Pendant les 6 mois qui précèdent la grossesse	Pendant la grossesse (9 mois)	Entre 6 mois avant la grossesse et la fin de grossesse (15 mois)
Acide valproïque	98	56	121
Isotrétinoïne	55	10	61

Tableau 6 : Utilisation de l'acide valproïque et de l'isotrétinoïne avant et pendant la grossesse, données MLOZ 2013-2016

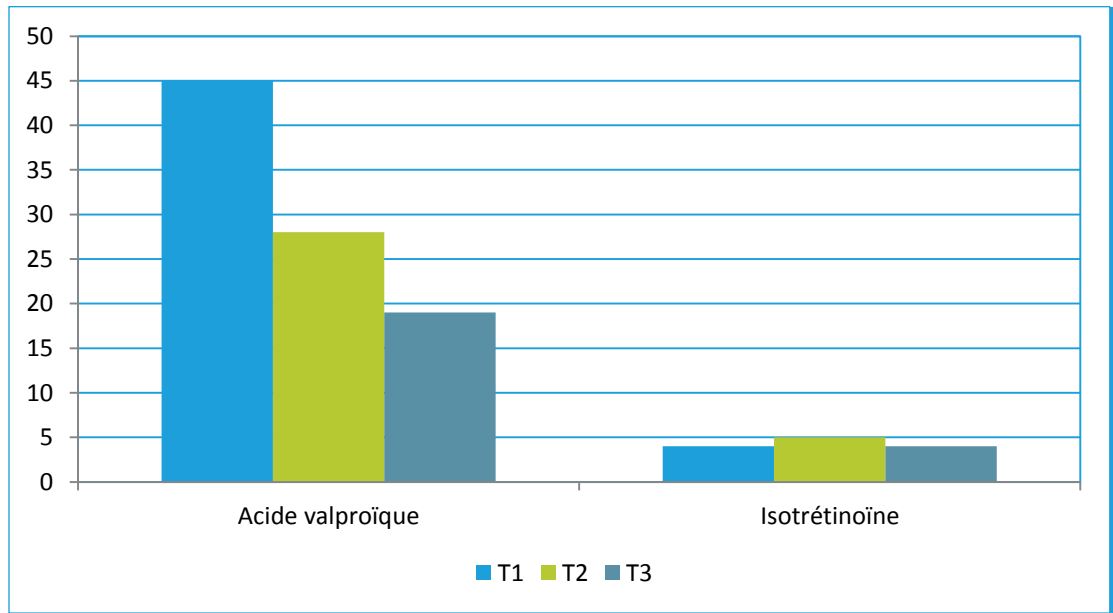
	Arrêt du traitement avec la grossesse (ou switch vers un autre traitement)	Poursuite du traitement pendant la grossesse	Traitement pendant la grossesse sans traitement les 6 mois qui la précèdent
Acide valproïque	65	33	23 ¹⁰
Isotrétinoïne	51	4	6

Tableau 7 : Arrêt et poursuite de l'utilisation de l'acide valproïque et de l'isotrétinoïne avec la grossesse, données MLOZ 2013-2016

Lorsque l'acide valproïque est pris pendant la grossesse, nous remarquons qu'il est généralement arrêté tôt au cours de la grossesse, c'est-à-dire pendant le premier

¹⁰ waarvan 4 met gebruik van een ander anti-epilepticum

trimestre alors que ce n'est pas le cas de l'isotrétinoïne (ce qui est inquiétant étant donné la forte tératogénicité de cette dernière). En effet, entre 2013 et 2016, le nombre de grossesses exposées à au moins un médicament contenant de l'acide valproïque est passé de 45 au premier trimestre, à 28 au second trimestre et à 19 au troisième trimestre, alors que ces chiffres n'ont pas évolué pour l'isotrétinoïne.



Graphique 2 : Utilisation de l'acide valproïque et de l'isotrétinoïne pendant la grossesse (par trimestre), données MLOZ 2013-2016

04

CONCLUSION

La présente étude n'a pas pour ambition de dresser une liste exhaustive de médicaments qui peuvent être pris sans danger ou non pendant la grossesse. Cela ne serait d'ailleurs pas possible puisque l'innocuité d'un médicament pendant la grossesse ne peut jamais être garantie de manière absolue. Un effet nocif sur le nouveau-né n'est démontré de façon certaine que pour un faible nombre de médicaments et la situation n'est pas claire pour la plupart des autres médicaments.

