

# Partie XII

## Situations particulières

Coordinateurs : P. Fagnoni, A. Dupuis, C. Fernandez

### PLAN DE LA PARTIE

59	Médicaments, grossesse et allaitement .....	1071
60	Traitement médicamenteux de la greffe .....	1083
61	Médicaments et personnes âgées .....	1109
62	Médicaments et pédiatrie .....	1119



## Médicaments, grossesse et allaitement

Virginie Korb-Savoldelli, Diane Korb<sup>1</sup>

### PLAN DU CHAPITRE

Médicaments et grossesse . . . . .	1071	Médicaments et allaitement . . . . .	1078
------------------------------------	------	--------------------------------------	------

### POINTS CLÉS

Il existe très peu de médicaments tératogènes réels. L'évaluation du risque doit tenir compte du trimestre de la grossesse au moment de l'administration du médicament. Suspendre ou arrêter un médicament peut être plus dangereux que le risque de tératogénicité. Quand cela est possible, il faut privilégier les médicaments plus anciens pour lesquels plus de données sont disponibles. La plupart des médicaments est excrétée dans le lait maternel en faible quantité et ne comporte que peu ou pas de risques pour le nourrisson. Si un allaitement devait être cessé temporairement ou si la décision d'instaurer un allaitement mixte pour diminuer la prise de médicament par le nourrisson était prise, il est important de conseiller la mère pour qu'elle tire son lait régulièrement afin de maintenir sa production lactée.

### Médicaments et grossesse

Des enquêtes récentes observent que, pendant la grossesse, la consommation de substances médicamenteuses, homologuées ou autres, est importante. Aux États-Unis, il est estimé que 92, 95 et 45 % des femmes enceintes consomment des médicaments en vente libre, des médicaments prescrits (incluant les vitamines prénatales et les antibiotiques) et les produits de santé naturels, respectivement. Quand on exclut les multivitamines, 25 à 50 % des grossesses sont exposées à au moins un médicament [1]. Les femmes souffrant de maladies chroniques nécessitent un traitement médicamenteux à long terme et peuvent avoir tendance à vouloir cesser leur traitement pendant la grossesse. Mais arrêter brutalement un traitement chronique ou « sous-traiter » une femme

enceinte peut entraîner un risque de décompensation de la pathologie avec des conséquences pour la mère et/ou l'enfant. La règle générale est de prendre le temps avant de décider car peu de médicaments justifient d'envisager une interruption de grossesse. Puisqu'on ne peut pas connaître tous les risques, il faut minimiser toute exposition inutile et utiliser des médicaments nécessaires et efficaces.

### Modifications pharmacocinétiques associées à la grossesse et à l'allaitement

#### Absorption

L'absorption des médicaments est affectée de plusieurs façons par la grossesse. Il est difficile de prédire l'effet que cela puisse avoir sur leur efficacité. L'augmentation du temps de transit gastro-intestinal peut retarder le début d'action des médicaments et augmenter le temps de contact avec la muqueuse intestinale, favorisant ainsi l'absorption de certains médicaments. Le pH gastrique plus élevé chez la femme enceinte peut faire varier l'absorption de certaines bases ou acides faibles [2].

L'absorption cutanée, tissulaire et pulmonaire peut également être affectée par les changements physiologiques de la grossesse (tableau 59.1). Il faut aussi considérer que les vomissements associés à la grossesse peuvent affecter l'absorption des médicaments [2].

#### Distribution

En raison de l'augmentation du volume plasmatique (présence du liquide amniotique, du placenta et du fœtus), le volume de distribution de la plupart des médicaments augmente pendant la grossesse. Ceci diminue la concentration des médicaments et peut affecter leur demi-vie. L'hypoalbuminémie et la modification de la liaison aux protéines plasmatiques modifient la fraction libre de certains médicaments [2]. Le tableau 59.1 indique les principales modifications engendrées par la grossesse.

<sup>1</sup> Chapitre rédigé par Ema Ferreira, Caroline Morin et Evelyne Reydans la précédente édition.

**Tableau 59.1 Résumé des principaux changements physiologiques et pharmacocinétiques liés à la grossesse [2].**

Paramètre pharmacocinétique	Changements physiologiques	Conséquences pharmacocinétiques	Exemples de médicaments affectés (liste non exhaustive)
Absorption gastro-intestinale	↑ temps de transit gastro-intestinal	↓ $C_{max}$ ↑ $T_{max}$	Paracétamol, opiacés, antiémétiques
	↓ motilité gastro-intestinale	↑ absorption	Tous
		↓ absorption	Médicaments métabolisés au niveau du tractus digestif
	↑ flux sanguin gastro-intestinal	↑ absorption	Tous
	↑ pH gastrique	↑ ionisation ↓ absorption	Acides faibles
		↓ ionisation ↑ absorption	Bases faibles
Nausées et vomissements	↓ absorption ↓ $C_{max}$	Tous	
	↓ Vd (déshydratation)	Lithium	
Muqueuses, voies transcutanée, sous-cutanée et intramusculaire	↑ perfusion cutanée ↑ hydratation de la peau	↑ absorption ↑ concentration	Tous
Pulmonaire	↑ flot sanguin pulmonaire Hyperventilation	↑ absorption	Gaz anesthésiants, autres médicaments administrés par inhalation
Distribution Volume de distribution	↑ volume d'eau corporelle totale ↑ volume plasmatique, liquide amniotique, placenta, fœtus	↑ Vd médicaments hydrosolubles ↓ $C_{max}$	Aminosides, ampicilline, céphalosporines, vancomycine
	↑ masse adipeuse	↑ Vd médicaments liposolubles ↓ $C_{max}$	Amiodarone, diazépam, fentanyl, ondansétron
Liaison protéique	↓ albumine ↓ capacité de lier les médicaments	↓ concentration totale ↑ fl	Acide salicylique, acide valproïque, ampicilline, bupivacaïne, dexaméthasone, diazépam, fentanyl, ISRS, lidocaïne, midazolam, phénobarbital, phénytoïne, propranolol
		↑ Vd	Acide valproïque, phénytoïne
	↑ thyroglobuline	↓ fl	Lévothyroxine
Métabolisme hépatique	↑ flot hépatique	↑ Cl des médicaments à coefficient d'extraction élevé	Lidocaïne, métoprolol, midazolam, morphine, nicotine
	↑ progestérone	↑ activité CYP2A6 ↑ Cl (T2, T3)	Nicotine
		↑ activité CYP2C9 ↑ Cl totale (T1, T2, T3) ↑ Cl intrinsèque (T3)	Phénytoïne
		↑ activité CYP3A4 ↑ Cl (T1, T2, T3)	Carbamazépine, saquinavir, lopinavir, ritonavir, indinavir, nifédipine
	?	↑ activité CYP2D6 ↑ Cl (T3)	Dextrométhorphan, fluoxétine, métoprolol, nortriptyline
	↑ œstrogènes	↓ activité CYP2C19 ↓ Cl (T2, T3)	Proguanil, lansoprazole
↓ activité CYP1A2 ↑ $T_{1/2}$ ↓ Cl (T1, T2, T3)		Caféine, théophylline, olanzapine	
↑ activité des UGT ↑ Cl		Amitriptyline, cyproheptadine, doxépine, imipramine, lamotrigine, prométhazine, morphine, oxazépam, zidovudine	

