



# Comité National de l'Enfance

13 boulevard Lefebvre 75015 Paris

## DOCTEUR LAVAUD

Avant de commencer cette séance, je tiens à remercier les organisateurs des Entretiens de Bichat d'avoir bien voulu confier au Comité National de l'Enfance le thème que nous allons traiter aujourd'hui,

## **« MÉDICAMENTS, GROSSESSE ET ALLAITEMENT ».**

Pour traiter les différents sujets, nous avons fait appel à l'équipe de Madame ELEFANT du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes à l'Hôpital Trousseau.

- **Docteur Elisabeth ELEFANT :**  
**« GÉNÉRALITÉS ET MÉDICAMENTS A RISQUE EN COURS DE GROSSESSE »**
- **Docteur Catherine VAUZELLE :**  
**« THÉRAPEUTIQUES DES PATHOLOGIES COURANTES EN COURS DE GROSSESSE »**
- **Docteur Marie-Pierre COURNOT :**  
**« THÉRAPEUTIQUES NEUROPSYCHIATRIQUES EN COURS DE GROSSESSE »**
- **Docteur Françoise BAVOUX :**  
**« MÉDICAMENTS ET ALLAITEMENT ».**



## **MADAME LE DOCTEUR ELISABETH ELEFANT**

### **« GENERALITES ET MEDICAMENTS A RISQUE EN COURS DE GROSSESSE »**

Bonjour à tous. J'ai le privilège d'inaugurer cette table ronde en vous parlant de généralités, soit dans l'objectif de traiter, soit dans l'objectif d'analyser un risque pour une grossesse déjà exposée, et de vous présenter quelques thérapeutiques à risque, sans du tout prétendre à une exhaustivité du propos.

La question se pose depuis le problème de la Thalidomide avec la venue au monde d'environ huit mille enfants nés de mère ayant pris ce médicament en début de grossesse. Après une période où on pensait que les médicaments ne provoquaient pas d'inquiétude générale par les thérapeutiques, on assiste à un retour de manivelle, dans le sens d'une sur-inquiétude liée aux expositions pharmacologiques en début de grossesse. Une inquiétude très importante concerne les médicaments quels qu'ils soient. Vous en êtes tous témoins dans votre pratique quotidienne. Elle induit un certain nombre de conséquences pas toujours analysées en première lecture face à une femme enceinte traitée. Une des premières conséquences, la plus grave pour le futur embryon, est d'interrompre la grossesse par peur d'un risque pharmacologique. L'IVG étant possible jusqu'à quatorze semaines d'aménorrhée, bon nombre de nos collègues prévoient de choisir d'interrompre une grossesse à cause d'un risque potentiel d'une thérapeutique prise alors que la grossesse était encore ignorée. Beaucoup de ces IVG sont injustifiées. Deuxième corollaire, très important : compte tenu de l'âge de plus en plus élevé des patientes enceintes actuellement, la morbidité qui accompagne ces grossesses tend à augmenter. Une thérapeutique efficace chez des femmes enceintes malades et est de plus en plus importante. On constate une mauvaise prise en charge d'un certain nombre de pathologies relativement sévères. L'inquiétude est loin d'être toujours justifiée. En fait, très peu de médicaments sont dangereux. Et on focalise malheureusement sur le risque tératogène, c'est-à-dire le risque malformatif avec une relative négligence quant aux prescriptions qui suivent le premier trimestre de la grossesse. En fait, les risques fœtaux sont souvent méconnus et peuvent être très graves.

Quelques rappels pharmacologiques pour planter le décor de manière à ce que mes collègues aient plus d'espace pour faire passer un certain nombre de messages.