Par conséquent, tout médicament (et plus particulièrement les médicaments potentiellement tératogènes ou fœtotoxiques) ne devrait être utilisé pendant la grossesse qu'après avoir pesé soigneusement les bénéfices et les risques potentiels du produit.

Si une grossesse est planifiée alors qu'un traitement médicamenteux est en cours, alors il est majeur d'en parler avec son médecin afin de voir s'il est nécessaire d'adapter le traitement sachant que pour certaines affections (et en présence d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses existantes) le traitement ne peut généralement pas être arrêté.

Pour identifier les médicaments potentiellement tératogènes ou fœtotoxiques, nous nous sommes basés sur les informations provenant de deux sources d'information, à savoir le Teratologie Informatie Service Lareb (Pays-Bas) du réseau européen de tératovigilance (European Network of Teratology Information Services - ENTIS) et le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) qui utilisent une série de données et d'études pour conseiller les professionnels de la santé et leurs patientes sur des expositions avérées ou potentielles en grossesse (et en allaitement) à des médicaments et mettent à disposition des informations sur leur site internet (également accessibles au public).

La méthodologie que nous avons appliquée présente des limites car elle se base uniquement sur des données administratives et non sur des données médicales. Nous ne connaissons pas exactement la raison pour laquelle la femme enceinte a recours à un médicament. Ce choix pourrait être tout à fait justifié sur le plan médical ou de gestion de la douleur, mais en l'absence de données plus fines nous ne pouvons pas tirer de conclusions. Notre rôle, sur base d'un constat, est de mettre en évidence des pratiques de consommation afin de sensibiliser la femme enceinte et les professionnels de la santé à faire preuve de vigilance en cas de grossesse.

L'étude a permis de constater qu'une proportion considérable de femmes enceintes (6,9%) ont reçu un médicament potentiellement tératogène ou fœtotoxique pendant la grossesse en Belgique entre 2013 et 2016.

Dans cette liste, les médicaments les plus prescrits sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ils sont contre-indiqués au cours du troisième trimestre or 5% des femmes enceintes ont reçu une prescription d'AINS (en plus des achats sans

prescriptions). A ce propos, on peut se demander si l'information est suffisante dans le public ?

L'analyse de l'utilisation de l'acide valproïque et de l'isotrétinoïne, deux molécules particulièrement nocives pour le fœtus, montre que 0,08% et 0,01% des grossesses ont été exposées respectivement à ces deux molécules.

La majorité des femmes (66%) arrêtent leur traitement contenant de l'acide valproïque ou s'orientent (suite à un avis médical) vers une alternative médicamenteuse existante lorsqu'elles planifient une grossesse. Dans le cas de l'isotrétinoïne ce taux est de 93%. Ce médicament est formellement contre-indiqué pendant la grossesse et son usage ne répond pas à une nécessité vitale (traitement de l'acné).

Lorsque l'acide valproïque est pris pendant la grossesse, il est généralement arrêté tôt au cours de la grossesse, c'est-à-dire pendant le premier trimestre alors que ce n'est pas le cas de l'isotrétinoïne.

En raison de la nature de nos données administratives mutualistes, nous nous sommes limités à analyser l'utilisation de médicaments chez la femme enceinte sans établir de lien avec la naissance ou le nouveau-né. Il serait intéressant d'analyser ce lien éventuel en complétant nos données avec des données contenant des informations d'ordre médical.

Le risque « zéro » n'existe pas pour les malformations et la fœtotoxicité, mais la prise de médicaments (et plus particulièrement ceux qui sont potentiellement tératogènes ou fœtotoxiques) accroît ces risques.

Ainsi, à partir du RCP (résumé des caractéristiques du produit) des produits à base de valproate sodique¹¹, nous pouvons lire que « *les données d'une méta-analyse (incluant des registres et des études de cohortes) montrent que l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés de mères épileptiques traitées par le valproate en monothérapie pendant leur grossesse est de 10,73 % (IC à 95 % : 8,16-13,29). Ce risque de malformations majeures est plus élevé que celui de la population générale, qui est de 2 à 3 %. Le risque est dose-dépendant mais aucune dose excluant ce risque n'a pu être déterminée.* »

