

Médicaments, grossesse et allaitement

1- Introduction :

L'innocuité d'un médicament pendant la grossesse ne peut jamais être garantie de manière absolue

Un effet nocif sur le nouveau-né n'est démontré de façon certaine que pour un petit nombre de médicaments

La situation n'est pas claire pour la plupart des médicaments

2- Changement physiologique et leur effet sur la pharmacocinétique

Absorption	distribution	métabolisme	excrétion
- Diminution de motilité gastro Intestinale - augmentation du temps de transit (Tmax) -pH gastrique élevé -Nausées et vomissement -Augmentation de perfusion cutanée -Augmentation de flux sanguin pulmonaire	-Présence du liquide amniotique, placenta -Augmentation de la masse adipeuse (autre compartiment) -Hypo albuminémie	Modification de l'activité enzymatique (Augmentation de l'œstrogène et de la progestérone)	-Augmentation de la filtration glomérulaire (cl) -Diminution de sécrétion biliaire

La modification de la fraction libre, de la clairance et de l'activité enzymatique pousse à faire un suivi de l'efficacité des médicaments (comme carbamazépine, l'acide valproïque, l'héparine, la digoxine, le lithium, la nifédipine...) qui demande une augmentation ou une diminution des doses/fréquence de prise.

3- Définition de la tératogenèse

Un agent est qualifié de tératogène s'il modifie le développement d'un ou plusieurs organes fœtaux, l'effet tératogène peut se manifester par une malformation structurelle, un avortement spontané, une mort in utero néonatale, un retard de croissance in utero, un accouchement prématuré, un cancer, un problème de développement cognitif ou physique après la naissance.

La tératogénicité peut être dû à une infection comme la toxoplasmose, un produit chimique (plomb), un agent physique (radiation) ou un médicament. (Un médicament tératogène dépend de son passage transplacentaire, de l'âge de la grossesse et la dose du médicament. Il provoque des malformations morphologique (embryogenèse) ou structurelle (foeto-genèse).

3.1 Les risques selon l'âge gestationnel :

Semaines 1 et 2 : effet « tout ou rien »

<27 jours : effet sur tube neural

18-60 jours : organogenèse : si effets tératogènes : anomalies structurelles, exemple le méthotrexate, rétinoïdes, thalidomide, AVK, antiépileptiques.

2ème et 3ème trimestre : effet foeto toxique :

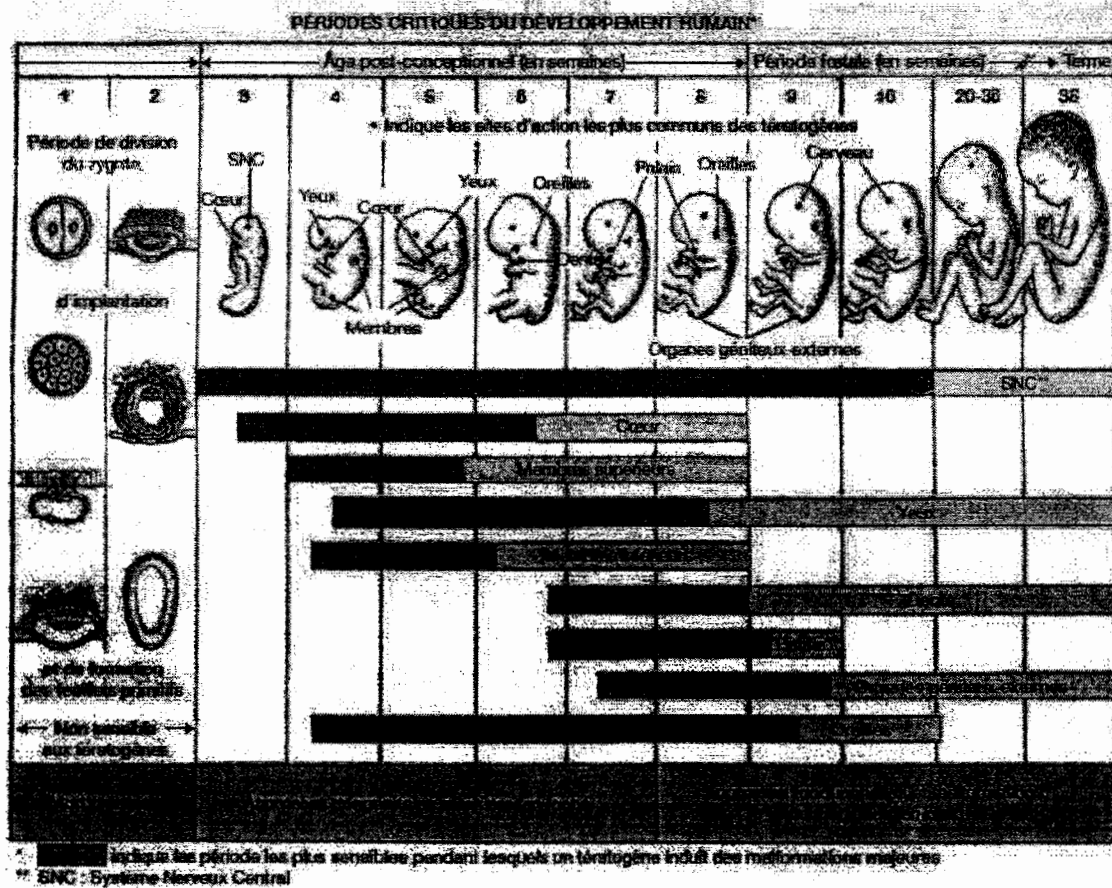
Retard de croissance, troubles fonctionnels (> structuraux), conséquences cliniques en rapport avec les effets pharmacodynamiques du médicament