Fœtal et placentaire	Placenta	Activité significative des UGT placentaires ↑ Cl	Olanzapine
Élimination rénale	↑ flot sanguin rénal ↑ taux de filtration glomérulaire ↑ sécrétion?	↑ Cl (T1, T2, T3)	Aminosides, β-lactamines, bupropion, héparines, digoxine, gabapentine, lithium, sotalol, vigabatrine
Biliaire	↑ œstrogène Cholestase	↓ Cl des médicaments sécrétés par voie biliaire	Rifampicine

↑ : augmentation; ↓ : diminution; C<sub>max</sub> : concentration maximale; Cl : clairance; CYP : cytochrome P450; fl : fraction libre; ISRS : inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine; T : trimestre; UGT : uridines diphosphates-glucuronosyltransférases; T<sub>1/2</sub> : demi-vie d'élimination; Vd : volume de distribution.  
Tableau adapté avec la permission de Ferreira E. *Grossesse et allaitement : guide thérapeutique*. Montréal : Éditions du CHU Ste-Justine; 2007.

### Métabolisme

L'activité enzymatique du cytochrome P450 est affectée par la grossesse. Certaines isoenzymes voient leur activité augmentée (CYP3A4, 2A6, 2D6, 2C9) tandis que d'autres ont une activité réduite (CYP1A2, 2C19). Le résultat final est difficile à prédire puisqu'il existe une grande variabilité interindividuelle et certains médicaments peuvent être métabolisés par plusieurs enzymes. L'activité des uridines

diphosphates-glucuronosyltransférases (UGT) est également augmentée pendant la grossesse (cf. tableau 59.1) [2].

### Élimination rénale

Le flot sanguin rénal et la filtration glomérulaire sont augmentés significativement pendant la grossesse. Le taux de filtration glomérulaire des médicaments éliminés dans l'urine est donc affecté de façon importante (tableaux 59.1 et 59.2) [2].

Tableau 59.2 Modifications pharmacocinétiques survenant pendant la grossesse [2].

Médicaments/ Substances	Changements pharmacocinétiques	Recommandations et suivi
Acide valproïque [14, 15]	↓ C <sub>totale</sub> ↑ fl	Dosage de la fraction libre Augmenter la dose du médicament selon la réponse clinique et les dosages
Caféine	↑ T <sub>1/2</sub> ↓ Cl (T1, T2, T3)	Risque d'effets indésirables plus prononcés et prolongés Diminution de la consommation de caféine recommandée
Carbamazépine	↑ Cl ↓ T <sub>1/2</sub>	Dosage de la fraction libre Augmenter la dose selon la réponse clinique et les dosages
Héparine non fractionnée et HBPM	↑ Cl (T1, T2, T3)	Augmenter la fréquence d'administration Traitement : ajuster selon les taux d'anti-Xa
Digoxine	↑ Cl maternelle ↓ C <sub>max</sub> maternelle ↑ albumine fœtale Pgp placentaires	Suivi des concentrations plasmatiques Augmenter la dose du médicament Pour traiter une pathologie fœtale, doses importantes nécessaires
Fluoxétine et autres ISRS	↑ Cl (T3)	Augmenter la dose du médicament selon la réponse clinique
Lamotrigine	↑ Cl (T1, T2, T3)	Suivi des concentrations plasmatiques au moins à chaque trimestre Adapter la dose en fonction de la réponse clinique et des dosages
Lévothyroxine	↓ fl	Augmenter les doses dès le début de la grossesse Suivi du taux de TSH
Lithium	↑ Cl (T1, T2, T3) ↓ T <sub>1/2</sub>	Dosage des concentrations plasmatiques Augmenter la dose si nécessaire
Nicotine	↓ T <sub>1/2</sub> ↑ Cl (T2, T3)	Doses plus élevées peuvent être nécessaires (thérapie de remplacement) à T2 et T3
Nifédipine	↑ Cl (T3)	Suivi de l'efficacité clinique Augmenter les doses/fréquence d'administration si nécessaire
Phénytoïne	↓ C <sub>totale</sub> , ↑ fl ↑ Cl (T3) ↓ T <sub>1/2</sub>	Dosage de la fraction libre Augmenter la dose du médicament en fonction de la réponse clinique
Antirétroviraux	Cl et C <sub>max</sub> variables	Suivi de l'efficacité du médicament Suivi des concentrations plasmatiques de certains antirétroviraux éventuellement utile pour ajuster la posologie

↑ : augmentation; ↓ : diminution; C<sub>max</sub> : concentration maximale; Cl : clairance; C<sub>totale</sub> : concentration plasmatique totale; fl : fraction libre; HBPM : héparine de bas poids moléculaire; ISRS : inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine; T : trimestre; T<sub>1/2</sub> : demi-vie d'élimination; Vd : volume de distribution.  
Tableau adapté avec la permission de Ferreira E. *Grossesse et allaitement : guide thérapeutique*. Montréal : Éditions du CHU Ste-Justine; 2007.



**Période d'implantation (J0–J12 après fécondation)**

Les échanges materno-fœtaux étant peu importants, le risque de retentissement d'un agent exogène sur l'embryon est faible. L'exposition à un médicament pendant cette période répond à la « loi du tout ou rien », c'est-à-dire soit l'absence d'effet sur l'embryon, soit la mort embryonnaire.

**Période embryonnaire (2 premiers mois post-fécondation)**

Les organes se mettent en place selon un calendrier précis et le chorion est perfusé *via* le placenta par un fluide extracellulaire issu du plasma entraînant la diffusion des produits présents dans la circulation maternelle vers l'embryon. Durant cette période, le risque tératogène est le plus important.

**Période fœtale (3<sup>e</sup> mois – accouchement)**

Elle correspond à la croissance, la maturation et la différenciation des organes. La barrière placentaire assure l'étanchéité entre les circulations maternelle et fœtale, mais certains médicaments peuvent la franchir : les

médicaments lipophiles, de faible masse moléculaire, peu liés aux protéines ou non ionisés (selon leur pKa). Durant cette période, les risques pour le fœtus sont un retard de croissance intra-utérin, des anomalies fonctionnelles temporaires ou définitives mais les effets morphologiques sont rares.

**Période néonatale**

Un risque d'exposition est présent en cas de traitement maternel jusqu'à l'accouchement. En effet, à la naissance, le nouveau-né est seul pour éliminer le médicament. Les effets observés résultent soit d'une imprégnation (ex. médicaments iodés), soit d'un syndrome de sevrage (ex. benzodiazépines, morphiniques, bêtabloquants). Ces effets éventuels étant prévisibles, une prise en charge adaptée du nouveau-né est nécessaire afin de les anticiper.

**Médicaments contre-indiqués**

Le tableau 59.3 donne une liste des principaux médicaments contre-indiqués pendant la grossesse [7–30].