Par ailleurs, des troubles du développement beaucoup plus difficiles à identifier et quantifier peuvent apparaître, notamment avec les produits pouvant impacter directement ou indirectement le système nerveux. Ainsi, lors des arbitrages européens récents sur le valproate, les données ont mis en évidence que cette molécule peut entraîner des troubles du développement psycho-moteur chez les enfants exposés in utero. Le RCP des produits à base de valproate sodique mentionne que « *des études menées chez des enfants d'âge préscolaire exposés in utero au valproate montrent que jusqu'à 30 à 40 % d'entre eux présentent des retards de développement dans la petite enfance, tels que parole et marche tardives, capacités intellectuelles diminuées, capacités verbales (parole et compréhension) diminuées ainsi que des troubles de la mémoire. Le risque semble dose-dépendant mais les données disponibles ne permettent pas de déterminer une dose excluant ce risque. La période à risque pendant la grossesse n'est pas connue avec certitude, mais la possibilité que le risque concerne toute la grossesse ne peut être exclue.* »

De plus, « *les données disponibles montrent que les enfants exposés in utero au valproate présentent un risque accru de troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) (environ 3 fois plus fréquent) et d'autisme infantile (environ 5 fois plus fréquent), par rapport à celui des populations témoins. Des données limitées suggèrent que les enfants exposés in utero au valproate sont plus à risque de développer des symptômes de trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH)¹².* »

¹¹ RCP des produits à base de valproate sodique mis à jour suite à l'arbitrage européen de l'EMA (European Medicines Agency ou Agence européenne des médicaments) de 2018.

Il est donc important que le prescripteur fasse l'exercice d'évaluer correctement le bénéfice attendu d'un traitement, au regard des risques connus ou potentiels pour la dyade mère-enfant et que l'ensemble des professionnels de la santé soient conscientisés de ces risques et informent correctement les patients en utilisant le matériel adapté mis à disposition.

L'AFMPS (Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé) informe que *« lors de sa réunion de février 2018, le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC ou Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) de l'Agence européenne des médicaments (EMA ou European Medicines Agency) a ainsi préconisé de nouvelles mesures pour éviter une exposition au valproate pendant la grossesse. En cas de grossesse : le valproate ne peut pas être utilisé. Il est cependant reconnu que pour certaines femmes atteintes d'épilepsie, il est parfois impossible d'arrêter le valproate et que les patientes doivent par conséquent continuer le traitement (moyennant des soins spécialisés appropriés) pendant la grossesse. Chez les patientes à partir du moment où elles peuvent tomber enceintes, le valproate ne peut pas être utilisé sauf si les conditions du nouveau programme de prévention de la grossesse sont remplies. Le PRAC a également recommandé que l'emballage extérieur de tous les médicaments contenant du valproate comporte un avertissement visuel sur les risques encourus pendant la grossesse. En plus d'un texte encadré, cet avertissement peut inclure un symbole/pictogramme, dont les détails seront adaptés au niveau national. Un aide-mémoire pour les patientes sera également joint à l'emballage extérieur afin que les pharmaciens puissent discuter avec les patientes à chaque délivrance du médicament. Les firmes qui commercialisent le valproate doivent également fournir un matériel éducatif mis à jour sous forme de guide destiné aux professionnels de la santé et aux patientes. Les principaux points du nouveau programme de prévention de la grossesse sont repris ci-dessous :*

- *évaluer la possibilité pour les patientes de tomber enceinte, impliquer la patiente dans l'évaluation de sa situation individuelle et la soutenir dans une prise de décision éclairée;*
- *effectuer des tests de grossesse avant de débiter le traitement et pendant celui-ci si nécessaire ;*
- *conseiller les patientes quant aux risques du traitement au valproate ;*
- *expliquer la nécessité d'une contraception efficace tout au long du traitement ;*
- *faire réévaluer le traitement par un spécialiste au moins une fois par an ;*
- *mettre en place un nouveau formulaire de prise de connaissance des risques que les patientes et les prescripteurs utiliseront lors de chaque réévaluation afin de confirmer que les conseils appropriés ont été donnés et compris ».*

Un autre exemple précité de gestion du risque tératogène concerne les rétinoïdes. L'AFMPS informe également que le PRAC a également *« clôturé la réévaluation des médicaments contenant des rétinoïdes en février 2018 et recommandé de mettre à jour les mesures de prévention en cas de grossesse et d'y inclure un avertissement sur le risque éventuel de troubles neuropsychiatriques (tels que dépression, anxiété et changements d'humeur). Le PRAC confirme que tous les rétinoïdes oraux (pris par la bouche) peuvent avoir des effets nocifs sur l'enfant à naître et ne doivent donc pas être utilisés pendant la grossesse. En outre, les rétinoïdes oraux acitrétine, alitrétinoïne et isotrétinoïne ne peuvent pas être pris par des femmes susceptibles*

