

Syndromes hémorragiques et antidépresseurs
inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

L'existence d'un risque de saignements cutanéomuqueux ou d'autres formes d'hémorragie avec les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) a été identifiée au début des années 90 sur la base de cas cliniques isolés rapportés avec la fluoxétine. Depuis, toutes les molécules de cette classe (citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) ont été impliquées. Quelques cas ont aussi été rapportés avec la venlafaxine.

En 1999, une enquête française de pharmacovigilance analysant 307 déclarations a montré qu'il s'agissait essentiellement d'hémorragies cutanées (60 % avec hématomes spontanés, ecchymoses, pétéchies, purpura), gynécologiques (19 % avec ménorragies, métrorragies), digestives (7 %) ou autres (14 %). Dans la grande majorité des cas, ces hémorragies survenaient au cours des deux premiers mois du traitement et étaient sans critère de gravité particulier. Si une HTA ou un terrain de fragilité capillaire était retrouvé dans quelques cas, aucun facteur de risque n'a été clairement identifié. Il n'existait pas d'effet dose évident, et la fréquence de survenue était très comparable d'une molécule à l'autre.

Plusieurs études épidémiologiques ont permis de mieux évaluer l'importance et la nature du risque hémorragique. Une étude cas témoin a montré que le risque d'hémorragie gastro-intestinale haute, bien que modéré, était augmenté chez les patients traités par un ISRS (1 cas pour 8000 prescriptions)¹. Ce risque apparaît comparable à celui des patients traités par l'ibuprofène. Cet effet était indépendant de l'âge, du sexe, de la dose et de la durée du traitement. Une potentialisation du risque était retrouvée lors de l'utilisation conjointe d'un ISRS et d'un anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un risque en excès supérieur à la somme des risques individuels de chacune des classes médicamenteuses. Cette majoration du risque d'hémorragie gastro-intestinale haute a été retrouvée dans une autre étude², soulignant que les patients âgés ayant des antécédents d'hémorragie gastro-intestinale haute ou exposés aux antidépresseurs les plus sélectifs, étaient les plus à risque. En revanche, la première équipe n'a pas retrouvé de majoration du risque d'hémorragie cérébrale par les ISRS³. Plus récemment, une équipe hollandaise a recherché une majoration du risque hémorragique au décours d'une

intervention orthopédique chez 520 patients traités par un ISRS⁴. Cette étude rétrospective a trouvé un risque relatif ajusté de transfusion sanguine de 4,25 (IC 95 % : 1,5-12,7) chez les utilisateurs d'ISRS par rapport aux non utilisateurs. De même, les pertes sanguines postopératoires étaient deux fois plus importantes. Cette étude, qui doit être confirmée, pourrait inciter à interrompre un traitement par ISRS dans les jours précédant une chirurgie programmée, en particulier si le risque hémorragique est élevé.

Le mécanisme physiopathologique n'est pas complètement élucidé. L'hypothèse d'une anomalie de l'agrégation plaquettaire, induite ou révélée par la déplétion intraplaquettaire en sérotonine inhérente au traitement par ISRS, est la plus séduisante, mais n'est pas encore formellement démontrée. Une fragilité capillaire peut être un facteur prédisposant.

En conséquence, le résumé des caractéristiques du produit de tous les ISRS a été harmonisé afin d'attirer l'attention sur ce risque. Il comporte une mise en garde particulière chez les patients ayant des antécédents d'anomalie de l'hémostase, ou traités simultanément par des anticoagulants oraux ou des médicaments agissant sur le fonction plaquettaire (AINS, aspirine, autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement).

T. Vial

Bibliographie

- 1- De Abajo et al. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastro-intestinal bleeding : population based case-control study. Br Med J 1999 ; 319 : 1106-1109.
- 2- Van Walraven et al. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients : retrospective cohort study. Br Med J 2001 ; 323 : 655-658.
- 3- De Abajo et al. Intracranial haemorrhage and use of selective serotonin reuptake inhibitors. Br J Clin Pharmacol 2000 ; 50 : 43-47.
- 4- Egberts et al. Use of serotonergic antidepressants and need for blood transfusion in orthopaedic surgery patients. Pharmacoepidemiol and Drug Safety 2002 ; 11 : S231-S294.