Je vais d'abord vous parler des spécificités des échanges pharmacologiques liés à l'état de grossesse. Je souhaiterais souligner un certain nombre de points : le placenta est le lieu d'un passage relativement important des médicaments du compartiment maternel vers le compartiment fœtal. Le placenta est une passoire qui a pour but de laisser passer les nutriments de la mère à l'enfant tout au long de la gestation. Lorsque le sang de la mère est imprégné d'une substance pharmacologique, il va la laisser passer dans la très grande majorité des cas. Pratiquement tous les médicaments utilisés dans la pharmacopée adulte sont susceptibles de passer le placenta. C'est une barrière qui ne protège pas l'embryon et le fœtus des risques liés à un passage tout au long de la grossesse. Les paramètres du placenta vont favoriser le passage des molécules de la mère au fœtus puisque son épaisseur diminue tout au long de la grossesse, et que sa surface augmente pour permettre une arrivée de plus en plus importante de nutriments dont le fœtus a besoin pour sa croissance. Il y a évidemment quelques exceptions toujours valides comme des grosses molécules telles l'héparine non fractionnée ou macromolécules telles l'insuline ou l'interféron. Il y a des besoins spécifiques au fœtus. Sans entrer dans les détails en ce qui concerne les médicaments, on peut dire – schématiquement – que l'organisme embryonnaire ou fœtal se débarrasse des médicaments dont il est l'objet et des substances pharmacologiques à travers le cordon ombilical, par les organes d'épuration de sa mère. Il faut compter sur l'organisme maternel et son bon état pour une excrétion correcte du fœtus des médicaments reçus par voie transplacentaire.

Enfin, retenons que chez le nouveau né, et le fœtus a fortiori, les fonctions d'élimination métabolique des médicaments sont immatures tout au long de la vie fœtale et même à la naissance, même à terme. S'il est bien portant, les médicaments qu'il aura reçus de sa mère pendant la vie fœtale, vont avoir un temps d'élimination plus important chez lui que lorsqu'ils sont éliminés par sa maman. Ce qui explique le fait que l'imprégnation par un certain nombre de médicaments que la mère aura pris jusqu'à l'accouchement puisse être beaucoup plus longue que chez un adulte. Les liaisons plasmiques sont moins grandes que chez l'adulte et l'enfant.

Pour des simplifications de calcul en cours de grossesse, celle-ci est souvent divisée en trois parties, tout simplement parce que 9 est divisible par 3. A fortiori, y a deux grandes parties : les deux premiers mois de post conceptionnel représentent ce qu'on appelle l'organogénèse, période très sensible et très brève pendant laquelle les patientes ne savent pas qu'elles sont enceintes. Si on administre un produit tératogène pendant cette période, on peut éventuellement constater des altérations au niveau des organes en train de se mettre en place qui vont se traduire par des malformations morphologiques. C'est la tératogénèse au sens classique.



Sans entrer dans les détails, la deuxième partie de la grossesse, très longue, dure sept mois. L'embryon passe en vie fœtale à la fin du deuxième mois de grossesse, quand l'organogénèse est terminée. On assiste donc à un phénomène majeur, la croissance du fœtus. Il va passer de trois centimètres à environ cinquante centimètres à la naissance, avec une prise de poids importante, des phénomènes de division cellulaire extrêmement importants et le phénomène fondamental de la maturation histologique et fonctionnelle de tous les organes mis en place. Pendant cette longue période, on n'assiste plus à des phénomènes de malformations tératogènes qui sont terminées après cette période de deux premiers mois de grossesse. Si un fœtus a été « agressé » pendant cette période, les signes ne sont donc plus malformatifs, mais des effets toxiques avec des lésions des tissus en cours de maturation. Plus tard dans la grossesse, apparaissent d'autres risques : un risque néonatal consécutif à l'administration de traitements au moment de l'accouchement où l'enfant va recevoir ces molécules dans son compartiment. Les récepteurs aux médicaments des nouveaux nés sont extrêmement similaires à ceux de l'adulte. Certains bêta-bloqueurs pour une hypertension, en fonction d'un certain nombre de paramètres pharmacologiques, passeront plus ou moins dans le compartiment fœtal, dans les récepteurs bêta et vont être bloqués de façon identique à ceux de sa maman. On va pouvoir constater à la naissance un certain nombre de réactions pharmacologiques, recherchées chez la mère mais indésirables chez le nouveau né. Enfin, le risque à distance qu'on n'observe plus à la naissance en prénatal, mais des conséquences à long terme en post natal tardif, après exposition intra utérine à différentes substances dans le sang : cancérogénèse ou troubles du comportement. Ce sont des phénomènes dont on ne connaît pas le substrat au plan histologique.