Exemples : AVK – AINS – B-bloquants – IEC – tétracyclines, antidépresseurs de type ISRS

Périnatal

Interférence avec accouchement

Imprégnation nouveau-né ; ensuite risque sevrage



4- Aspect physio-pharmacologiques:

Diffusion à travers le placenta:

Diffusion passive +++

Dépend de plusieurs facteurs:

Poids moléculaire : < 600D (héparine, insuline)

Liposolubilité : Médicaments lipophiles diffuse rapidement

Degré de dissociation : Rétention des bases chez le fœtus.

Liaison aux protéines plasmatiques : limite la vitesse et la quantité de médicaments traversant le placenta.

Age de la grossesse : Echanges fœto-maternel plus importants vers la fin de la grossesse.

4.1 Risques liés à quelques groupes de médicaments :

Les dérivés de synthèse de la vitamine A: Isotrétinoïne Roaccutane*

Indiqués dans les formes sévères d'acnés. Effet tératogène puissant (surtout du SNC).

Règles strictes d'utilisation : contraception efficace.

Les Psychotropes:

Les antidépresseurs : Possible risque tératogène et de détresse respiratoire à la naissance.

Lithium : Effet tératogène (5% malformations)

Les neuroleptiques : risque tératogène pour certaines phénothiazines

- L'halopéridol et la chlorpromazine ne sont pas tératogènes.

Les anticonvulsivants

Les barbituriques : « le phénobarbital » risque tératogène le – élevé

L'acide valproïque et Carbamazépine : risque de Spina bifida est de 1%.

Les Anticoagulants:

Les AVK sont tératogènes, Au cours de la grossesse, on utilise la Calciparine

Les Antidiabétiques oraux:

Risque malformatif + risques liés aux déséquilibres du diabète maternel

Diabète doit être équilibré par l'insuline.

Les AINS: Risque tératogène, risque de fœtotoxicité et de toxicité néonatale

Les Antibiotiques: 3 groupes sont utilisables :

Bétalactamines, Macrolides, Polypeptides.

5- Symptômes associés

Palpitation, Nausées et vomissement, reflux, constipation, infections urinaires, douleurs.

On commence par des mesures non pharmacologiques le plus souvent suffisantes sinon on passe au traitement médicamenteux :

- 1- **Nausées et vomissements** : 50-80% des femmes en début de grossesse, Max à 9e semaine de la grossesse ; disparaissent entre semaine 16-20.:
Antihistaminiques non phénothiazéniques (doxylamine) ou métoclopramide en 2^{ème} intention.
- 2- **reflux** : *antiacides, ranitidine* mais pas en première intention
- 3- **constipation** : laxatifs de lest, lactulose, macrogol dans les cas réfractaire mais pas d'huile de paraffine.
- 4- **infection urinaire** : le choix de l'antibiotique selon l'antibiogramme

Amoxicilline : 1er choix, nitrofurantoïne (pas en fin de grossesse, risque anémie hémolytique NN)

Si résistance 1er choix : amoxicilline acide clavulanique sinon céphalosporine (cefuroxime)

Les antibiotiques à éviter :

Les fluoroquinolones (atteintes irréversible du cartilage)

Sulfamidés et triméthoprim : tératogène, ictère nucléaire nouveau-né si prise proche de l'accouchement.