Appelez-nous

Centre Antipoison
04 72 11 69 11

Toxicovigilance
04 72 11 01 89

Pharmacovigilance
04 72 11 69 97

Pharmaco
Dépendance
04 72 11 69 92

Pharmaco
Epidémiologie
04 72 66 64 38

N°19

Décembre
2002

Comité de rédaction

J. Descotes
C. Pulce
C. Payen
F. Testud
T. Vial

VIGItoX

Centre Antipoison - Centre de Pharmacovigilance
Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03



Bonne et heureuse année 2003

Question-Réponse :
Tétrachloréthylène dans l'eau de boisson

Question

Un homme de 33 ans, ingénieur du génie civil, a consommé pendant un an sur son lieu de travail une eau contaminée par du tétrachloréthylène. Entre juillet 1999 et août 2000, il aurait bu ainsi, chaque jour ouvrable, 2 litres d'une eau contenant 20 µg/l de ce solvant. Quelques semaines après la découverte de cette pollution, est apparue une symptomatologie faite d'asthénie, de troubles digestifs, d'un amaigrissement de 5 kg et de tendinopathies chroniques des genoux et des poignets. A noter que cette personne a eu une tendinite achilléenne bilatérale en 1998, lors du traitement d'une infection urinaire par la ciprofloxacine. Les examens biologiques montrent une lymphoneutropénie (700 et 1200/mm³ respectivement) et une élévation modérée (1,5 à 2 N) des transaminases. La biopsie médullaire met en évidence une dépression de l'ensemble des progéniteurs ;

une stéatose hépatique a été évoquée par l'échographie. Le diagnostic étiologique piétine en dépit des très nombreux examens paracliniques réalisés. L'eau polluée par le tétrachloréthylène peut elle être responsable de ce tableau ? Des conséquences à long terme sont-elles à redouter ?

Réponse

Le tétrachloréthylène ou perchloréthylène est un solvant chloré très utilisé pour le nettoyage à sec des textiles (pressing) et pour le dégraissage des pièces métalliques. C'est un hydrocarbure volatil, modérément irritant pour la peau et les muqueuses. En milieu professionnel, situation où se rencontrent les expositions les plus importantes, sa toxicité est essentiellement neurologique : l'inhalation de concentrations excessives au poste de travail provoque des signes ébrio-narcotiques (sensations d'ivresse

Dans ce numéro :

Question-Réponse Tétrachloréthylène dans l'eau de boisson	1-2
Le crack : de la cocaïne fumable	2
La consommation de pastis artisanal : une convivialité dangereuse !	3
Effets indésirables des médicaments antirétroviraux	3
Syndromes hémorragiques et antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	4
Fiche technique de pharmacovigilance Grossesse et médicaments : tératovigilance	

et d’euphorie, céphalées, nausées, vertiges, voire tendance à la somnolence…), rapidement réversibles avec l’éviction. A long terme, des troubles cognitifs et des perturbations de l’humeur sont possibles chez les travailleurs fortement exposés.

Les données animales et les études épidémiologiques conduites dans le secteur de la blanchisserie industrielle indiquent clairement l’absence d’impact du tétrachloréthylène sur la moelle osseuse ainsi que sur les structures ligamentaires et tendineuses. Les données épidémiologiques réalisées en milieu de travail montrent également que le tétrachloréthylène n’est pas hépatotoxique. Comme tous les solvants organiques, il pourrait être responsable d’une stéatose, accumulation de triglycérides sous forme de vésicules dans le cytoplasme des hépatocytes. La consommation chronique excessive de boissons alcoolisées, l’obésité et le diabète sont les étiologies les plus fréquentes de cette atteinte. La stéatose hépatique se traduit par une élévation de la γ -GT, isolée ou associée à une augmentation modérée des transaminases (1,5 à 3 N), parfois par une hépatomégalie ferme d’aspect « brillant » -hyperéchogène - à l’échographie. Une exposition prolongée à forte dose aux solvants induirait des phénomènes d’induction enzymatique chronique, à l’origine d’un défaut d’oxydation des acides gras et d’altérations du métabolisme du cholestérol et des triglycérides. L’existence même de cette pathologie n’est pas formellement démontrée en milieu professionnel, mais des lésions analogues ont été mises en évidence à forte dose chez la souris, particulièrement sensible en raison d’un métabolisme du tétrachloréthylène propre à cette espèce.

