

Action des Médicaments sur le fœtus

La susceptibilité particulière du rein fœtal et néonatal à la toxicité des médicaments s'explique par les caractéristiques de son développement et de sa maturation qui se poursuivent au-delà de la naissance, en particulier chez le prématuré.

L'effet d'un médicament sur le rein fœtal dépend de son passage transplacentaire et du stade de développement et de maturation du rein au temps de l'exposition.

On distingue généralement 4 grandes périodes lors d'une exposition à un médicament chez une femme enceinte :

Du jour de la fécondation au 12^{ème} jour de grossesse, un médicament s'il est toxique pour l'embryon provoque une fausse-couche spontanée, c'est **la loi dite du « tout ou rien »**.

Du 13^{ème} jour jusqu'à la 10^{ème} semaine de grossesse, correspondant à la période embryonnaire ou **période d'organogenèse**, le risque tératogène est maximal. Par exemple, l'exposition à la thalidomide pendant cette période entraîne un risque élevé d'anomalie du développement des membres (amélie, phocomélie). Certains médicaments sont contre-indiqués pendant cette période car leur effet tératogène a été prouvé ; il s'agit notamment : de la thalidomide, des rétinoïdes, des anti-mitotiques, de la warfarine et autres AVK, de la tétracycline, du lithium (liste non exhaustive). Dans certains cas de pathologie maternelle sévère la grossesse peut être poursuivie en prenant le médicament tératogène grâce à un dépistage des malformations macroscopiques ; par exemple sous lithium - qui entraîne un risque de survenue de malformation cardiaque - le fœtus est surveillé par échocardiographie cardiaque. Les médicaments reconnus comme ayant un risque tératogène maximum (rétinoïdes, thalidomide, anti-mitotiques) sont contre indiqués chez la femme enceinte mais aussi chez toute femme en âge de procréer n'ayant pas de méthode contraceptive fiable. Ainsi une contraception est obligatoire pour la prescription de rétinoïdes chez une femme en âge de procréer.

Jusqu'au mois précédant l'accouchement correspondant à la **période foetale** ou période de maturation et de croissance des organes en place, on parle de risque de foetotoxicité. Un risque de malformation persiste (exemple, il existe un risque de malformation de l'oreille interne lors de la prise d'aminosides).

En fin de grossesse, la prise de médicaments expose le nouveau-né (**période périnatale**) à des effets indésirables particuliers (risque d'imprégnation puis de sevrage néonatal). Par exemple: dépression respiratoire à la naissance puis syndrome de sevrage après la prise de morphiniques, accident hypoglycémique après traitement maternel par β -bloquant, hypotonie musculaire après benzodiazépines et risque de syndrome de sevrage néonatal s'il y a eu une exposition prolongée, troubles extrapyramidaux après exposition aux neuroleptiques, hypothyroïdie après antithyroïdiens de synthèse....

Les effets toxiques sont plus sévères que chez l'adulte si l'équilibre vasomoteur rénal est affecté (anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) mais moins sévères lorsque l'immaturité rénale rend le rein plus «tolérant» (aminosides).

De nombreux médicaments sont prescrits ou auto prescrits en cours de grossesse. Les conséquences sur le rein fœtal sont les mieux connues alors que les effets secondaires à court et long terme sur le développement rénal sont plus difficiles à étudier. Il est essentiel d'identifier tous ces effets adverses, d'en connaître l'incidence et les mécanismes.

I / Anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'indométacine est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) utilisé pour traiter les menaces d'accouchement prématuré par son effet inhibiteur non spécifique de la synthèse des prostaglandines (qui stimulent la motricité utérine)

La tocolyse prolongée par indométacine entre 26 et 32 semaines d'aménorrhée (SA) induit un oligoamnios dans 40 % des cas (effet parfois recherché pour traiter un hydramnios). Lors d'expositions courtes (48 h), le risque d'oligoamnios diminue (5 %) et il est réversible. La diminution de volume du liquide amniotique serait due à la réduction du débit sanguin rénal et de la diurèse fœtale et, à la période néonatale, s'accompagne d'une réduction transitoire du débit de filtration glomérulaire (DFG) au troisième jour de vie (la corticothérapie anténatale limiterait cet effet), la fonction rénale étant normalisée au 10^e jour de vie. Cette insuffisance rénale néonatale parfois oligoanurique est imputable à la vasoconstriction rénale, avec baisse du débit sanguin rénal et du DFG. Cet effet est particulièrement sensible en période néonatale précoce, à un moment où la perfusion rénale dépend d'un équilibre précaire entre vasoconstricteurs et vasodilatateurs. De plus, l'inhibition des prostaglandines potentialise l'effet de l'hormone antidiurétique sur le tube collecteur et pourrait favoriser un tableau de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

Les apports hydro électrolytiques et les posologies des médicaments doivent être adaptés au cours des premiers jours de vie chez ces nouveau-nés.