**Tableau 59.3 Principaux médicaments contre-indiqués pendant la grossesse [7–30].**

DCI Noms commerciaux	Période à risque	Effets	Conduite à tenir
Isotrétinoïne Roaccutane®, Procuta®, Curacne®, Contracne®, Acnetrait®	Période embryonnaire (médicaments tératogènes)	Risque malformatif de 20 à 25 % Atteintes du cœur, du système nerveux central des oreilles ou du thymus	– En prévision d'une grossesse : contraception obligatoire 1 mois après l'arrêt du traitement – En cas de découverte d'une grossesse : arrêt immédiat et surveillance ± interruption thérapeutique de grossesse – Guide ANSM du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne orale (2015) [7]
Misoprostol Cytotec®, Gymiso®, Misoone®, Artotec® (+ diclofénac)	Période embryonnaire (médicaments tératogènes)	Risque malformatif de 2 % Atteinte des noyaux des paires crâniennes (syndrome de Moebius) et des membres	Si poursuite de la grossesse : surveillance échographique fœtale ciblée
Mycophénolate mofétil, Mycophénolate sodique Cellcept®, Myfortic®	Période embryonnaire (médicaments tératogènes)	Risque de fausse couche : 50 % si exposition au 1 <sup>er</sup> trimestre de grossesse Risque malformatif de 25 % au 1 <sup>er</sup> trimestre Atteintes de l'oreille, fentes labio-narinales et palatines, micrognathies, cardiopathies, anomalies oculaires (colobomes), atrésies de l'œsophage, anomalies rénales	Accord de soins ANSM (avril 2016) [8]
Acide valproïque Dépakine®, Micropakine®, Dépakote®, Dépamide®	Période embryonnaire (médicaments tératogènes)	Risque malformatif de 9 à 15 % Malformations les plus fréquentes : cardiopathies, anomalies de fermeture du tube neural (spina-bifida), fentes labiales et/ou palatines, malformations rénales, urogénitales (hypospadias) et des membres, craniosténoses (notamment trigonocéphales), dysmorphies faciales caractéristiques	Ne pas prescrire de valproate/ acide valproïque chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses
	Pendant toute la grossesse	Troubles neurocomportementaux chez 30 à 40 % des enfants	Accord de soins ANSM (avril 2016) [9]
Méthotrexate		Risque de fausse couche même à faible posologie Risque malformatif de 6 % Atteintes du crâne avec dysmorphie faciale consécutive aux remaniements osseux, malformations des membres, retard de croissance intra-utérin et staturo-pondéral, cardiopathies congénitales	S'assurer de l'absence de grossesse avant le traitement Contraception efficace et durée des mesures contraceptives après l'arrêt : 4 mois pour l'homme et 2 mois pour la femme

(Suite)

Tableau 59.3 Suite.

DCI Noms commerciaux	Période à risque	Effets	Conduite à tenir
AINS, aspirine à dose > 500 mg/j et les inhibiteurs de COX2	Période foetale et néonatale	Mort foetale <i>in utero</i> ou néonatale par atteintes rénales et/ou cardiopulmonaires néonatales même lors de prises très brèves, voire en prise unique, à posologie usuelle	Formellement contre-indiqués à partir du début du 6 <sup>e</sup> mois de grossesse, en utilisation ponctuelle ou chronique quelle que soit la voie d'administration
IEC et ARAII	Période foetale et néonatale	Toxicité rénale parfois irréversible, voire fatale et hypoplasie des os de la voûte crânienne	En cas de découverte d'une grossesse : arrêt immédiat et substitution par une autre classe d'antihypertenseurs

### Risque lié à la prise de médicaments pendant la grossesse

La majorité des médicaments n'a jamais fait l'objet d'études cliniques chez les femmes enceintes. L'efficacité d'un médicament et ses effets indésirables sont généralement considérés comme étant les mêmes pendant la grossesse que ceux reconnus dans une population non enceinte. Les risques pour le fœtus et les impacts sur le déroulement de la grossesse sont obtenus à partir d'études animales, de notifications de cas, d'études épidémiologiques, d'études observationnelles et de registres d'exposition aux médicaments.

### Classification de la FDA et de l'ANSM

Plusieurs systèmes de classification des médicaments en fonction de leur potentiel tératogène existent, mais le plus utilisé et plus connu est celui de la *Food and Drug Administration* (FDA), l'agence américaine responsable des médicaments. Une lettre (A, B, C, D, X) est attribuée selon les résultats des études animales et humaines et le degré de la preuve de risque. Cette classification a été révisée et actualisée en 2015 avec des explications narratives par sections et sous-sections et elle inclut désormais les risques en cas d'allaitement et les risques potentiels sur les appareils reproducteurs [5].

L'ANSM propose cinq niveaux de conduite à tenir au cours de la grossesse, du plus restrictif au plus ouvert. Ils résultent de l'appréciation des effets observés chez l'animal (données observées dans le cadre des études menées chez l'animal en toxicité de la reproduction avec la substance active) et du nombre de grossesses exposées au cours du 1<sup>er</sup> trimestre sans augmentation du risque de malformation par rapport à celui observé dans la population générale : la contre-indication, l'utilisation déconseillée, à éviter par prudence, l'utilisation envisageable et l'utilisation possible [6].

### Sources d'information sur l'innocuité des médicaments durant la grossesse

Comme on ne peut se baser uniquement sur le système de classification de la FDA et de l'ANSM, il faut se tourner vers d'autres sources.

Les risques de l'exposition à un médicament pendant la grossesse et l'allaitement sont mentionnés dans la monographie accompagnant chaque médicament. Néanmoins, les

informations données dans ces rubriques sont vagues, succinctes, souvent désuètes et renseignent peu les cliniciens sur la conduite à tenir en cas d'exposition.

Il existe plusieurs autres références documentaires spécialisées, peu coûteuses et facilement accessibles pour renseigner les professionnels de la santé et les femmes. L'encadré 59.1 propose quelques-unes de ces sources. Avant de faire une recherche sur l'innocuité d'un médicament durant la grossesse, il faut procéder à une collecte de données complète, qui permettra de cibler la question et les circonstances particulières entourant la prise du médicament par la patiente, le stade précis de la grossesse lors de l'exposition, les antécédents médicaux, obstétricaux et médicamenteux, ainsi que les habitudes de vie.

### Encadré 59.1 Sources d'information spécialisées pour l'évaluation des risques d'un médicament durant la grossesse et l'allaitement

#### Livres de référence spécialisés

- Jonville-Béra AP, Vial T. Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque. Paris : Elsevier Masson ; 2012.
- Briggs GG, Friedman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation : a reference guide to fetal and neonatal risk, 9th ed. Baltimore : Williams & Wilkins ; 2011.
- Schaefer C, Peters PWJ, Miller RK. Drugs During Pregnancy and Lactation, 2nd ed. Londres : Academic Press (Elsevier) ; 2007.
- Ferreira E, et al. Grossesse et allaitement. Guide thérapeutique, 1<sup>re</sup> éd. Montréal : Éditions du CHU Sainte-Justine ; 2007.
- Hale TW. Medications and mothers' milk. 14th ed. Amarillo : Hale Publishing ; 2010.