Un rappel pour nuancer les effets attribués aux risques des médicaments pris en cours de grossesse, l'aspect malformatif. Les risques de malformations à la naissance sont évalués à 2 %, risque incompressible que présente toute grossesse démarrée. On attribue 4 à 5 % de ces malformations à une cause pharmacologique ou toxique. L'étiologie des malformations à la naissance est très restreinte. Je tiens à rappeler que dans 65 à 70 % des cas on ne sait pas pourquoi les enfants naissent malformés. Dans le pourcentage restant, les causes les plus fréquentes sont d'ordre génétique.

Deuxième point : aucune substance ne provoque des malformations à 100 %. Les malformations les plus fréquentes dues à un médicament sont celles dues à la thalidomide dont on ne connaît pas exactement l'incidence - de l'ordre de 20 %.

Enfin, actuellement, très peu des expositions font l'objet de ce qu'il est justifié d'appeler une proposition d'interruption de grossesse. On peut dire que la liste s'arrête là : déficit de synthèse de la Vitamine A, alcoolisme maternel chronique, thalidomide et cancer.

Un point extrêmement particulier, mis en valeur par l'état de grossesse et qui devrait finalement être systématiquement apprécié, c'est bien sûr la balance bénéfique/risque. Un certain nombre de substances présentent un risque, soit malformatif, soit fœto-toxique. Donc si le risque était identifié, peut-être même qualifié et quantifié, chez une mère qui serait exposée, ces produits peuvent néanmoins être indispensables à l'équilibre thérapeutique d'une pathologie dont la mère souffrirait avant ou pendant la grossesse. Toute la difficulté est d'évaluer la balance bénéfique/risque qui doit être incontestable quand on prescrit chez une femme enceinte. L'autre aspect de la question est de réfléchir aux conséquences d'une absence de traitement chez une patiente présentant une pathologie qui nécessite une prise en charge. Il faudra bien évaluer si la thérapeutique est justifiée, si elle est bien adaptée à l'âge gestationnel, si le fait qu'on prend un risque de compromettre l'équilibre maternel à court ou moyen terme.

**Pour résumer cette première partie, on peut dire qu'un médicament à risque malformatif ou fœtotoxique n'est pas systématiquement contre-indiqué dans un certain nombre de situations. Il s'agit de prendre un risque et de le gérer en cours de grossesse.**

Le diagnostic ante natal peut permettre de dépister d'éventuelles anomalies en cours de grossesse et les répercussions fœtales ou embryonnaires de certains médicaments peuvent être prises en charge en néonatal. Pour prendre des bonnes décisions au bon moment.

Pour évaluer comment décider si un médicament est considéré à risque ou pas en cours de grossesse, on utilise toutes sortes de données. Les premières sont les données cliniques chez la femme exposée. Le deuxième type de données sont des données pré cliniques. Avant la mise sur le marché de toute substance nouvelle, les firmes pharmaceutiques sont tenues de pratiquer des tests chez des animaux gestants. Les résultats sont ensuite analysés, qu'ils soient positifs ou négatifs. Enfin, on évalue à la fois le bénéfice thérapeutique d'une molécule mais aussi ses caractéristiques pharmacologiques. Ceci aboutit à décrypter ce qu'il y a dans le Vidal, comment les phrases du Vidal ont été établies sur la base de données complètes, ainsi qu'un libellé proposé en fonction du niveau de risque. Globalement, 4 situations sont retenues pour l'utilisation des médicaments en cours de grossesse.



- Une « utilisation possible ou envisagée » est différente d'une « utilisation possible » parce que les données, en particulier cliniques, sont moins nombreuses. Néanmoins, on peut prescrire un médicament.
- « Utilisation à éviter par précaution » : les données sont plus faibles.
- « Déconseillé » : on est proche de l'inconnu sur les données cliniques ou alors il y a suspicion.
- « Contre indication » : un risque est prouvé chez l'espèce humaine, qu'il soit malformatif ou foetotoxique.