d'avoir des enfants, sauf si les conditions d'un programme de prévention de la grossesse (PPP : pregnancy prevention program) sont remplies. Bien que des PPP pour ces rétinoïdes soient déjà en place dans certains Etats membres de l'Union européenne, le PRAC a mis à jour et harmonisé le PPP afin de s'assurer qu'il est optimal pour soutenir la discussion entre le médecin et la patiente sur les risques que comportent ces médicaments, et qu'il est suivi dans la pratique. En particulier, le nouveau PPP comprend l'évaluation de la possibilité pour les patientes de tomber enceinte, les exigences au niveau des tests de grossesse et la nécessité d'une contraception efficace avant, pendant et après le traitement, ainsi l'assurance que les patientes et les prescripteurs aient confirmé par un « formulaire de prise de connaissance » que les conseils appropriés ont été donnés. Du matériel éducatif pour les médecins et un aide-mémoire pour les patients sont également fournis. »

Enfin, tant pour le valproate que pour les rétinoïdes, il est majeur de s'assurer de l'efficacité de ces nouvelles mesures. Ainsi, l'AFMPS signalent que *« les firmes qui commercialisent l'acitrétine, l'alitrétinoïne et l'isotrétinoïne mèneront également une étude et une enquête pour évaluer l'efficacité des mesures adaptées, en particulier pour vérifier comment le programme de prévention de la grossesse est mis en œuvre »*. Les firmes qui commercialisent les médicaments à base de valproate doivent *« effectuer des études complémentaires pour caractériser davantage la nature et l'ampleur des risques posés par le valproate et pour surveiller l'utilisation du valproate dans la poursuite d'un traitement ainsi que ses effets à long terme sur les grossesses touchées. »*

Compte tenu de ce que nous pouvons lire dans la littérature scientifique et des résultats de notre étude, les Mutualités Libres recommandent et rappellent les actions suivantes :

- ***Dialoguer avec son médecin et son pharmacien avant et pendant une grossesse :***
 - sensibiliser les femmes quant aux risques potentiels liés aux médicaments pendant la grossesse et les inciter à signaler au professionnel de santé tout désir de grossesse ou grossesse lorsque la prise d'un médicament est proposée ;
 - de manière générale, tout médicament (et plus particulièrement les médicaments potentiellement tératogènes ou fœtotoxiques) ne devrait être utilisé pendant la grossesse qu'après avoir pesé soigneusement les bénéfices et les risques potentiels du produit ;
 - il revient au médecin d'évaluer la nécessité d'un traitement médicamenteux et de choisir le traitement le plus favorable pour la femme et l'enfant à naître, tenant compte des risques relatifs liés à l'affection et ceux liés au médicament.

- ***Maladie chronique :***
 - en cas de prise chronique d'un traitement médicamenteux, comme par exemple dans le cas d'une affection chronique (hypertension, épilepsie, etc.) et de désir de grossesse, l'idéal serait de prévoir une consultation pré-conceptionnelle afin de débiter la grossesse dans des conditions optimales. C'est en effet au tout début de la grossesse, en phase