#### Sites internet gratuits

- CRAT (Centre de référence sur les agents tératogènes) : [www.lecrat.org](http://www.lecrat.org).
- OTIS (*Organization of Teratology Information Specialists*) : [www.otispregnancy.org](http://www.otispregnancy.org).
- Motherisk : [www.motherisk.org](http://www.motherisk.org).
- Lactmed : <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>.

#### Bases de données informatiques payantes

- TERIS : <http://depts.washington.edu/terisweb/teris>.
- Reprotox : <http://www.reprotox.org>.

**Centres d'information spécialisés**

- Centre IMAGE (Info-médicaments en allaitement et grossesse), CHU Sainte-Justine/Université de Montréal (service réservé aux professionnels de la santé) : 514 345-2333.
- Motherisk (service en anglais pour les patientes et les professionnels de la santé) : 416 813-6780.
- CRAT (réservé aux professionnels de la santé) : 01 43 41 26 22.
- Centre de pharmacovigilance français (consulter le site pour trouver le centre le plus près) : www.centres-pharmacovigilance.net.

**Registres**

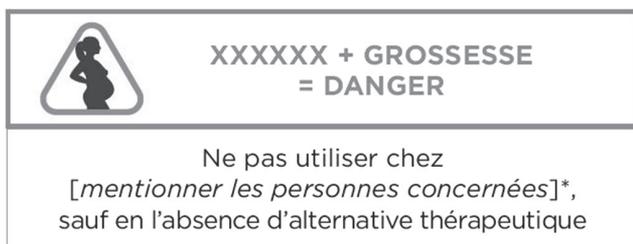
- FDA : www.fda.gov/womens/registries.

Les livres de référence ont l'avantage de condenser l'information et d'émettre des recommandations cliniques pratiques. Plusieurs sites internet sont très bien conçus, actualisés fréquemment, référencés et gratuits. Ils peuvent également constituer une bonne base pour débiter une recherche. Les bases de données informatiques payantes présentées dans l'encadré 59.1 proposent des résumés complets et concis sur les médicaments durant la grossesse. L'avantage de ces références est leur mise à jour régulière; toutefois, l'abonnement à ces bases de données nécessite un investissement qui peut se justifier dans plusieurs milieux où les femmes en âge d'avoir des enfants constituent une part importante de la clientèle.

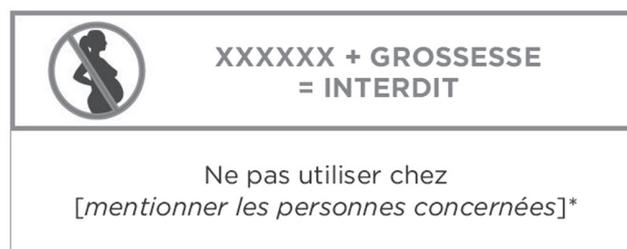
**Pictogrammes**

Depuis la publication d'un arrêté au JO du 11 mai 2017, 2 nouveaux pictogrammes officiels d'avertissement aux dangers potentiels des médicaments pour le fœtus (risque tératogène ou fœtotoxique) sont apposés par les laboratoires sur les conditionnements des médicaments qu'ils commercialisent depuis le 17 octobre 2017 :

- un triangle rouge sur fond blanc (fig. 59.2), contenant une silhouette de femme enceinte de couleur noire. Ce pictogramme est accompagné de la mention « Nom de la spécialité + grossesse = danger » et du message « Ne pas utiliser chez (mentionner les personnes concernées) sauf en l'absence d'alternative thérapeutique ». Le choix d'utiliser le médicament revient au prescripteur, qui doit en évaluer le rapport bénéfice/risque;
- un cercle rouge sur fond blanc (fig. 59.3), contenant une silhouette de femme enceinte de couleur noire, barrée



**Fig. 59.2** Pictogramme « danger » qui signale aux patientes que le médicament doit être utilisé uniquement s'il n'y a pas d'autre médicament disponible.



**Fig. 59.3** Pictogramme « interdit » qui signale aux patientes que le médicament ne doit pas être utilisé.



\* Le nom de la spécialité concernée (Dépakine®, Micropakine®, Dépamide®, Dépakote®, génériques) sera indiqué à cet endroit.

**Fig. 59.4** Pictogramme spécifique aux médicaments à base de valproate, à l'exception des dérivés de valproate indiqués en psychiatrie (valpromide, divalproate) en raison de leur contre-indication chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer sans contraception efficace.

d'un trait rouge. Ce pictogramme indique que l'utilisation du médicament est interdite chez la femme en âge de procréer sans contraception ou la femme enceinte. Il est accompagné de la mention « Nom de la spécialité + grossesse = interdit » et du message « Ne pas utiliser chez (mentionner les personnes concernées) »;

- un pictogramme spécifique aux médicaments à base de valproate et dérivés (fig. 59.4), applicable depuis le 1<sup>er</sup> mars 2017, avec un message adapté : « Ne pas utiliser chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer ou enceintes, sauf en cas d'échec des autres traitements ».

**Pathologies particulières à la grossesse**

Nous présentons ici quelques maladies particulières à la grossesse dont l'approche pharmacologique est spécifique.

**Hyperemesis gravidarum**

L'hyperemesis gravidarum (HG) représente la forme la plus sévère des nausées et vomissements de la grossesse. L'HG affecte 0,5 à 2 % des femmes enceintes et représente la principale cause d'hospitalisation au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. Après échec des mesures non pharmacologiques, la doxylamine (antihistaminique anti-H1) peut être utilisée. En effet, au Canada et aux États-Unis, une spécialité à base de

doxylamine a une AMM dans les nausées et vomissements de la grossesse (20 mg le soir + 10 mg le matin et l'après-midi si nécessaire). La doxylamine n'a pas l'AMM dans cette indication en France. Il est nécessaire d'hospitaliser ces femmes et de les réhydrater par voie intraveineuse (en y associant de la thiamine intraveineuse), tout en corrigeant les désordres électrolytiques, le cas échéant. Il existe plusieurs protocoles différents de thérapie pharmacologique. La majorité associe l'utilisation de médicaments antinauséux (diméthylhydrinate), prokinétiques (métoclopramide, ondansétron), antihistaminiques (diphénhydramine, hydroxyzine) et de pyridoxine. Il est parfois nécessaire de recourir à l'alimentation entérale ou parentérale [31].