5- douleurs :

Médicament de 1er choix : Paracétamol

les AINS sont contre-indiqués après 28 semaines – risque de fermeture prématurée du canal artériel, HTA pulmonaire chez le NN, hémorragie chez la mère et l'enfant, œdèmes et inhibition des contractions chez la mère.

Risque même lors d'une prise à très court terme.

À déconseiller même en début de grossesse (risque de malformations : controversé)

Aspirine : non recommandée en général, Tératogénicité possible, mortalité/hémorragie périnatale, faible poids de naissance mais peut-être utilisée pour la prévention de l'éclampsie (faible dose)

6- Médicaments nécessaire en cas de grossesse :

vitamines et sels minéraux :

Acide folique : deux à trois mois avant la grossesse, La prise d'acide folique devrait se poursuivre pendant la grossesse et l'allaitement. La supplémentation en acide folique diminue les risques des anomalies du tube neural.

Calcium et vitamine D

La déficience en vitamine D est associée à des issues défavorables pour la mère et le fœtus : pré-éclampsie et diabète gestationnel pour la mère, retard de croissance intra- utérin, pathologies squelettiques, hypocalcémie néonatale et crise convulsives chez le nouveau- né

vitamine A :

Un niveau bas de vitamine A provoque un retard de croissance intra- utérin

Un apport excessif de vitamine A est tératogène. Il est suggéré de ne pas dépasser 10 000 unités/jour

Autres : le zinc, le magnésium et les vitamines B1, B2, B6 et C.

7- Pathologies particulières à la grossesse et traitement

Hyperemesis gravidarum (HG) : représente la forme la plus sévère des nausées et vomissements de la grossesse, l'hospitaliser est nécessaire pour la réhydratation par voie intraveineuse

(En y associant de la thiamine intraveineuse), tout en corrigeant les désordres électrolytiques, s'il y a lieu.

Pré- éclampsie : ou hypertension gestationnelle avec protéinurie est une maladie unique à la grossesse. Elle semble être causée par une dysfonction placentaire. Les médicaments antihypertenseurs recommandés sont l'alpha- méthyl dopa, la nifédipine, le labétalol (aténolol à éviter) et l'hydralazine.

Sulfate de magnésium en IV (contre les convulsions)

Prématurité

La bêtaméthasone ou la dexaméthasone sont utilisées pour promouvoir la maturité pulmonaire fœtale si l'accouchement est envisagé entre 24 et 34 semaines de grossesse.

Travail pré terme : arrêté par les agents tocolytiques, présentent une efficacité mitigée. Les plus utilisés sont la nifédipine orale, l'indométhacine et les bêtamimétiques (ex. : salbutamol)

En cas d HTA :

Les IEC et les Sartans sont contre indiqués pendant toute la durée de la grossesse

Risques pour fœtus : IR (oligohydramnios), hypoplasie pulmonaire, dysmorphies, retard de croissance, mort fœtale.

Les diurétiques : sont contre indiqué en ca de pré éclampsie. Un thiazine à faible dose avant grossesse peut être poursuivi

8- Conclusion

Principe de précaution : **ne pas donner**

Si médicament nécessaire :

Peser pour/contre

Préférer médicaments utilisés depuis longtemps et régulièrement pendant la grossesse

Prudence +++ pendant les périodes les plus à risque

Dose la plus faible possible (pour minimiser exposition fœtale)

Décourager la prise de médicaments en vente libre

Si médicament tératogène, contraception efficace est obligatoire

MÉDICAMENTS ET ALLAITEMENT

1- Introduction

La plupart des médicaments sont excrétés dans le lait maternel, mais généralement en trop faible quantité pour causer des effets indésirables. Le transfert dans le lait maternel se fait par diffusion passive et dépend de :

La dose et la concentration plasmatique maternelle de médicament et de son passage à travers les alvéoles mammaires.