Toutes les utilisations autres que les contre-indications - « à éviter » - « pas question » - « déconseillé », permettent de prescrire des médicaments en cours de grossesse.

Seule la mention « contre indication » doit faire lever le stylo et ne pas prescrire. C'est le cas de très peu de médicaments. Il y a d'autres situations où vous êtes en droit et devoir, si vous n'avez pas le choix, de traiter une femme enceinte malgré un libellé dans le Vidal qui n'est pas le plus ouvert. Dans le Vidal, aucune des molécules qui peuvent être dangereuses pour l'embryon ou le fœtus mais indispensable dans certaines pathologies en cours de grossesse, ne sont contre indiquées. Jamais ! Pour les médicaments dangereux en début de grossesse, on peut résumer : l'aspect malformatif : dérivés de la Vitamine A, anticonvulsivants, lithium, domaine anti néoplasique, les anticoagulants oraux. Isotrétinoïne (Roaccutane) et dérivés de la Vitamine A dont le risque est évalué à 25 % qui donnent de façon répétitive : lésions au niveau du pavillon de l'oreille et le conduit externe, cardiopathies, hydrocéphalie et atteinte thymique.

Ces données sont des données cliniques. Il ne s'agit pas d'une extrapolation d'origine animale, ce sont des données humaines. Compte tenu de l'absence de bénéfice du Roaccutane chez la femme enceinte puisqu'on peut suspendre un traitement pour une acné. Il est strictement contre-indiqué, avec des mesures de prescription et de délivrance très particulières qui impliquent le consentement éclairé et signé des patientes.

La contraception est obligatoire et doit être poursuivie durant la durée du traitement et le mois qui suit l'arrêt du traitement. A ne pas confondre avec durée de contraception très longue. Si une patiente démarre une grossesse très tôt - comme beaucoup de patientes arrêtent le Roaccutane en même temps que la contraception - en fonction de l'analyse de chaque cas particulier, il faudra évaluer le risque et le bien fondé de la poursuite ou non de la grossesse.

Un deuxième produit assez largement prescrit pose problème, le méthotrexate, antimétabolite utilisé dans certaines pathologies non cancéreuses. Le risque malformatif est réel mais une particularité de cette molécule fait qu'on ne peut pas le chiffrer. On ne peut pas proposer une fréquence de risque par rapport à celle de la population générale qui est de 2 %. Le tableau malformatif est assez concordant : atteinte du crâne, de la face, et retard de croissance, atteintes au niveau du squelette. Ceci est décrit même pour des pathologies non cancéreuses. Même pour des petites doses par semaine. Les malformations observées ne sont pas corrélées, observées uniquement dans le champ de la cancérologie. Il est indispensable que toutes les patientes prennent une contraception pendant la durée de prise du méthotrexate. En cas d'exposition en début de grossesse, on va envisager au cas par cas le type d'exposition, la posologie hebdomadaire, le moment de la grossesse pour adapter la surveillance échographique si la grossesse se poursuit.