Plusieurs cas de contamination de l’eau de boisson par du tétrachloréthylène ont été publiés, notamment aux Etats-Unis, au Japon et en Suisse, presque toujours à partir d’installations de nettoyage à sec. Les pollutions sont en général limitées en durée

et en intensité dans la mesure où les teneurs importantes en tétrachloréthylène rendent l’eau imbuvable du fait de son odeur et de son goût. Aucun effet sanitaire, clinique ni biologique, n’a été mis en évidence chez les consommateurs, malgré une absorption parfois non négligeable de solvant. Ainsi, des concentrations sanguines de tétrachloréthylène atteignant 5 µg/l ont été mesurées à la fin des années 80 chez des familles japonaises dont l’eau de puits, employée pour la boisson et la cuisine, était polluée par les effluents d’une usine de nettoyage. Le solvant était détectable dans le sang lorsque le taux dans l’eau de puits dépassait 120 µg/l.

Une étude cas-témoins publiée en 1993 a suggéré l’existence d’une augmentation de l’incidence des leucémies dans le Massachusetts ; l’eau contenait des taux extrêmement variables de tétrachloréthylène (1,5 µg/l à plus de 7 mg/l selon les points de mesure sur le réseau) provenant des liners en vinyle recouvrant l’intérieur des conduites d’adduction d’eau. L’étude porte seulement sur 34 cas incidents. Des leucémies ont été observées chez le rat lors des études de cancérogenèse par inhalation, mais cette pathologie est spontanément élevée dans cette espèce. Chez les travailleurs du nettoyage à sec exposés à des niveaux bien supérieurs que les consommateurs d’eau accidentellement contaminée, il n’y a pas d’augmentation significative des leucémies.

En ce qui concerne ce patient, la consommation pendant un an d’une eau polluée par 20 µg/l de tétrachloréthylène n’explique pas, en l’état actuel des connaissances, sa pathologie. Il convient de le rassurer quant à l’absence de conséquence à long terme de cette exposition ; aucune surveillance particulière n’est à envisager.

F. Testud

Le crack : de la cocaïne fumable

Le crack, ou « free base », est le nom de rue de la forme fumable de la cocaïne. Il s’agit de la cocaïne base, dérivée de la cocaïne « traditionnelle » ou chlorhydrate de cocaïne consommé par voie nasale ou IV. L’inhalation permet à la molécule de pénétrer directement dans les poumons et d’atteindre encore plus rapidement le cerveau qu’avec la voie IV.

La vaste surface d’échange au niveau des alvéoles pulmonaires permet une absorption plus importante, majorée par la plus haute liposolubilité du crack, et l’obtention d’effets plus intenses qu’avec la cocaïne. Contrairement à la voie nasale pour laquelle se manifeste à terme une vaso-constriction au niveau de la muqueuse, l’absorption par inhalation ne diminue pas lors de la répétition des prises. Elle rend l’usage du crack beaucoup plus facile que l’injection et l’absence d’aiguille ou de paille élimine le risque associé de contamination par VIH ou VHB. Tous ces éléments expliquent que le crack induise une

dépendance à la fois plus importante et plus rapide, des conséquences plus sévères et, a contrario, un risque d’overdose moindre qu’avec la cocaïne.

En aigu comme en chronique, la toxicité est plus marquée qu’avec le sel de cocaïne, tant au niveau neurologique (hallucinations, psychose, convulsions…) que cardiovasculaire (HTA, AVC, mort subite par arythmie ventriculaire ou infarctus du myocarde). La voie d’administration explique la toxicité pulmonaire spécifique : dyspnée, bronchospasme, dépression respiratoire, œdème pulmonaire lésionnel, asthme… Enfin, d’autres atteintes moins fréquentes sont décrites : rhabdomyolyse, hyperthermie et, en cas d’usage prolongé, atteintes cornéennes.

J. Colussi-Mas

La consommation de pastis artisanal : une convivialité dangereuse !

Le méthanol ou alcool méthylique est naturellement présent en très faibles quantités dans les vins (moins de 350 mg/l) : il provient de l’hydrolyse des pectines du raisin au cours de la fermentation. Ces quantités sont insuffisantes pour exposer à un risque toxique. Cependant, certains négociants dénués de scrupules ont utilisé du méthanol pour augmenter, à bas prix, le degré d’alcool du vin. A l’issue de la survenue de décès (Italie en 1986), il semble que la réglementation française offre aux consommateurs d’assez bonnes garanties. Les intoxications par le méthanol en relation avec l’ingestion de boissons alcoolisées ne sont pratiquement plus que l’apanage du «pastis frelaté» fabriqué à l’aide d’alcool dérobé dans les entreprises où le méthanol trouve de multiples usages comme solvant, intermédiaire de synthèse…

Cas clinique

Mr M. a l’habitude de fabriquer du pastis artisanal à l’aide d’alcool à 90° acheté en pharmacie. En vacances dans un camping, il se voit offrir deux bouteilles de pastis artisanal par un autre “producteur”, employé dans une usine de produits pharmaceutiques. Plus d’un litre et demi de ce pastis est consommé entre août et septembre 2001 par Mr M. et son entourage.