### Prééclampsie

La prééclampsie ou hypertension gestationnelle avec protéinurie est une maladie spécifique à la grossesse. Elle semble être causée par une dysfonction placentaire qui engendre une dysfonction endothéliale systémique se manifestant par de l'hypertension artérielle, de la protéinurie, une coagulopathie, une atteinte neurologique, hépatique ou rénale. Le fœtus peut présenter un retard de croissance ou une mort in utero. Le traitement de la prééclampsie est l'accouchement. Le traitement pharmacologique antihypertenseur vise à protéger la mère des effets néfastes de l'hypertension artérielle, si la grossesse peut être prolongée pour éviter la prématurité du nouveau-né et les complications associées. Les médicaments antihypertenseurs recommandés sont l'alpha-méthyl dopa, la nifédipine, le labétalol et l'hydralazine. La bétaméthasone ou la dexaméthasone sont utilisées pour promouvoir la maturité pulmonaire fœtale (*cf. infra* Prématurité). Quelques traitements non pharmacologiques et pharmacologiques sont utilisés dans le but de prévenir la prééclampsie, avec un succès qui reste à prouver, comme la diminution du stress, la prise de suppléments vitaminiques, de calcium, l'aspirine (faible dose) et l'héparine [32–35].

### Diabète gestationnel

D'après la définition de l'OMS, le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiquée pour la 1<sup>re</sup> fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum. Il englobe donc deux entités :

- un diabète patent (DT2) méconnu avant la grossesse et qui persistera après l'accouchement ;
- une anomalie de la tolérance glucidique réellement apparue en cours de grossesse (en 2<sup>e</sup> partie) et disparaissant, au moins temporairement, en post-partum.

En France, la prévalence du diabète gestationnel est comprise entre 6 et 10 %. À court terme, les complications maternelles du diabète gestationnel sont un risque accru de pré-éclampsie et de césarienne et à long terme, 10 à 60 % des femmes deviendront diabétiques dans les 20 ans. Les complications fœtales sont la macrosomie avec risque accru de dystocie des épaules et une mortalité *in utero* augmentée en l'absence de traitement si la glycémie maternelle était supérieure à 1,05 g/L. Le risque

d'hypoglycémie néonatale est également augmenté. La pierre angulaire de la prise en charge thérapeutique est le régime diététique et l'autosurveillance glycémique. Si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints après 7 à 10 jours de règles hygiénodiététiques, la patiente sera traitée par insuline. Le schéma d'insulinothérapie sera adapté en fonction des profils glycémiques. Les données disponibles sont rassurantes concernant la sécurité et l'efficacité durant la grossesse des analogues rapides de l'insuline lispro (Humalog<sup>®</sup>) et de l'insuline asparte (Novomix<sup>®</sup> et Novorapid<sup>®</sup>). Les antidiabétiques oraux n'ont pas l'AMM pendant la grossesse et ne sont pas recommandés. Si une insuline d'action lente est nécessaire, il faut privilégier la NPH (Umuline<sup>®</sup>). Il n'existe pas de données pour la glulisine (Apidra<sup>®</sup>). Les données actuelles ne sont pas suffisantes pour une utilisation en routine des analogues lents de l'insuline [36].

### Prématurité

La bétaméthasone ou la dexaméthasone sont utilisées pour promouvoir la maturité pulmonaire fœtale si l'accouchement est envisagé entre 24 et 34 semaines de grossesse. Ces corticoïdes sont les seuls à traverser substantiellement la barrière placentaire [37, 38].

### Travail prématuré

Les trois agents pharmacologiques utilisés pour arrêter un travail prématuré, appelés agents tocolytiques, recommandés en 1<sup>re</sup> intention sont : les bêtamimétiques (salbutamol), les inhibiteurs calciques (nifédipine) et les antagonistes de l'ocytocine (atosiban) [39–42].

### Rupture prématurée des membranes

Il est aujourd'hui d'usage de donner une antibiothérapie aux femmes présentant une rupture prématurée des membranes dans l'optique de traiter une infection bactérienne vaginale sous-jacente. La plupart des protocoles utilisent l'érythromycine à raison de 1 g/j divisé en 3 à 4 doses en association avec de l'ampicilline intraveineuse suivie de l'amoxicilline orale pour un traitement total de 7 jours [43].

### Médicaments et allaitement

L'allaitement maternel est l'aliment optimal pour le bébé. En France, le taux d'allaitement total dans les premières 48 heures de vie est de 62 % [44]. La prise de médicaments pendant l'allaitement fait l'objet de nombreuses questions de la part des mères et des professionnels de la santé et peut causer, souvent de façon erronée, l'arrêt précoce de l'allaitement.

La plupart des médicaments est excrétée dans le lait maternel, mais généralement en trop faible quantité pour causer des effets indésirables. L'arrêt de l'allaitement est donc rarement justifié par la prise de médicaments par la mère. Plus rarement, certains médicaments suscitent des inquiétudes, que ce soit en raison de leur effet sur la diminution de la production de lait, de leur passage important dans le lait maternel, ou encore de leur profil de toxicité.

## Sources d'information sur l'innocuité des médicaments durant l'allaitement

Afin d'obtenir de l'information sur l'innocuité des médicaments durant l'allaitement, plusieurs sources sont à la disposition des pharmaciens. L'encadré 59.1 suggère quelques références.

## Principes de base sur l'exposition aux médicaments durant l'allaitement

L'utilisation d'un médicament chez une femme qui allaite devrait tenir compte de la nécessité et des bienfaits du traitement pour la mère et l'on devrait envisager parallèlement les problèmes potentiels chez le bébé allaité. Pour juger de ces risques, il faut évaluer la quantité totale de médicament à laquelle l'enfant allaité est exposé, le potentiel de toxicité pour ce dernier et l'effet des médicaments sur la production de lait.

Le clinicien peut se poser les questions de base comme celles qu'on doit se poser durant la grossesse, par exemple [45] :

1. Est-ce que le traitement est nécessaire ?
2. Est-ce que le traitement choisi est efficace ou un autre traitement serait-il préférable ?
3. Y a-t-il des risques à cesser le traitement ?
4. Quels sont les effets indésirables du traitement et peuvent-ils affecter le bébé allaité ?

## Quantification de l'exposition au médicament chez le nourrisson

La plupart des médicaments passe dans le lait maternel par diffusion passive [46]. Ce transfert dépend de la concentration plasmatique maternelle de médicament et de son passage à travers les alvéoles mammaires. Il est à noter que les mesures obtenues dans le lait en post-partum immédiat peuvent surestimer la quantité de médicament reçue car les espaces interalvéolaires sont plus grands durant cette période [46].

La concentration plasmatique d'un médicament est influencée par sa voie d'administration, sa posologie, son volume de distribution, son métabolisme et son élimination. Ces considérations s'appliquent aussi aux métabolites actifs du médicament.

Plus la concentration plasmatique maternelle libre d'un médicament est élevée, plus grands sont les risques de diffusion dans le lait maternel. Les substances liposolubles diffusent plus facilement dans le lait maternel (ex. phéno-barbital) [47]. Les substances faiblement liées aux protéines plasmatiques maternelles diffusent plus aisément dans le lait maternel (ex. lithium) [2]. La warfarine et le propofol, liés à 99 % aux protéines plasmatiques maternelles, diffusent très peu dans le lait maternel [46]. De même, plus le poids moléculaire est faible (< 500 Da), plus les médicaments diffusent dans le lait [46, 48]. Les médicaments ayant un poids moléculaire supérieur à 800 Da n'atteignent généralement pas des concentrations dans le lait qui sont cliniquement significatives (ex. insuline, héparine) [48].