La liposolubilité (phénobarbital), La liaison protéique faible (lithium), Le poids moléculaire L'arrêt de l'allaitement

Un médicament ne peut être donné en cas d'allaitement que s'il est nécessaire, efficace, ne provoque pas des effets indésirables pour le bébé allaité

- 2- **Médicaments diminuant la production de lait :** par diminution de la production de lait ou interférence avec la sécrétion de prolactine et un effet sur le flux sanguin mammaire (clomifène, bromocriptine, œstrogène, pseudoéphédrine...)

Certains médicaments pouvant être problématiques durant l'allaitement ce qui demande un suivi étroit de l'enfant ou arrêt transitoire de l'allaitement comme :

les tétracyclines, le chloramphénicol et le métronidazole, lamotrigine, phénobarbital, lithium, amiodarone, acebutolol..

Certaines conditions imposent l'arrêt de l'allaitement comme certaines infections bactériennes ou virales

3- Consignes générales d'utilisation des médicaments au cours de l'allaitement

Choisir des médicaments à courte durée d'action, et demander à la mère de les prendre immédiatement après la tétée.

Donner la préférence à un médicament dont le passage dans le lait est connu, et pour lequel il existe une dose pédiatrique (ou néonatale).

Eviter d'administrer des médicaments qui entraînent un risque d'effets secondaires graves sur base d'un mécanisme immunoallergique.

En cas d'administration d'une dose unique d'un médicament incompatible avec l'allaitement, on conseille d'attendre une période équivalant à 4 à 5 demi-vies pour reprendre l'allaitement

Médicaments admis lors de l'allaitement

Classe pharmacologique	Médicaments
Antalgiques	Paracétamol, ibuprofène
Anticoagulants	Héparine
Endocrinologie	Insuline, lévothyroxine
Anti-infectieux	Amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique
Corticoïdes	Prednisone, prednisolone Budésonide, béclo méthasone en inhalation
Laxatifs	Mucilages
Antidiarrhéiques	Argile, charbon, lopéramide

Médicaments	Période critique d'exposition	Doses utilisées dans les cas d'anomalies	Description des effets tératogènes et incidence
Agents alkylants (busulfan, chlorambucil, cisplatine, cyclophosphamide, dacarbazine, Ifosfamide, melphalan)	Embryogénèse	Doses variables, le plus souvent celles utilisées en oncologie en polythérapie	Malformations de plusieurs organes (incluant anomalies des membres, microcéphalie, craniocynose, anomalies des oreilles, fentes labio-palatines), patron décrit surtout pour le cyclophosphamide; incidence non définie
Amiodarone	À partir de 10 semaines après la fécondation	Doses antiarythmiques usuelles	Hypothyroïdie (17 %, goitre présent dans certains cas) et hyperthyroïdie (3 %) transitoires
Androgènes (danazol, testostérone et dérivés)	Danazol : à partir de la 6 ^e semaine après la féconda- -tion. Testostérone : période non définie mais probablement similaire	Danazol : 200 mg par jour ou plus	Virilisation des organes génitaux externes des fœtus d' sexe féminin ; incidence non définie
Antiépileptiques de première génération (acide valproïque ou divalproex sodique, Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne)	Embryogénèse pour les anomalies structurelles Acide valproïque : toute la grossesse pour les atteintes de développement neurocomportemental	Doses usuelles de traitement de l'épilepsie Relation dose-réponse observée pour l'acide valproïque, la carbamazépine et le phénobarbital dans au moins une étude.	Malformations du tube neural (acide valproïque et carbamazépine), malformations cardiaques, fentes labio-palatines, malformations squelettiques, urogénitales, cranio-faciales et digitales, microcéphalie ; toutes les anomalies : incidence entre 5 et 10 % (environ 5 % pour la carbamazépine et jusqu'à 10 à 17 % pour l'acide valproïque). Acide valproïque : anomalies du développement neurocomportemental.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	3 ^e trimestre	Doses thérapeutiques usuelles	Oligoamnios, dysfonction rénale ; fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire néonatale secondaire (constriction du canal artériel rare avant 25 semaines, 50-70 % à 30 semaines et 100 % à partir de 32 semaines post-fécondation)
Antimétabolites (aminoptérine, cytarabine, 5-fluorouracile, mercaptopurine, méthotrexate, thioguanine)	Embryogénèse	Doses variables, mais le plus souvent celles utilisées en oncologie en polythérapie ; pour le méthotrexate, quelques rapports avec des doses de traitement d'arthrite ou de psoriasis. Pour le méthotrexate, 10 mg par semaine suggéré comme dose seuil, bien que quelques exceptions aient été publiées.	Mercaptopurine : non tératogène aux doses usuelles de traitement de maladie inflammatoire de l'intestin Aminoptérine, méthotrexate : malformations du système nerveux central, squelettiques, des membres, du crâne, fentes labio- palatines, rétrognathie ou micrognathie, anomalies des oreilles, retard mental ; incidence et sévérité des malformations augmentent avec la dose utilisée, notamment pour le méthotrexate
Corticostéroïdes systémiques	Embryogénèse (la palatogénèse se déroule de la fin de la 5 ^e semaine jusqu'à la 12 ^e semaine post-fécondation, la période la plus critique se situant entre 6 et 9 semaines post-fécondation)	Doses anti-inflammatoires systémiques	Fentes labiales ou palatines ; risque augmenté de 3 à 4 fois, soit un risque absolu d'environ 3 à 4 cas pour 1000 naissances