L'exposition précoce et prolongée aux AINS peut être responsable d'une dysgénésie tubulaire. Comme d'autres situations d'hypoperfusion du rein fœtal acquises (inhibiteurs du système rénine angiotensine (SRA), jumeau transfuseur, malformation cardiaque majeure) ou héréditaires (mutation de gènes du SRA).

II/ Antihypertenseurs

Le SRA exerce un rôle majeur de régulation du tonus vasculaire, l'angiotensine 2 contribuant au maintien de la perfusion glomérulaire malgré la basse pression de perfusion du rein fœtal, ainsi qu'une action sur la croissance et le développement rénal fœtal avec un contrôle autonome tissulaire spécifique.

Tous les composants du SRA sont présents dans le rein fœtal, y compris les récepteurs de l'angiotensinogène (ATRI et ATR2). ATR2 prédomine dans le mésenchyme et le bourgeon urétéral et diminue en fin de grossesse, où ATRI prédomine dans le néphron mature. L'exposition anténatale aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et aux ARA2 (inhibiteurs d'ATRI) a un effet hypotenseur fœtal, avec hypoperfusion rénale, et un effet inhibiteur du développement rénal. Chez l'humain, l'administration d'IEC ou d'ARA2 aux deuxième et troisième trimestres de grossesse peut induire un retard de croissance intra-utérin (RCIU), un oligoamnios, une hypoplasie pulmonaire, des anomalies des membres et du crâne, une hypotension néonatale sévère (rebelle au traitement) et une insuffisance rénale aiguë néonatale. Ces traitements sont contre-indiqués pendant la grossesse et une alternative thérapeutique doit être proposée dès le début de grossesse. Les autres antihypertenseurs utilisés pendant la grossesse ne semblent pas avoir d'effets indésirables sur la fonction rénale fœtale.

III/ Immunosuppresseurs

Le nombre de femmes enceintes traitées par ciclosporine (greffe d'organes ou maladie auto-immune) augmente. La ciclosporine et ses métabolites traversent le placenta et pourraient interférer avec le développement rénal. Chez les enfants exposés *in utero*, la pression artérielle (PA), le DFG et les fonctions tubulaires sont normales entre 1 et 5 ans, mais un modèle expérimental montre que l'exposition du rein fœtal à la ciclosporine induit une réduction néphronique, avec hypertension artérielle et insuffisance rénale chronique à l'âge adulte. En outre, la ciclosporine accroît le risque de RCIU, autre source de réduction néphronique et d'oligoméganéphronie. Le suivi rénal prolongé des enfants exposés est nécessaire.

IV/ Antibiotiques

A Aminosides

L'effet toxique des aminosides sur le rein immature est connu chez l'animal avec, pour la gentamicine, un risque de nécrose tubulaire aiguë, d'oligonéphronie et des dysfonctions tubulaires. Ces résultats n'ont pas été confirmés chez l'humain, bien que le transfert Trans placentaire des aminosides et leur accumulation dans le rein fœtal soient prouvés

B Bêtalactamines

Certaines pénicillines, les céphalosporines et les carbapénèmes ont une toxicité rénale fœtale dose-dépendante dans des modèles animaux, mais non confirmée chez l'humain

V/ Anti-inflammatoires stéroïdiens

Les bénéfices de la corticothérapie anténatale pour la maturation pulmonaire fœtale chez les gestantes accouchant avant 35 SA sont prouvés. La dexaméthasone et la bétaméthasone diminuent l'incidence de la maladie des membranes hyalines (et d'autres complications) chez le grand prématuré. Des études en montrent aussi les effets favorables sur la maturation de la fonction rénale fœtale et néonatale par des mécanismes indirects (amélioration de la PA et de la perfusion glomérulaire) et directs (accélération maturative de la pompe Na/KATPase et de l'échangeur Na/H tubulaire). Chez les grands prématurés exposés *in utero* aux corticoïdes, l'amélioration du DFG et de la fonction tubulaire se traduit par un démarrage précoce de la diurèse, une réduction des pertes urinaires de Na et une moindre incidence de l'hyperkaliémie.