On peut estimer la dose d'un médicament auquel un enfant allaité est exposé en déterminant la concentration

plasmatique du médicament chez le nourrisson ou encore en calculant, à partir des concentrations retrouvées dans le lait maternel, le pourcentage de la dose pédiatrique ou de la dose maternelle ajustée au poids à laquelle il sera exposé.

## Concentration plasmatique du médicament chez l'enfant allaité

Cette donnée permet de déterminer si le médicament pris par la mère est décelable chez le bébé et de comparer les niveaux mesurés aux concentrations sériques chez la mère ou aux concentrations connues thérapeutiques, afin de déterminer le potentiel pour l'enfant de présenter des effets indésirables secondaires à l'exposition au médicament. Il faut garder en tête que les données obtenues en post-partum immédiat peuvent être faussées par l'exposition *in utero* au médicament [48].

## Calcul du pourcentage de la dose pédiatrique

La mesure des concentrations sériques chez le nourrisson est l'outil le plus fiable pour quantifier son degré d'exposition au médicament. Toutefois, on retrouve souvent dans la documentation scientifique les mesures obtenues plutôt dans le lait maternel. Pour calculer le pourcentage de la dose pédiatrique à laquelle l'enfant est exposé, on divise la quantité quotidienne reçue par l'enfant allaité (en utilisant la concentration dans le lait maternel et une quantité de lait prise par le bébé de 150 mL/kg/j) par la dose thérapeutique usuelle en pédiatrie [46].

$$\begin{aligned} & \text{Quantité de médicament prise par le nourrisson (mg / kg / j)} \\ & = \text{Concentration dans le lait (mg / L)} \times 0,15 \text{ L / kg / j} \end{aligned}$$

$$\% \text{ de la dose pédiatrique} = \left[ \frac{\text{quantité de médicament prise par le nourrisson (mg / kg / j)}}{\text{dose pédiatrique (mg / kg / j)}} \right] \times 100$$

À moins de présenter un potentiel de toxicité élevé, un médicament qui induit une exposition correspondant à un taux de la dose pédiatrique inférieur à 10 % ne devrait pas occasionner d'effets indésirables chez l'enfant allaité né à terme et en bonne santé [47]. Un bébé prématuré ou avec un problème de santé peut être plus sensible aux effets indésirables d'un médicament, un suivi plus rapproché peut être nécessaire, sans toutefois compromettre l'allaitement. Certains médicaments exposant l'enfant à une dose supérieure à 10 % de la dose pédiatrique sont néanmoins utilisés si leur profil d'effets indésirables est bien connu (ex. ranitidine) [46].

## Dose maternelle ajustée au poids

La dose maternelle ajustée au poids (DMAP) est un bon indice de l'exposition à un médicament d'un enfant allaité quand on ne dispose pas d'une dose pédiatrique comme élément de comparaison. Cet indice tient compte de données publiées telles que le poids de l'enfant et de la mère, la dose quotidienne du médicament prise par la mère, la concentration du médicament dans le lait et la consommation estimée à 150 mL/kg/j de lait ingéré par l'enfant. Par exemple, pour

une mesure faite pour un médicament ayant une concentration maximale dans le lait de 1 mg/L, chez une mère prenant 100 mg/j et pesant 50 kg :

$$\text{Quantité de médicament prise par le nourrisson} \\ (\text{mg} / \text{kg} / \text{j}) = 1 \text{ mg} / \text{L} \times 0,15 \text{ L} / \text{kg} / \text{j} = 0,15 \text{ mg} / \text{kg} / \text{j}$$

$$\text{Dose maternelle} = 2 \text{ mg} / \text{kg} / \text{j}$$

$$\text{DMAP} = \left( \frac{\text{quantité prise par le nourrisson}}{\text{dose maternelle}} \right) \times 100 = 7,5 \%$$

De manière empirique, si un médicament présente une DMAP inférieure à 10 %, il ne devrait pas occasionner d'effets indésirables chez l'enfant allaité, né à terme et en bonne santé [47]. Ce pourcentage peut être ajusté à la baisse pour des médicaments présentant une toxicité importante, ou à la hausse pour ceux dont le profil d'effets indésirables connu est favorable.

### Potentiel de toxicité chez l'enfant allaité

Lorsqu'un effet indésirable est rapporté chez un enfant allaité, la relation entre les problèmes présentés par ce dernier et la prise d'un médicament par la mère est difficile à établir. L'association n'est généralement que qualifiée de « probable ». Les effets à long terme d'un traitement chronique sur l'enfant sont peu documentés. Des troubles du comportement (léthargie, somnolence, irritabilité, pleurs incessants) et la perturbation de l'alimentation (suction insuffisante, troubles digestifs), avec ralentissement de la prise de poids, sont les effets indésirables le plus souvent rapportés. Les médicaments le plus souvent impliqués dans les notifications d'effets indésirables sont aussi ceux qui sont le plus souvent prescrits aux femmes qui allaitent, c'est-à-dire les narcotiques, les antibiotiques, les antihistaminiques, les sédatifs et les antidépresseurs, ce qui n'implique pas que l'allaitement doive être cessé chez une mère prenant ces médicaments [47].

Les prématurés et les nouveau-nés constituent le groupe le plus à risque de présenter des effets indésirables aux médicaments car ils présentent une immaturité physiologique concernant l'absorption, le métabolisme, la distribution et l'élimination des médicaments. Les enfants de moins de 2 mois peuvent être plus sensibles aux effets indésirables des médicaments étant donné que l'élimination des médicaments peut être ralentie [47]. Chez une femme qui allaite, il est toujours préférable d'utiliser des médicaments bien tolérés en pédiatrie et dont l'usage est courant chez cette population.

### Médicaments diminuant la production de lait

L'interférence avec la sécrétion de prolactine et un effet sur le flux sanguin mammaire sont les mécanismes expliquant le mieux la diminution de la production de lait par certaines molécules [46, 49, 50]. L'effet des médicaments diffère d'une femme à l'autre. On tentera d'éviter autant que possible l'utilisation de médicaments pouvant diminuer la production de lait, en particulier durant le 1er mois suivant l'accouchement, au cours duquel l'allaitement n'est parfois pas encore bien établi.

## Médicaments pouvant être problématiques durant l'allaitement

Nous présentons ici les médicaments dont l'usage est préoccupant durant l'allaitement. Il est à noter qu'ils ne sont pas tous absolument contre-indiqués durant cette période. Pour certains médicaments, chez certaines femmes, l'allaitement peut être permis sous certaines conditions, en assurant un suivi étroit de l'enfant, alors que pour d'autres, l'allaitement doit être interrompu pour un certain laps de temps.

### Antibiotiques

Plusieurs antibiotiques passent peu dans le lait maternel et, par conséquent, peuvent être utilisés en allaitement. En revanche, les tétracyclines, le chloramphénicol et le métronidazole sont des antibiotiques faisant l'objet d'une mise en garde.