Mr M., âgé de 41 ans, sans autre antécédent que des sensations vertigineuses depuis 8 jours, est hospitalisé en raison de l’apparition brutale de phosphènes scintillants des deux yeux, suivie d’un flou visuel. A l’admission, l’examen clinique retrouve une baisse importante et bilatérale de l’acuité visuelle à 1/20ème, associée à un discret syndrome cérébelleux. Le fond d’œil, l’électrorétinogramme et le scanner étant normaux, des potentiels évoqués visuels sont réalisés, retrouvant un allongement de l’ensemble des latences associé à une diminution des amplitudes. Une nécrose bilatérale du putamen est mise en évidence à l’IRM. En raison de l’existence initiale d’une acidose (réserve alcaline à 9), spontanément régressive en 24 heures, une intoxication au méthanol est suspectée. Elle sera confirmée par l’analyse

toxicologique du pastis offert, révélant la présence de 36 % de méthanol et l’absence d’alcool éthylique.

Une enquête de la DRASS identifiera 7 autres personnes susceptibles d’avoir consommé ce pastis. Seuls deux convives ont présenté des signes cliniques rapidement régressifs, à type de troubles digestifs associés à un discret flou visuel pour l’un et des céphalées pour l’autre. Les autres sujets, asymptomatiques, n’ont pu affirmer formellement l’importance et la réalité de leur consommation. Aucune trace du généreux « donateur » ne sera retrouvée.

Commentaires

La toxicité du méthanol est liée à ses métabolites, formaldéhyde et acide formique, responsables de neurotoxicité et d’une acidose conditionnant le pronostic vital. La toxicité oculaire, par atteinte du nerf optique, serait plus particulièrement due aux formiates. Une dose de 30 ml est potentiellement mortelle, mais la cécité serait possible dès 10 ml. Des lésions du putamen ont été rapportées bien que le rôle d’une anoxie en relation avec un coma ait été discuté. Le pronostic repose sur le diagnostic précoce d’une intoxication débutant par des troubles ébrio-narcotiques et digestifs peu spécifiques. A ce stade, la méthanolémie permet de confirmer l’intoxication. Le traitement spécifique repose sur l’inhibition du métabolisme hépatique du méthanol. L’éthanol, inhibant par mécanisme compétitif la dégradation du méthanol, a longtemps été utilisé pour prévenir l’apparition des métabolites toxiques. Son usage, nécessitant le maintien prolongé d’une éthanolisation élevée, doit maintenant être remplacé par le Fomépizole®, mieux toléré. Dans le cas rapporté, le diagnostic tardif au stade de lésions neurologiques constituées, explique le résultat négatif de la méthanolémie (méthanol complètement métabolisé) et donc l’inutilité de toute administration d’antidote. En raison de la gravité potentielle de ce type d’intoxication, il convient d’insister sur dangerosité de la fabrication et de la consommation du pastis artisanal.

C. Payen

Effets indésirables des médicaments antirétroviraux

La prescription de nombreux antirétroviraux chez les patients VIH nécessite une meilleure évaluation de leurs effets indésirables (EI). La surveillance et la notification aux centres de pharmacovigilance permettent de détecter des EI inattendus et les répercussions à long terme des EI connus. Au cours des premières semaines de traitement peuvent apparaître des EI mineurs, parfois transitoires (troubles digestifs ou du sommeil), ou graves imposant l’arrêt du traitement (hépatite, allergie, syndrome de Lyell). D’autres EI graves, peuvent apparaître brutalement après plusieurs mois d’un traitement qui doit être interrompu (acidose lactique, insuffisance rénale, pancréatite, syndrome dépressif avec tentative de suicide). Des EI, de survenue plus insidieuse, peuvent se développer lors de traitements prolongés (neuropathie périphérique, lipodystrophie, troubles du métabolisme glucido-lipidique, troubles osseux). S’ils

n’ont pas toujours un caractère de gravité, ils peuvent avoir des répercussions importantes sur la qualité de vie du patient et son observance au traitement. Les dosages plasmatiques permettent d’optimiser le résultat thérapeutique tout en limitant les risques de toxicité.