Anti coagulants oraux. Cette classe de médicaments est actuellement considérée comme tératogène en début de grossesse, quelle que soit la vitamine K utilisée. La fourchette de risque dans l'espèce humaine se situe entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée. Actuellement, lorsqu'on parle de grossesse, on parle en principe de « semaines d'aménorrhée ». Une embryopathie est décrite pour des grossesses exposées pendant une période critique assez brève qui se situe entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée. Avant 6 semaines, pas de risque malformatif. Au-delà de 9 semaines, atteintes du système nerveux central dans 1 à 10 % des cas. Tableau présenté par embryon et fœtus exposés pendant la période à risque : polymalformations, phénocopie avec des calcifications osseuses très particulières du squelette, dysmorphies faciales... anomalies au niveau des dernières phalanges des mains et des pieds qui sont hypoplasiques et, de temps en temps, quelques atteintes au niveau des corps vertébraux, souvent hypotrophie, liés au traitement de la pathologie maternelle. Ce sont des patientes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques. La fréquence de ce risque est estimée à 4 à 7 %, contrairement à la maladie de CONRADI-HUNERMANN qui est la maladie des épiphyses ponctuées, à la croissance et tout à fait harmonieuse et pas asymétrique. Dans la pratique, quand on prescrit chez une femme en âge de procréer, il faut s'assurer qu'il y a une contraception efficace. Si on a besoin de traiter une patiente déjà enceinte, on préférera l'héparine non fractionnée. Dans un certain nombre de cas extrêmement restreint, comme les porteuses de valve cardiaque artificielle qui répondent moins bien à l'héparine, la conduite à tenir va dépendre du terme où l'exposition a eu lieu. Avant 6 semaines on rassure ; entre 6 et 9 semaines, on entreprend un diagnostic néonatal puis échographie sur le système nerveux central, voire IRM.



Pour reprendre quelques notions à retenir pour le risque fœtal, on est parti de la vie embryonnaire et des risques malformatifs. On aborde maintenant le risque fœtal. Le passage placentaire des médicaments est vraisemblable pour la grande majorité de la pharmacopée usuelle. Dès qu'on traite une patiente, l'exposition fœtale est possible avec des conséquences très spécifiques. Les risques sont de gravité et de nature différentes en fonction du produit et éventuellement de l'âge gestationnel et de la posologie. En raison du passage des médicaments dans le compartiment fœtal, il y a un certain nombre de situations avec des conséquences dont on a parlé tout à l'heure. Elles sont réversibles sur le plan clinique néonatal et ne justifient pas qu'on ne prescrive pas ces molécules si la mère en a besoin. Le fait qu'il puisse y avoir quelques conséquences réversibles chez le nouveau né n'est pas un obstacle à une prescription si elle est justifiée. En revanche, il y a des médicaments - dont les sartans - dont les conséquences d'une gravité importante peuvent être irréversibles pour le fœtus et pour lesquels il existe d'autre part des alternatives thérapeutiques en cours de grossesse et donc des contre-indications chez la femme enceinte. En fin de grossesse, tous les anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) sont contre-indiqués, y compris les inhibiteurs de COX-2 et l'aspirine à 4 à 5 mg/jour. Pas de problèmes malformatifs. En revanche, toxicité fœtale et néonatale cardio-pulmonaire et rénale tout à fait claire avec tous les anti-inflammatoires. Essentiellement en raison de leur mécanisme d'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Effet irréversible ou fatal, surtout toxicité cardio-pulmonaire, contractions intra-utérines, fermeture partielle ou complète du canal artériel. Plus la grossesse avance en âge, plus le risque de fermeture brutale et complète est possible avec essentiellement mort fœtale in utero brutale. La toxicité rénale s'explique par une atteinte histologique qui se traduit par une insuffisance qui peut être transitoire ou définitive. On voit la toxicité en échographie et on peut donc éventuellement proposer un examen échographique afin de vérifier la bonne fonction cardiaque et la diurèse, c'est-à-dire autour du liquide amniotique. A partir de 24 semaines d'aménorrhée, tous les Anti- Inflammatoires Non Stéroïdiens sont formellement contre-indiqués. Même en prise ponctuelle, même s'ils sont utilisés comme antalgiques et quelle que soit la voie d'administration, locale ou parentérale, à l'exception des gouttes ophtalmologiques où la quantité est négligeable. Toutes les autres voies locales, y compris cutanée, ne peuvent être une bonne voie d'imprégnation maternelle. Il faut l'éviter avant 24 semaines. Plus on avance, plus le risque est important et plus la durée du traitement est prolongée.