- d'organogénèse, alors que la femme peut ignorer sa grossesse, que le risque est majoré ;
- en cas de grossesse lors d'un traitement en cours, il est indispensable de demander l'avis du médecin pour réévaluer le traitement.
- ***Ne pas arrêter un traitement :***
 - certaines expositions peuvent présenter un risque malformatif ou fœtotoxique, mais sont indispensables à la santé de la mère et de l'enfant à naître. Ce domaine est complexe et demande une vigilance constante, mais raisonnable ;
 - éviter que la crainte envers les médicaments ne conduise à des prises en charge inadaptées en cours de grossesse qui vont de l'arrêt brutal d'un traitement indispensable, à sa substitution par une thérapeutique moins efficace ou mal tolérée ;
 - le patient ne doit jamais modifier ou arrêter un traitement prescrit par le médecin sans consulter celui-ci. Dans certaines situations, arrêter un médicament peut provoquer des effets néfastes chez la mère ou mettre en danger l'enfant à naître et le traitement doit être poursuivi pour protéger la santé de la mère et celle de son enfant ;
 - en cas de découverte d'une grossesse, il est indispensable que la femme discute avec son médecin. Il est important de ne pas arrêter subitement un traitement chronique, sauf pour des médicaments clairement connus nocifs (et non vitaux) tels que l'isotrétinoïne. Dans le cas de l'acide valproïque ou d'autres médicaments vitaux, il convient d'en parler avec son médecin afin de faire le point sur la situation présente (risque encouru et dépistage éventuel) et future (existe-t-il des alternatives thérapeutiques?).
 - ***Attention à l'automédication :***
 - la femme enceinte peut être confrontée à toute une série de maux/douleurs (reflux, maux de dos, etc.). Pour ces affections courantes, une prise en charge non médicamenteuse et peu dangereuse est à envisager en priorité. La patiente ne doit en aucun cas prendre un médicament sans avoir préalablement pris conseil auprès de son médecin ou de son pharmacien ;
 - éviter la banalisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (diclofénac, ibuprofène, aspirine, etc.) en informant les femmes enceintes et celles qui ont un projet de grossesse et en sensibilisant les professionnels en contact avec elles. Si un traitement antalgique est nécessaire, la préférence va au paracétamol en 1^{ère} intention (Perdolan®, Dafalgan®, etc.) ;
 - il est par ailleurs utile de rappeler au patient de toujours lire la notice des médicaments et d'en parler avec son médecin en cas de doute.
 - ***Renforcer le rôle des différents acteurs de santé :***
 - les différents acteurs de santé (médecins, accoucheuses, pharmaciens) présents autour de la femme enceinte ont un rôle d'information à jouer, surtout chez les femmes avec un statut social précaire/à faible revenu. Dans le doute, un renvoi vers un médecin expert est requis ;
 - pour certains médicaments, la mise sur le marché n'est autorisée que si la firme met en place un plan de minimisation de risques. Ce plan comprend notamment la mise à disposition de matériel d'éducation et d'information,

renfermant des informations importantes pour les professionnels de santé (exemple : guide) ou pour les patients (exemple : feuillet d'information, carte du patient, etc.). Il est important que ce matériel soit davantage connu et utilisé par les professionnels de santé ;

- les organismes assureurs de soins de santé ont également un rôle important à jouer en informant leurs affiliés (et la population générale) sur le danger de la consommation de médicaments pendant la grossesse et sur l'existence d'environnements d'information reconnus et accessibles aux professionnels de santé (médecins, accoucheuses, pharmaciens) et au public tels que les sites internet du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) et Cybèle (KULeuven) qui mettent à disposition des informations à propos des médicaments sur les expositions avérées ou potentielles en grossesse (et en allaitement) à des médicaments. Il faut néanmoins souligner que les professionnels de santé autour de la femme enceinte sont et restent les principaux acteurs en matière d'information envers celle-ci ;
- poursuivre les campagnes de sensibilisation des autorités sanitaires, telles que celles menées par l'AFMPS (« Prendre un médicament en cas de désir d'enfant, de grossesse ou d'allaitement ? »).

- Andrade SE., Raebel MA., Morse AN., Davis RL., Chan KA., Finkelstein JA., Fortman K., McPhillips H., Roblin D., Smith DH., Yood MU., Platt R., Gurwitz JH. (2006), "Use of prescription medications with a potential for fetal harm among pregnant women", *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 15(8):546-554.
- Andrade SE., Raebel MA., Morse AN., Davis RL., Chan KA., Finkelstein JA., Fortman K., McPhillips H., Roblin D., Smith DH., Yood MU., Morse AN., Platt R. (2004), "Prescription drug use in pregnancy", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 191(2):398-407.
- Boon P., Engelborghs S., Hauman H., Jansen A., Lagae L., Legros B., Ossemann M., Sadzot B., Smets K., Urbain E., van Rijckevorsel K. (2012), "Recommendations for the treatment of epilepsy in adult patients in general practice in Belgium: an update", Consensus paper and guideline , *Acta Neurologica Belgica*, 112(2):119-131.
- Bromley RL., Mawer G., Love J., Kelly J., Purdy L., McEwan L., Briggs M., Clayton-Smith J., Shi X., Baker GA. (2010), "Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report", *Epilepsia*, 51(10):2058-2065.
- Brown HK., Lunskey Y., Wilton AS., Cobigo V., Vigod SN. (2016), "Pregnancy in women with intellectual and developmental disabilities", *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*, 38(1):9-16.
- Cleary BJ., Butt H., Strawbridge JD., Gallagher PJ., Fahey T., Murphy DJ. (2010), "Medication use in early pregnancy-prevalence and determinants of use in a prospective cohort of women", *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 19:408-417.
- Cummings C., Stewart M., Stevenson M., Morrow J., Nelson J. (2011), "Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine", *Archives of disease in childhood*, 96:643-647.
- Daw JR., Hanley GE., Greyson DL., Morgan SG. (2011), "Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review", *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 20:895-902.
- Demailly R., Escolano S., Quantin C., Tubert-Bitter P., Ahmed I. (2017), "Prescription drug use during pregnancy in France: a study from the national health insurance permanent sample", *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 26(9):1126-1134.
- Hurault-Delarue C, Lacroix I, Vidal S, Montastruc J-L, Damase-Michel C. (2011), "Médicaments et grossesse : étude dans la base de données EFEMERIS 2004-2008", *Gynécologie Obstétrique et fertilité*, 39:554-558.
- Kulaga S., Zargarzadeh AH., Berard A. (2009), "Prescriptions filled during pregnancy for drugs with the potential of fetal harm", *International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 116:1788-1795.