L’évaluation de la tolérance de ces traitements nécessite une surveillance clinique et biologique. Lors de la survenue d’un EI, une relation causale est souvent d’appréciation difficile en raison du rôle intrinsèque de la maladie et du nombre de traitements associés. La responsabilité d’une molécule donnée nécessite l’analyse globale des cas de pharmacovigilance d’où la nécessité d’améliorer la notification des EI. Une expérience pilote visant à favoriser le recueil de ces EI est en cours dans certaines régions.

C. Liautard

La Fiche Technique de VIGItOX

VIGItOX n°19, Décembre 2002

Fiche Technique de Teratovigilance

Grossesse et médicaments : tératovigilance

La prise de conscience de risques liés à l’usage de médicaments pendant la grossesse date des années 1960-70 avec les tragédies du thalidomide et du diéthylstilbestrol. Marquées pour le premier par la survenue de malformations majeures, notamment des membres, et pour le second, de pathologies à révélation différée (hypo ou infertilité, carcinogenèse génitale), ces deux catastrophes sanitaires ont permis de remettre en cause certains dogmes concernant le rôle du placenta, mais aussi d’asseoir le raisonnement de causalité entre une exposition à un agent extérieur et la survenue d’une malformation, et ce, grâce à deux notions fondamentales : *celle de période critique de développement d’un organe* (période particulière au sein de l’organogenèse souvent assimilée au premier trimestre de la grossesse) et celle d’organe(s)-cible. La mise en évidence pour un médicament d’un profil spécifique de malformations associé à une chronologie d’exposition compatible sur le plan embryologique est le critère cardinal d’identification du risque pour la reproduction en l’absence, le plus souvent, d’hypothèse physiopathologique.

Le retentissement éventuel des médicaments sur l’embryon, le fœtus et le nouveau-né (tératogénicité) ne se limite pas aux seules malformations, définies comme un défaut structurel ou fonctionnel d’un organe, qu’il soit mineur (sans préjudice fonctionnel et/ou esthétique) ou majeur (réparation chirurgicale). Outre le risque néo-natal, le plus souvent pharmacologique, direct (cas des benzodiazépines) ou indirect (cas des bêta-bloquants), de multiples atteintes sont possibles, dont les principales sont l’avortement, le retard de croissance, les effets carcinogènes transplacentaires, les anomalies fonctionnelles, temporaires ou définitives (retard mental, anomalies comportementales).

La première conséquence pratique de cette prise en compte d’un possible effet délétère sur le développement embryo-fœtal et néo-natal est la règle dite de **prescription minimale durant la grossesse** qui permet d’éviter nombre de situations où la femme enceinte pourrait être exposée sans nécessité à des risques connus ou non. Cette règle vaut pour beaucoup de pathologies banales non spécifiques de la grossesse (cas des

affections ORL) ou plus spécifiques (nausées, insuffisance veineuse). Des pathologies aiguës (infections urinaires, douleurs dentaires) ou chroniques préexistantes (épilepsie, asthme, psychose, immunodéficience acquise) ou non (hypertension, diabète) doivent cependant être traitées.

Que la patiente soit enceinte ou en âge de procréer - rappelons que nombre de grossesses sont de survenue inopinée - le praticien doit satisfaire à deux obligations éthiques concernant le risque médicamenteux :

- **être efficace et en particulier ne pas sous-traiter** : cette obligation est renforcée par la grossesse : tant qu’à prendre un risque, autant qu’il apporte un bénéfice réel. En effet, une pathologie maternelle insuffisamment contrôlée peut à elle seule remettre en cause le pronostic de la grossesse (dépression sévère).

- **choisir en première intention le ou les traitements médicamenteux présentant la meilleure sécurité d’utilisation pendant la grossesse** pour la patiente et son enfant, même en l’absence de projet de grossesse exprimé dans le cas d’une patiente présentant une pathologie chronique et... à risque de grossesse.