Pour trouver des informations, on peut se renseigner dans les *Centres Régionaux de Pharmacovigilance*, dans le *Livret de Grossesse sur son site Internet*. A l'exception de la cardiologie, nous avons évalué toute la pharmacopée courante de la femme en âge de procréer. Pour la psychiatrie, et dans le *Livret de Grossesse* pour choisir le meilleur traitement en fonction de l'âge gestationnel. Vous pouvez aussi contacter notre service à l'*Hôpital Trousseau, 26 avenue du Docteur Arnold Netter 755571 Paris cedex 12 et sur le site Internet*. En accès libre et gratuit, il est destiné aux professionnels de santé mais disponible pour tous publics. En effet, notre structure a pour mission de répondre à des questionnements sur les risques en cours de grossesse, et d'élaborer des stratégies chez la femme enceinte. Notre service téléphonique n'est disponible qu'aux médecins. Sur le site Internet, on peut naviguer pour trouver des médicaments vaccins, l'hépatologie, l'imagerie avec des rayons non ionisants et produits de contraste et quelques expositions maternelles.

Pour clore cette présentation du décor, on peut donner les grandes lignes pour réfléchir et mieux cibler les interventions ensuite :

- Les médicaments dangereux sont peu nombreux en cours de grossesse. On sait très bien qu'il y a une inquiétude massive souvent brutalement transmise aux patientes qui ignorent leur état de grossesse.
- Les médicaments à risque ne seront pas donnés à une femme enceinte.
- Si on a besoin de traiter avec des médicaments dangereux, on « fait avec ».
- Il ne faut pas sous-traiter les femmes enceintes. Malheureusement, on avait de longue date une inquiétude telle qu'on ne donne plus de thérapeutique efficace, on fait reculer les thérapeutiques d'une vingtaine d'années par rapport à une femme qui ne serait pas enceinte.
- Il y a une notion de perte de chances chez la femme enceinte qui doit faire réfléchir.
- Quand on découvre une grossesse pendant un traitement, ne jamais l'arrêter, surtout s'il s'agit d'un traitement chronique, sans l'avis du prescripteur, d'un spécialiste, sachant qu'un certain nombre de thérapeutiques chroniques entraînent des syndromes de décompensation lorsqu'elles sont arrêtées brutalement. Il y a un certain nombre d'exceptions impliquées à un risque malformatif important et des alternatives éventuelles. Il faut faire le point avec les patientes sur l'exactitude de la posologie reçue, tout l'éventail des traitements qu'elle a pris, et pas seulement focaliser sur un médicament parce que la mention du Vidal n'est pas tout à fait claire. Il faut avoir l'exhaustivité des expositions, ensuite réfléchir pour voir s'il y a un risque éventuel et faire appel à des spécialistes ; puis envisager, si la



grossesse est poursuivie, les moyens possibles de dépister les malformations si le médicament peut en provoquer.

- La grossesse dure longtemps et il ne faut pas, en cas de pathologie chronique, laisser les patientes en plein milieu du gué au prétexte qu'elles sont enceintes. Quand on découvre une grossesse, on n'est qu'à deux mois et il faut faire face aux sept mois restants et soigner.



## MADAME LE DOCTEUR CATHERINE VAUZELLE

### « THERAPEUTIQUES DES PATHOLOGIES COURANTES EN COURS DE GROSSESSE »

Les thérapeutiques courantes sont un vaste sujet ! Mais les notions d'infection, d'asthme, la douleur, les migraines, la constipation, le reflux gastro-œsophagien sont fréquentes et peu présentées chez les femmes enceintes. Parfois, certaines pathologies peuvent être plus fréquentes en cours de grossesse en raison de modifications physiologiques : infections urinaires, constipation.

Les conséquences de ces pathologies peuvent être parfois plus grandes parce qu'il peut y avoir retentissement sur la grossesse ou sur le fœtus, comme la fièvre, qui peut entraîner des contractions et, en cas d'asthme mal équilibré, une hypoxie qui peut être délétère pour le fœtus.