L'usage de tétracyclines est contre-indiqué chez les enfants de moins de 8 ans en raison du risque de coloration des dents de lait. Durant l'allaitement, la liaison du médicament au calcium présent dans le lait inactive en partie l'antibiotique. De plus, à partir des concentrations de doxycycline, minocycline et tétracycline mesurées dans le lait maternel, on estime qu'un nourrisson prendrait moins de 5 % de la dose maternelle ajustée au poids par le lait maternel [46, 51]. Aucun cas de coloration des dents de lait n'a été rapporté à la suite d'une exposition par l'allaitement. On s'entend généralement pour dire qu'un traitement de courte durée (maximum de 2 à 3 semaines) est compatible avec l'allaitement si d'autres options ne peuvent pas être utilisées, mais qu'un traitement prolongé devrait être évité en raison du manque de données et des inquiétudes au regard du potentiel d'effets indésirables [46, 51].

Un enfant allaité dont la mère prend une dose unique de 2 g de métronidazole, pour le traitement de la trichomonase, peut ingérer jusqu'à 25 % d'une dose pédiatrique. Plusieurs cliniciens recommandent d'attendre 12 à 24 heures après la prise de la dose avant de redonner le sein à l'enfant [51].

### Anticonvulsivants

La plupart du temps, les femmes sous traitement anticonvulsivant peuvent allaiter. Parmi les agents bien documentés, certains entraînent une exposition relativement faible pour le nourrisson (ex. acide valproïque, carbamazépine, phénytoïne), alors que d'autres peuvent entraîner une exposition modérée à élevée (ex. lamotrigine, phénobarbital) [46]. La dose prise par la mère, la polythérapie médicamenteuse ainsi que l'âge du bébé peuvent toutefois influencer sur notre analyse.

### Lamotrigine

Des prélèvements sanguins ont été réalisés chez environ 60 bébés allaités par des mères traitées par lamotrigine à des doses allant de 50 à 900 mg/j. Les concentrations plasmatiques chez les nourrissons pouvaient être élevées, variant entre 10 et 50 % des concentrations maternelles [46, 51]. Néanmoins, au moins une centaine de bébés ont été allaités par des mères sous lamotrigine, sans présenter d'effets indésirables [3, 15]. Un cas d'apnée sévère a été décrit chez un nouveau-né de 16 jours allaité par une mère présentant elle-même des niveaux sériques de lamotrigine élevés. Ce cas est attribué à une sédation excessive secondaire au médicament [52]. Ainsi, l'allaitement n'est pas contre-indiqué chez ces femmes, mais elles doivent être informées et avisées de

la nécessité d'assurer le suivi d'effets indésirables (rash, sédation) chez le nourrisson. Il est possible, dans certains centres, de faire un dosage plasmatique de la lamotrigine. Si la dose de la mère doit être augmentée durant la grossesse en raison des variations pharmacocinétiques, un plan de diminution des doses en post-partum doit être prévu pour éviter une toxicité.

### Phénobarbital

Les concentrations mesurées dans le lait maternel provenant de femmes traitées par des doses allant de 90 à 375 mg/j permettent d'estimer qu'un nourrisson sera exposé par le lait maternel à une quantité de phénobarbital pouvant correspondre à 25 % de la dose pédiatrique de départ [46, 51, 53, 54]. Les concentrations sanguines mesurées chez des bébés allaités correspondaient dans certains cas à 30 ou 40 % des concentrations plasmatiques maternelles [46, 51, 53]. Également, plusieurs cas de somnolence, de diminution de succion et de gain de poids ont été rapportés [3, 15, 18]. Si le bébé a aussi été exposé *in utero* au phénobarbital, il éliminera le médicament plus rapidement et risquera moins de présenter des effets indésirables en raison de l'induction hépatique qu'il aura acquise *in utero* [53]. Un suivi de la sédation et du gain de poids est suggéré. Des dosages sériques de phénobarbital pourraient être utiles dans certains cas.

### Antinéoplasiques

Ils ont des effets préoccupants en allaitement, principalement en raison de leur profil de toxicité [48]. Les jeunes bébés ayant une croissance rapide et des divisions cellulaires rapides, l'exposition à des agents cytotoxiques les met à risque d'effets indésirables. Certains agents sont tout de même relativement bien documentés et peuvent être utilisés en allaitement. Une analyse au cas par cas est donc suggérée.

### Lithium

Les premiers cas publiés dans les années 1970 faisaient état de bébés ayant des concentrations sériques variant entre 10 et 50 % des concentrations maternelles [46, 51]. Deux cas d'effets indésirables chez des nourrissons avaient été rapportés : un cas de cyanose, léthargie, inversement de l'onde T à l'électrocardiogramme (exposition *in utero* également) et un cas de concentrations sériques deux fois plus élevées que les concentrations maternelles secondaires à une déshydratation due à une infection des voies respiratoires [46, 51].

Ces dernières années, deux séries de cas cumulant 21 femmes ayant allaité et prenant des doses de lithium variant entre 600 et 1 500 mg/j ont été rapportées [55, 56]. Les concentrations plasmatiques de lithium chez les nourrissons atteignaient en moyenne 20 à 25 % des concentrations maternelles (jusqu'à 50 % chez un bébé).

Dans la série de cas la plus récente, on a suivi, chez les bébés, les taux de créatinine sérique, d'urée et de TSH [56]. Les valeurs d'urée et de créatinine sériques sont demeurées acceptables cliniquement. Un bébé a eu une valeur de TSH au-dessus des valeurs normales. Les auteurs ont conclu que :

- l'allaitement n'est pas nécessairement contre-indiqué chez une femme sous lithium, mais il ne devrait être considéré que chez les femmes sélectionnées avec précaution, fiables et stables ;

- un suivi des paramètres suivants devrait être fait chez le nourrisson : concentration sérique de lithium, TSH, urée et créatinine. Ce suivi devrait débuter entre 4 et 6 semaines post-partum (puisque une mesure réalisée plus tôt serait faussée par l'exposition *in utero*), puis être renouvelé toutes les 8 à 12 semaines ou lorsque cliniquement indiqué.

Une vigilance accrue est de mise en présence de conditions susceptibles de provoquer une déshydratation chez le bébé (ex. fièvre, gastro-entérite).

La mère doit connaître les signes d'intoxication au lithium : léthargie, succion diminuée, hypotonie.

De plus, une attention particulière devrait être accordée aux femmes atteintes d'un trouble bipolaire pour la préservation du sommeil autant que possible, de façon à minimiser le risque de rechute en post-partum. Si la dose de lithium a dû être augmentée durant la grossesse en raison de changements pharmacocinétiques, un plan de diminution des doses doit être prévu en post-partum de façon à éviter une toxicité [57].