Ces obligations éthiques entretiennent un rapport au temps dynamique : il s’agit du meilleur choix thérapeutique à un moment donné de la connaissance médicale et c’est bien là l’objectif de la tératovigilance. Ce meilleur choix s’inscrit dans une histoire médicale individuelle qui comprend le désir ou bien le stade de la grossesse, l’évolution propre de la maladie, les échecs thérapeutiques antérieurs, l’acceptabilité du traitement ou d’une contraception efficace, éléments que seul le médecin de la patiente est apte à évaluer. Enfin, c’est parfois le contexte de prescription que le clinicien ou sa patiente sont invités à réévaluer : voyages d’agrément lointains et leurs traitements prophylactiques, traitements ou actes diagnostiques différables. L’exposé des critères utiles pour respecter au mieux cette deuxième nécessité éthique nous paraît donc plus pertinent qu’un

catalogue de choix médicamenteux susceptibles d’évoluer dans le temps.

L’évaluation du risque tératogène et/ou foetotoxique des médicaments repose sur deux approches complémentaires :

- **une approche expérimentale**, basée sur les données établies dans au moins deux espèces animales. Désormais obligatoires avant la mise sur le marché d’un médicament, ces études comparent les effets sur la descendance de femelles gestantes exposées et non exposées. Cette approche repose sur le postulat qu’en l’absence d’effet tératogène observé chez l’animal, un effet malformatif dans l’espèce humaine n’est pas attendu. A ce jour, les substances responsables de malformations dans l’espèce humaine (une trentaine au total, dont une vingtaine de médicaments) se sont révélées tératogènes au cours d’études bien conduites.

- **une approche clinique** intégrant à la fois des données épidémiologiques ou non, de préférence prospective, recueillies chez des femmes enceintes exposées et des données rétrospectives de malformations (cas isolés, registres de malformations) ou de pathologie néonatale, avec une chronologie médicamenteuse compatible.

En pratique, les études animales sont faciles à interpréter quand elles sont négatives. En revanche, lors de la mise en évidence d’anomalies chez l’animal, l’extrapolation à l’homme est délicate : les corticoïdes, tératogènes majeurs dans toutes les espèces animales (fentes labio-palatines) sont considérés comme non tératogènes chez l’homme. Les études animales permettent d’attirer l’attention a priori sur d’éventuels organes-cibles. Pour beaucoup de médicaments, dont les plus récents, les données animales, (lorsqu’elles existent : certains médicaments anciens n’ont pas bénéficié d’études de toxicité pour la reproduction), sont les seules données disponibles et le resteront encore longtemps. Cette situation (absence totale de données humaines ou données insuffisantes) justifie les recommandations de très nombreuses monographies figurant au dictionnaire Vidal :

- en cas de données animales négatives, une recommandation de non utilisation chez la femme enceinte notamment au premier trimestre, par précaution.

- en cas d’études animales ayant mis en évidence un effet tératogène et/ou foeto-toxique, une prescription déconseillée, le risque ne pouvant être exclu chez l’homme. L’échographie morphologique orientée : organe(s)-cible potentiel(s) peut être utile.

Lorsque des données humaines sont disponibles et peuvent être interprétées dans le sens d’une innocuité probable, la prescription est ouverte quel que soit le trimestre de la grossesse. Cette situation, rare en pratique, nécessite des résultats probants lors d’études épidémiologiques ou encore de données limitées mais pour des médicaments d’utilisation large et ancienne. L’absence conjointe de malformations spécifiques et d’augmentation des évolutions défavorables de la grossesse (fausses-couches, malformations, pathologie néonatale) par rapport à des taux de base établis dans la population ou des groupes contrôles est requise. Pour un nombre restreint de molécules, les données humaines permettent d’affirmer que le risque malformatif est certain ; la prescription est alors a priori contre-indiquée, parfois seulement pendant une période à risque identifiée, mais n’est pas toujours évitable (cas des anti-épileptiques majeurs). Une évaluation probabiliste du risque est parfois possible avec les limites inhérentes à ce type d’approche à l’échelon individuel. Pour certains médicaments c’est le risque foeto-toxique ou néonatal qui est avéré et qui limite la prescription ; enfin certaines molécules cumulent risques malformatif et foeto-toxique.

En conclusion, que la situation clinique soit une évaluation rétrospective du risque encouru (grossesse méconnue ou non), une évaluation prospective des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou une évaluation d’interruption médicale de grossesse, elle nécessite toujours un recueil d’informations préalables de qualité : pathologie en cours, chronologie d’exposition, expositions associées et autres facteurs de risque permettant seuls une évaluation personnalisée.

B. Bellemin

Classez la Fiche Technique de
chaque numéro de VIGItOX