Médicaments	Période critique	Doses initiales dans les cas d'anomalies	Description des effets tératogènes et incidence
Diéthylstilbestrol	1 ^{er} et 2 ^e trimestres	1,5 à 150 mg par jour	Filles : Adénocarcinome vaginal ou cervical à cellules claires ; incidence $\leq 1,4$ pour 1000 expositions. Anomalies structurelles génitales (surtout au niveau du col utérin et du vagin) ; incidence estimée à 25 %. Ces anomalies sont associées à augmentation du risque d'avortement spontané et de prématurité. Garçons : anomalies génitales, anomalies de la spermatogénèse
Fluconazole	Période critique non définie	400 mg par jour ou plus pendant plusieurs jours (souvent durant toute la grossesse dans les cas décrits)	Malformations squelettiques et cranio-faciales, fentes palatines et parfois cardiaques ; incidence inconnue
IECA et ARA	2 ^e et 3 ^e trimestres	Doses usuelles pour le traitement de l'hypertension	Dysgénésie rénale, oligoamnios, hypoplasie pulmonaire, défaut d'ossification du crâne, hypotension, insuffisance rénale, contractures des membres, restriction de croissance intra-utérine ; incidence inconnue
Isotrétinoïne, acitrétine, étrétinate, vitamine A (surdose pour la vitamine A)	Embryogenèse (risque d'effet tératogène après l'embryogenèse n'est pas exclu)	0,2 à 1,5 mg/kg/jour pour l'isotrétinoïne, mais une seule dose associée à des malformations caractéristiques ; pour la vitamine A, doses supérieures à 10 000 UI par jour	Avortements spontanés, malformations du système nerveux central, du crâne, des yeux et des oreilles, cardiaques, du thymus, des membres, micrognathie, fentes labiales ou palatines, retard mental ; incidence estimée à 25 à 30 % avec l'isotrétinoïne (probablement plus élevée pour les anomalies du développement neurologique)
Lithium	Embryogenèse, plus précisément organogenèse cardiaque (entre 3 et 8 semaines post-fécondation)	Doses usuelles de traitement	Malformations cardiaques (incidence 0,9 à 6,8 %), notamment anomalie d'Ebstein (incidence estimée entre 0,05 et 0,1 %)
Méthimazole	Embryogenèse	Doses usuelles de traitement	Aplasia cutis, syndrome d'exposition comprenant atrophie des hoanes, atrophie de l'œsophage, anomalies faciales mineures et retards de développement ; incidence inconnue, mais probablement faible
	À partir de la 10 ^e semaine après la fécondation pour les anomalies transitoires de la fonction thyroïdienne	Doses usuelles de traitement	Hypothyroïdie transitoire chez 1 à 5 % des nouveau-nés, goitre dans certains cas.
Misoprostol	Embryogenèse (anomalies structurelles) ; toute la grossesse (perte de la grossesse secondaire aux contractions utérines)	Dose à partir de 200 mcg	Anomalies liées à une rupture vasculaire secondaire à des contractions utérines, par exemple des malformations des membres, une extrophie vésicale, et de façon plus importante une association avec un risque accru de syndrome de Moebius (paralysie des nerfs crâniens VI et VII et parfois d'autres nerfs crâniens) parfois associé à un retard mental. Risque d'avortement spontané, perte fœtale ou prématurité.