Thérapeutiques qui peuvent être utilisées :

**La grippe** est une maladie courante. Comme c'est une question en débat, je veux vous dire deux mots sur cette maladie en cours de grossesse. Pour l'asthme, il n'y a pas beaucoup de données cliniques mais pas d'éléments inquiétants en cas d'exposition pendant le premier trimestre. Les informations émanent de laboratoires qui ont donné les issues de grossesses dont ils ont connaissance. Mais c'est interprétable. Pour le Tamiflu, les derniers éléments disponibles pour l'instant vont dans le sens d'un passage placentaire qui semble faible. La Roéane n'est pas tératogène chez l'animal, mais nous n'avons pas d'indications cliniques. Par voie inhalée, le passage est faible. Sur certains terrains prédisposés, il peut y avoir des effets indésirables. S'il est utilisé par voie inhalée par des patientes qui n'ont pas l'habitude de se servir des inhalateurs, il y a peut-être risque d'inefficacité ou de mauvaise utilisation de ce dispositif. L'utilisation est inhibiteur en cours de grossesse et probablement aussi si on mesure un bénéfice réel, on peut l'utiliser en traitement prophylactique provisoire quel que soit le terme de la grossesse. On préférera le Tamiflu en particulier pour le traitement curatif car on a plus d'informations. On a aussi des éléments sur le passage placentaire qui semble faible. Pour la grippe - c'est une notion très importante - un vaccin inactivé. D'une façon plus générale, on n'a pas de contre-indication en cours de grossesse. Si on s'intéresse plus particulièrement aux vaccins contre la grippe saisonnière utilisés depuis de nombreuses années même chez les femmes enceintes, on a des données cliniques très nombreuses et rassurantes. D'ailleurs, des pays comme les USA ou le Canada, recommandent de vacciner les femmes enceintes quel que soit le terme de la grossesse. Y compris si elles n'ont pas de pathologie sous-jacente particulière. Il est tout à fait possible et souhaitable de vacciner une femme enceinte contre la grippe saisonnière. Les vaccins contre la grippe A H1N1 ne sont pas encore disponibles. On sait que ce sont des vaccins inactivés, avec ou sans adjuvant. La recommandation du haut Conseil pour la Santé Publique est de vacciner les femmes enceintes à partir du troisième mois, si possible avec un vaccin sans adjuvant. Par ailleurs, aux Etats-Unis, le CDC s'est prononcé pour considérer les femmes enceintes comme une population à risque à vacciner en priorité.

Plus classiquement, prise en charge de l'infection urinaire basse. Si on tient compte des recommandations de la Faculté de Médecine émises en juin 2008, on fera systématiquement, dans la mesure du possible, un ECBU avant de prescrire un traitement et on le contrôlera 8 à 10 jours après la fin du traitement. Avant d'avoir les résultats de l'antibiogramme, il est possible d'utiliser la nitrofurantoïne ou le céfixime parce que sont des antibiotiques proposés chez les adultes et mieux évalués, quel que soit le terme de la grossesse. On a moins d'informations publiées sur le céfixime, mais il n'y a actuellement rien d'inquiétant. C'est une céphalosporine que l'on peut utiliser sans inquiétude en cours de grossesse. Lorsqu'on reçoit les résultats de l'antibiogramme, s'il est nécessaire de modifier le traitement, on peut utiliser une bêta-lactamine comme l'Amoxicilline et l'Augmentin. Nombreuses données rassurantes. On peut également être amené à prescrire de la Norfloxacine en début de grossesse car les données sont nombreuses et rassurantes. Pas de toxicité particulière décrite lors de l'utilisation en cours de grossesse et il peut être utilisé chez une femme enceinte. Il n'y a pas de risque après 8 semaines d'aménorrhée. Avant 10 semaines, attitude de prudence car une augmentation du taux de malformations ressort bien des données prospectives. Mais une équipe - une seule - a soulevé la possibilité d'anomalies tumorales et cardiaques lors de traitement en début de grossesse. Cela reste à confirmer. Si on se pose la question de prescrire en début de grossesse, on préférera faire autrement.