## Médicaments du système cardiovasculaire

### Amiodarone

Bien que la liaison aux protéines plasmatiques de l'amiodarone soit supérieure à 99 %, ce médicament est lipophile, s'accumule dans les tissus, a une longue demi-vie d'élimination et, finalement, se concentre dans le lait maternel [46]. Des concentrations dans le lait maternel ont été mesurées à différents moments chez 8 femmes prenant des doses variant entre 200 et 400 mg/j [10, 46, 51]. Les concentrations mesurées sont variables et difficiles à prédire. On estime qu'un nourrisson peut ingérer une dose correspondant à 1 à 15 % de la dose pédiatrique, mais pouvant aller jusqu'à 60 % en considérant les données d'un de ces cas [10, 46, 51, 54]. Les concentrations plasmatiques d'amiodarone et de son métabolite actif chez les nourrissons sont aussi variables, pouvant atteindre 60 à 75 % des concentrations maternelles au cours de la 1<sup>re</sup> semaine de vie (reflétant probablement plutôt l'exposition *in utero*), et aller de non détectables à 25 % des concentrations maternelles plus tard, durant l'allaitement [10, 46, 51].

Compte tenu du mécanisme d'action de ce médicament et de la quantité d'iode qu'il contient, les inquiétudes portent sur des effets potentiels au niveau cardiaque et thyroïdien. Certains auteurs considèrent que l'allaitement est à éviter lors d'un traitement chronique, mais qu'un traitement de moins d'une semaine n'est pas contre-indiqué, dans la mesure où l'on attend 24 à 48 heures après la fin du traitement pour recommencer l'allaitement [46, 51]. Dans un tel cas, pour préserver la production de lait, la mère devra exprimer son lait. Si une femme allaite en prenant ce traitement, un suivi serré de la fonction cardiaque et thyroïdienne de l'enfant devrait être assuré. Le suivi des concentrations plasmatiques d'amiodarone chez le nourrisson pourrait aussi être utile.

### Acébutolol, aténolol et sotalol

Les données sur la compatibilité des bêtabloquants avec l'allaitement sont variables d'un agent à l'autre. Certains sont jugés compatibles avec l'allaitement (ex. labétalol, métoprolol, propranolol), alors que d'autres suscitent certaines inquiétudes [46, 51]. L'acébutolol, l'aténolol et le sotalol sont peu liés aux protéines plasmatiques, diffusent bien dans le

lait maternel et risquent de s'accumuler chez un jeune bébé étant donné qu'ils sont éliminés par voie rénale (immature en début de vie) [46, 47, 51]. Si une femme allaite en prenant l'un de ces trois médicaments, un suivi pour les signes et symptômes de blocage adrénergique devrait être suggéré (dyspnée, hypoglycémie, léthargie, bradycardie).

Le passage de l'acébutolol dans le lait maternel a été évalué chez 7 femmes prenant des doses variant entre 200 et 1 200 mg/j au cours des 13 jours suivant l'accouchement [10, 46]. À partir des concentrations mesurées dans le lait maternel, on estime qu'un nourrisson exclusivement allaité pourrait recevoir jusqu'à 10 % de la DMAP (incluant le métabolite actif). L'utilisation de ce médicament n'est pas connue en pédiatrie. Un des bébés a présenté une hypotension artérielle, des bradycardies et une tachypnée transitoire (exposé aussi *in utero*, mais les concentrations chez cet enfant ont augmenté en post-partum).

Chez environ 25 femmes ayant reçu des doses de 25 à 200 mg/j d'aténolol, on a estimé, à partir des concentrations mesurées dans le lait maternel, qu'un nourrisson exclusivement allaité recevrait 7,5 à 35 % de la dose initiale utilisée en pédiatrie [46, 51, 54]. Une étude intéressante à cet égard a estimé la prise d'aténolol chez 32 nourrissons à 2–4 semaines de vie, à 3–4 mois post-partum et à 6–8 mois post-partum. Elle a conclu à une exposition moyenne respective d'environ 9, 5 et 3 % de la DMAP respectivement, faisant dire aux auteurs que la prise d'aténolol chez un bébé de plus de 3 mois de vie pose probablement peu de risques [51]. Un cas de bradycardie, de cyanose et d'hypothermie chez un nouveau-né de 5 jours de vie a été rapporté, mais plusieurs autres cas de bébés allaités, n'ayant pas présenté d'effets indésirables, sont aussi documentés [46, 51].

L'utilisation de sotalol durant l'allaitement a été évaluée chez 7 femmes prenant des doses variant entre 160 et 600 mg/j [5, 54]. À partir des concentrations mesurées dans le lait maternel, on estime que le nourrisson prendrait par le lait une quantité de médicament équivalente à 25 à 100 % de la dose initiale utilisée en pédiatrie [10, 46, 47, 51].

### Radiopharmaceutiques

L'utilisation de radio-isotopes iodés durant l'allaitement suscite certaines inquiétudes en raison de leur action potentielle sur la glande thyroïde de l'enfant. Les recommandations quant à la durée de l'arrêt de l'allaitement sont très variables en fonction de l'agent et de la dose utilisée. Un arrêt d'allaitement peut ne pas être nécessaire pour certains agents, alors que pour d'autres, un arrêt de plusieurs semaines doit être envisagé [57]. Dans la majorité des cas, une consultation du médecin responsable devrait avoir lieu, car ce dernier pourrait moduler cette recommandation selon le cas, en fonction de l'examen de la patiente.

### Conditions nécessitant l'arrêt de l'allaitement

Beaucoup plus fréquemment que la prise de médicaments, la présence de maladies maternelles justifie la décision de ne pas allaiter ou d'arrêter l'allaitement. Parmi celles-ci, mentionnons la présence d'une néoplasie, d'une tuberculose active contagieuse, d'une infection active à cytomégalovirus avec un enfant prématuré, d'une mastite à herpès simplex type 1, d'une infection à VIH (virus de l'immunodéficience humaine) et à HTLV-I et II (*Human T-Lymphotropic Virus*) [45].

#### Cas clinique n° 1

Une de vos patientes régulières, traitée pour un diabète de type 2 par de la metformine et pour de l'hypertension artérielle par du ramipril, vous achète un test d'ovulation et vous demande des explications pour l'utiliser et interpréter le résultat.

##### Question

Quelles questions posez-vous et quelles recommandations formulez-vous au moment de la dispensation du test d'ovulation ?

##### Réponse

Vous confirmez auprès de la patiente que le test d'ovulation est bien pour elle et qu'elle désire être enceinte. Si tel est le cas, vous devez l'avertir sans l'affoler sur le risque tératogène des médicaments qu'elle prend au long cours. Vous l'orientez vers les médecins spécialistes qui la suivent pour son diabète de type 2 et son hypertension artérielle afin qu'ils réévaluent ses traitements et lui prescrivent des médicaments autorisés pendant la grossesse.

#### Cas clinique n° 2

Une patiente que vous ne connaissez pas vous demande de l'ibuprofène 200 mg pour traiter un mal de tête apparu depuis 2 heures.

##### Question

Lui délivrez-vous ce médicament en vente libre ?

##### Réponse

Avant de le délivrer, vous devez vous assurer que le traitement est bien pour elle et qu'elle n'est pas enceinte. Si la patiente paraît étonnée de vos questions, vous pouvez lui indiquer que les AINS sont contre-indiqués pendant la grossesse et qu'il faut leur préférer le paracétamol pour traiter les céphalées.

### Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse :  
<http://www.em-consulte/e-complement/475077>.