Les bénéfices de la corticothérapie sont supérieurs aux inconvénients potentiels chez le prématuré né avant 35 SA. Ces enfants doivent cependant bénéficier d'une surveillance à long terme de la fonction rénale et du système cardiovasculaire.

CONDUITE A TENIR EN FONCTION DES PRINCIPAUX MEDICAMENTS A RISQUE FOETAL ET/OU NEONATAL

Medicaments	Risques fœtaux et/ou néonataux rapportés	Conduite à tenir Mère/Fœtus/Nouveau-né
Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) Inhibiteurs de Cox2 (Célébrex)	Toxicité de classe : concerne tous les AINS car ils sont tous inhibiteurs de synthèse des prostaglandines y compris l'aspirine à posologie anti-inflammatoire. · Mort <i>in utero</i> , détresse respiratoire et insuffisance cardiaque droite néonatales par hypertension artérielle pulmonaire et fermeture prématurée du canal artériel. · Oligoamnios, oligoanurie voire insuffisance rénale définitive chez le nouveau-né par toxicité rénale fœtale. · Risque hémorragique : par modification de l'agrégation plaquettaire (aspirine).	Contre-indication absolue dès le 6e mois, même en prise brève et prévenir l'automédication : migraine, douleurs lombaires, soins dentaires, hémorroïdes, angine, sinusite, otite... · Éviter toute prise chronique au 2e trimestre (même pour la spondylarthrite ankylosante). · En dehors de ces situations obstétricales exceptionnelles, il n'y a aucune justification à prescrire ce type de médicament dangereux en cours de grossesse
Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) : captopril, enalapril... Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (Losartan...).	Toxicité de classe concernant tous ces médicaments : mécanisme d'action commun évoqué (hémodynamique). · Oligoamnios, oligoanurie, voire insuffisance rénale. · Quelques cas d'anomalies d'ossification des os du crâne	Contre-indication aux 2e et 3e trimestres. · En cas de grossesse chez une femme traitée : relais le plus tôt possible par un autre antihypertenseur (la diurèse fœtale commence vers la 10e-12e semaine de vie embryonnaire)

<p>Antituberculeux inducteurs enzymatiques : rifampicine.</p> <p>Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : phénobarbital, carbamazépine, primidone. (métabolisée en partie en phénobarbital), phénytoïne.</p>	<p>Syndrome hémorragique précoce pendant le travail et/ou dans les 24 premières heures de vie par déficit en vitamine K.</p> <ul style="list-style-type: none"> · Anomalies du bilan phosphocalcique par déficit en vitamine D. · Pour phénobarbital et primidone : somnolence, hypotonie, difficultés de succion et syndrome de sevrage non constant 	<p>Chez la mère : vitamine K1 (20 mg/j) par voie buccale dans le dernier mois de grossesse et vitamine D, sous forme de vitamine D2 : ergocalciférol 1000 à 1500 UI/j dans le dernier trimestre de la grossesse.</p> <ul style="list-style-type: none"> · Chez le nouveau-né : vitamine K1 à la naissance (posologie enfant à risque). · Pour phénobarbital et primidone dosages sur le sang de cordon
<p>Anticonvulsivants non inducteurs enzymatiques hépatiques : acide valproïque (Dépakine)</p>	<p>Non inducteur enzymatique (pas d'action sur le métabolisme des vitamines D et K).</p> <ul style="list-style-type: none"> · Mais risque de thrombopénie, de diminution de l'agrégation plaquettaire, du fibrinogène et des facteurs de coagulation 	<p>Dosage du fibrinogène, TCK, numération plaquettaire chez la mère avant accouchement et chez le nouveau-né à la naissance. Éviter un accouchement traumatique</p>
<p>Psychotropes :</p> <p>A. Neuroleptiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> · Phénothiazines : chlorpromazine (Largactil). · Butyrophénones : halopéridol (Haldol) <p>B. Correcteurs antiparkinsoniens souvent associés :</p> <ul style="list-style-type: none"> · trihéxyphénidyle (Artane), · tropatépine (Lepticur) 	<p>Syndrome extrapyramidal mais clinique différente de celle de l'adulte : dystonie, rarement opisthotonos.</p> <ul style="list-style-type: none"> · Imprégnation atropinique pour les phénothiazines, majorée par les correcteurs antiparkinsoniens : tachycardie, rétention urinaire, hyperexcitabilité. Rarement : retard d'émission du méconium, distension abdominale, syndrome du petit colon gauche. 	<p>Pour tous les psychotropes : possibilité de prévenir ou de diminuer la toxicité chez le nouveau-né par une monothérapie quand elle est possible, ou une diminution des posologies maternelles, très progressive lors des deux derniers mois de grossesse, en évitant un arrêt brutal et sous couvert d'un soutien psychothérapeutique +++.</p> <ul style="list-style-type: none"> · Prévoir l'accueil du nouveau-né par l'équipe pédiatrique.
<p>C. Antidépresseurs :</p> <p>1. Imipraminiques : type clomipramine (Anafranil),</p> <p>2. IRS : Inhibiteurs de Recapture de la Serotonine : fluoxétine (Prozac) et dérivés</p>	<p>Imipraminiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> o polypnée, cyanose voire détresse respiratoire sans anomalie de la radiographie pulmonaire. o Troubles neurologiques quelquefois retardés (hypotonie, hyperexcitabilité, trémulations, irritabilité), signes d'imprégnation pouvant être secondaire aux effets atropiniques. <ul style="list-style-type: none"> · IRS : Signes transitoires traduisant une imprégnation sérotoninergique ou un sevrage : tachypnée, trémulations, irritabilité, troubles du sommeil et respiratoires, difficulté d'alimentation... 	<p>Pour fluoxétine (Prozac), prendre en compte la demi-vie d'élimination très longue du principe actif et de son métabolite.</p>