Medicaments	Période critique d'exposition	Doses utilisées dans les cas d'anomalies	Description des effets tératogènes et incidence
Molétim, cophénolate ou acide mycophénolique	Période critique non définie	dose usuelle de traitement	Anomalie des oreilles (microtie ou anotie ou atresie ou plus rarement absence du canal auditif externe), fentes labio-palatines, micrognathie, anomalies ophtalmiques, malformations cardiaques, anomalies des doigts ; risque accru d'avortement spontané ; incidence inconnue.
Pénicillamine	Période critique non définie	Doses supérieures à 900 mg par jour associées à un risque accru	Hyperélasticité cutanée, apparemment réversible, hernies inguinales, anomalies des articulations et anomalies du système nerveux central, incidence non définie mais probablement faible
Propylthiouracil	À partir de la 10 ^e semaine après la fécondation	Doses de traitement habituelles	Hypothyroïdie transitoire chez 1 à 5 % des nouveau-nés, goître dans certains cas
Quinine	Période critique non définie, probablement embryogénèse	Doses pour induire un avortement (entre 1 et 8 g par jour lorsque les doses étaient connues) ; les doses du traitement de la malaria ne comportent pas ce risque	Surdité et cécité (hypoplasie des nerfs auditif et optique), incidence inconnue
Tétracyclines	À partir de 14 semaines après la fécondation	Doses usuelles de traitement	Coloration des dents, incidence inconnue
Thalidomide	Embryogénèse (entre les 20 ^e (±1) et 36 ^e (±1) jours après la fécondation)	50-100 mg par jour	Développement anormal d'un ou plusieurs membres, sur tout amélie ou phocomélie, malformations cardiaques, urogénitales, gastrointestinales, des oreilles (microtie), incidence de 20 à 50 %
Triméthoprime	Embryogénèse	Doses usuelles de traitement	Malformations cardiaques, génito-urinaires, fentes labio-palatines et anomalies du tube neural, incidence imprécise, probablement inférieure à 6 %
Warfarine	Embryogénèse (entre 4 et 7 semaines après la fécondation)	Doses usuelles de traitement	Avant 4 semaines post-fécondation : pas de risque accru d'anomalies Entre 4 et 7 semaines post-fécondation : embryopathie à la warfarine incluant hypoplasie nasale avec parfois une atresie des choanes, dysplasie des épiphyses osseuses, malformations vertébrales, incidence estimée le plus souvent entre 6 et 10 % (une étude rapporte une incidence de 25 à 30 % mais réfère à de petits groupes de patientes)
	Après 7 semaines post-fécondation	Doses usuelles de traitement	Anomalies hétérogènes du système nerveux central, incluant hémorragies intracrâniennes, anomalies oculaires, rapporté plus rarement

IECA : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ARA : antagonistes des récepteurs I de l'angiotensine II.

6 Source : Tableau modifié avec permission de Ferreira E. Grossesse et allaitement : guide thérapeutique. Éditions du CHU Ste-Justine, 2007.

Substances	Mécanisme	Impact clinique/commentaires
Alcool	Interférence avec le réflexe d'éjection du lait ; inhibition de la libération d'ocytocine	Diminution transitoire avec prise d'alcool occasionnelle, le temps d'éliminer l'alcool ingéré.
Cloniphène, tamoxifène	Diminution de la prolactine.	Utilisés dans le passé pour supprimer la lactation.
Dérivés de l'ergot - Bromocriptine - Cabergoline - Ergotamine - Ergotamine - Méthylergonovine	Diminution de la prolactine par un effet agoniste dopaminergique	Utilisation de quelques doses d'ergonovine pour le traitement de l'hémorragie post-partum n'est pas inquiétante. Cas documentés de femmes atteintes d'hyperprolactinémie ayant pu allaiter sous bromocriptine. La cabergoline est utilisée pour supprimer la lactation en post-partum immédiat.
Oestrogènes	Inhibition de la lactogénèse et diminution de la production de lait (mécanisme reste à clarifier).	Les progestatifs ne devraient pas diminuer la production de lait et sont des options de premier recours durant l'allaitement.
Pseudoéphédrine	Diminution de la production de lait rapportée dans une étude (mécanisme reste à clarifier).	Éviter chez les femmes ayant une production de lait insuffisante. Il est peu probable que l'utilisation de quelques doses ait un impact cliniquement significatif.