Lacroix I., Hurault C., Sarramon MF., Guitard C., Berrebi A., Grau M., Albouy-Cossard C., Bourrel R., Elefant E., Montastruc JL., Damase-Michel C. (2009), "Prescription of drug during pregnancy: a study using EFFEMERIS, the new French database", *European Journal of clinical Pharmacology*, 65:839-846.

Lacroix I., Damase-Michel C., Lapeyre-Mestre M., Montastruc JL. (2000), "Prescription of drugs during pregnancy in France", *The Lancet*, 356(9243):1735-1736, DOI:10.1016/S0140-6736(00)03209-8.

Lecarpentier C. (2013), "La prise de médicaments au cours de la grossesse", Mémoire de sage-femme. Université de Caen, Basse-Normandie, 62 p.

Malm, H., Martikainen, J., Klaukka, T., Neuvonen, PJ. (2004), "Prescription of hazardous drugs during pregnancy", *Drug Safety*, 27(12):899-908.

Malvasi A., Tinelli A., Buia A., De Luca GF. (2009), "Possible long-term teratogenic effect of isotretinoin in pregnancy", *European review for medical and pharmacological sciences*, 13(5):393-396.

Meador KJ., Baker GA., Browning N., Clayton-Smith J., Combs-Cantrell DT., Cohen M., Kalayjian LA., Kanner A., Liporace JD., Pennell PB., Privitera M., Loring DW. (2009), "Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs", *The New England Journal of medicine*, 360(16):1597-1605.

Meador KJ., Reynolds MW., Crean S., Fahrbach K., Probst C. (2008), "Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts", *Epilepsy research*, 81(1):1-13.

Ozyurt S., Kaptanoglu AF. (2015), "Systemic Isotretinoin Treatment and Pregnancy: A Longitudinal Cohort Study from Turkey", *Eurasian Journal of medicine*, 47(3):179-183.

Sladden MJ., Harman KE. (2007), "What is the chance of a normal pregnancy in a woman whose fetus has been exposed to isotretinoin?", *Archives of dermatology*, 143(9):1187-1188.

Thomas SV., Ajaykumar B., Sindhu K., Nair MK., George B., Sarma PS. (2008), "Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero", *Epilepsy and Behavior*, 13(1):229-236.

Ventura M., Maraschini A., D'Aloja P., Kirchmayer U., Lega I., Davoli M., Donati S. (2018), "Drug prescribing during pregnancy in a central region of Italy, 2008-2012", *BMC Public Health*, 18(1): 623, DOI:10.1186/s12889-018-5545-z.

Wen SW., Yang T., Krewski D., Yang Q., Nimrod C., Garner P., Fraser W., Olatunbosun O., Walker MC. (2008), "Patterns of pregnancy exposure to prescription FDA C, D and X drugs in a Canadian population", *Journal of Perinatology*, 28(5):324-329.

Wu J., Davis-Ajami ML. (2014), "Antidepressant treatment persistence in low-income, insured pregnant women", *Journal of managed care & specialty pharmacy*, 20(6):631-637.

Youash S., Campbell MK., Avison W., Peneva D., Xie B. (2012), "Examining the pathways of pre- and postnatal health information", *Canadian journal of public health*, 103(4):e314-9.

Zomerdijk IM., Ruiter R., Houweling LMA., Herings RMC., Straus S., Stricker BH. (2014), "Dispensing of potentially teratogenic drugs before conception and during pregnancy: A population-based study", *International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, DOI:10.1111/1471-0528.13128.

Notes



Route de Lennik 788/A - 1070 Anderlecht
T 02 778 92 11

Nos études sur www.mloz.be

(©) Mutualités Libres / Bruxelles, août 2018
(Numéro d'entreprise 411 766 483)

Les Mutualités Libres regroupent :