<p>D. Benzodiazépines :</p> <p>1. Groupe d'élimination lente, diazépam (Valium, Tranxène)</p> <p>2. Groupe d'élimination intermédiaire : oxazépam (Séresta)</p> <p>E. Lithium</p>	<p>Pauses respiratoires, hypotonie, hypothermie, difficultés de succion, mauvaise courbe pondérale, syndrome de sevrage possible (hyperexcitabilité).</p> <ul style="list-style-type: none"> · Lithiémies maternelles et néonatales sont proches. 	<p>Éviter l'automédication maternelle par les benzodiazépines et éviter la prolongation des traitements.</p> <ul style="list-style-type: none"> · Surveiller fonction cardiaque, rénale et thyroïdienne du nouveau-né.
<p>bloquants :</p> <ul style="list-style-type: none"> · acébutolol (Sectral) · aténolol (Tenormine, Xaten) · labétalol (Trandate) · métoprolol (Lopressor) · oxprenolol (Trasicor) · propranolol (Avlocardyl) 	<p>Bon passage placentaire</p> <p>Persistance du β-blocage plusieurs jours après la naissance. En général sans conséquence clinique majeure :</p> <ul style="list-style-type: none"> · hypoglycémie, · bradycardie, rarement insuffisance cardiaque aiguë 	<p>Prévoir l'accueil du nouveau-né par l'équipe pédiatrique.</p> <ul style="list-style-type: none"> · Surveillance des premiers jours : glycémie, rythme cardiaque

Conclusion

De nombreux médicaments administrés aux mères peuvent altérer plus ou moins sévèrement le développement et la fonction rénale chez le fœtus et le nouveau-né.

Les signes cliniques sont variables selon l'agent, l'époque de grossesse et la durée du traitement. Les conséquences à long terme de l'exposition anténatale à certains médicaments font encore l'objet d'investigations. Il faut connaître les médicaments contre-indiqués pendant la grossesse et/ou potentiellement néphrotoxiques pour le fœtus, pour identifier le risque rénal du nouveau-né. Pour les médicaments à effet délétère retardé, une surveillance de la fonction rénale à long terme est requise.

Dans tous les cas, la notification en pharmacovigilance d'effets indésirables sur le rein fœtal est indispensable, que l'imputabilité soit certaine ou possible.

Pour plus d'informations :

Koren G et coll. Drugs in pregnancy ; N Engl J Med 1998 ; 338(16) 1128-1137.

Silvia Iacobelli . Médicaments et Rein Fœtal. Chapitre 82 p 468-71 dans néphrologie pédiatrique ed pierre cochat

College National des Gynécologues et Obstétriciens Français , **Prévention des risques foetaux – Médicaments et grossesse (CNGOF Item 20 année 2010-2011**

Jacqz-Aigrain E, Serreau R. : Pharmacologie foetomaternelle : risques des médicaments en cours de grossesse, traitements médicamenteux du fœtus. Encyclopedie Medico-Chirurgicale : Pédiatrie – Maladies infectieuses. 2002; 4-002- M-10.

Pillon F. : Médicaments et grossesse ou comment prévenir le risque teratogène. Vocation Sage-femme. 2009 Apr;8(71):27-30.

Robert-Gnansia E. : Antibiotiques et grossesse. Encyclopedie Medico-Chirurgicale : Obstétrique. 2006; 5-020-A-80.