Je ne vais pas passer en revue tous les antibiotiques qu'on peut utiliser mais je voulais insister sur l'Erythromycine parce que des données assez récentes -milieu de l'année 2009 - et sur un grand nombre de grossesses signalent : pas d'augmentation des risques de malformation pour le premier trimestre, Aux deuxième et troisième trimestres, les données sont aussi nombreuses et rassurantes : on peut l'utiliser. C'est particulièrement intéressant parce que c'est une molécule qui, par rapport à l'équivalence thérapeutique, a l'intérêt d'être utilisée en traitement bref pour l'hépatologie, les chlamydiae, la coqueluche avec intérêt thérapeutique évident. Le traitement court et la bonne



tolérance sont des éléments extrêmement importants pour l'observance du traitement. Pour le métronidazole, les données sont également extrêmement rassurantes.

Je voulais dire quelques mots sur la prise en charge des mycoses vaginales en cours de grossesse. On préfère éviter les spécialités qui contiennent plusieurs principes actifs. L'objectif est de traiter avec une seule molécule. En ce qui concerne les antifongiques locaux, les mieux évalués sont le Didonasol qu'on peut utiliser car les données sont nombreuses et rassurantes. Les autres ont fait l'objet de beaucoup moins d'études mais il n'y a pas d'éléments inquiétants. Ils apportent un bénéfice thérapeutique et on peut les utiliser en cours de grossesse. Pour le Fluconazole utilisé en prise unique à 150 milligrammes, on a accumulé des données nombreuses et rassurantes pour les expositions en début de grossesse sans augmentation de malformations. Il peut donc être utilisé quel que soit le terme de la grossesse.

Autre type de donnée pour le Triponazole qui concerne des situations particulières de mycoses systémiques nécessitant un traitement prolongé à doses élevées.

Antihistaminiques : On peut utiliser en première intention car ils bénéficient de données rassurantes accumulées : le Rotodine. Ils présentent l'intérêt d'être utilisés en fin de grossesse car ils sont très peu sédatifs et n'ont pas d'effet atropique.

Dans le domaine de l'allergie, on peut être amené à utiliser des corticoïdes avec une notion importante : les corticoïdes peuvent être utilisés quelles que soient la voie d'administration et la posologie. En début de grossesse, en fonction des espèces, il y a des effets tératogènes chez l'animal. Mais chez l'homme, il n'y a pas d'augmentation de risques de malformations. Sur les aspects fœtaux et néonataux : retard de croissance intra utérins modérés. C'est peut-être dû à la pathologie maternelle. De façon exceptionnelle, cas d'insuffisance rapportés lors de l'utilisation de corticoïde en fin de grossesse. En termes de possibilité thérapeutique, lorsqu'on veut traiter une femme enceinte par voie générale, on proposera d'utiliser plutôt les Prednisolones parce que ce sont des corticoïdes d'action modérée. On y a plus d'intérêt parce que le métabolisme placentaire de satisfaction de la Prednisolone transformée en forme inactive au niveau placentaire, avec une relative protection du fœtus. Malgré tout, si on est amené à mettre en place un traitement prolongé, en tant que prescripteur il faudra établir une surveillance du nouveau né en termes de poids, diurèse et glycémie jusqu'au moment de la naissance. Les corticoïdes sont parfois utilisés par voie locale, inhalée, nasale. Le passage systémique est faible. A condition d'avoir une utilisation douce usuelle, pas de précautions particulières en fin de grossesse en ce qui concerne le nouveau né. Les molécules disponibles - méthasone (?) - bêta-2 mimétiques - sont les plus anciens sur lesquels on a le plus d'information avec des données nombreuses. Pour les trimitasones, (?), il n'y a pas d'élément inquiétant. On peut les utiliser au cours de grossesse ; ils sont un élément essentiel de la prise en charge de l'asthme, y compris chez les femmes enceintes chez qui il est essentiel que l'asthme soit bien équilibré. C'est absolument fondamental. Il faut bien tenir un point d'équilibre thérapeutique. Tout ce qui peut être utile pour éviter une hypoxie chronique est indispensable au bénéfice de la mère et également pour le bénéfice du fœtus parce que l'hypoxie est délétère pour lui.

Les corticoïdes inhalés et parfois systémiques auxquels on peut adjoindre des bêta-2 mimétiques d'action prolongée. Ceux qu'on propose en première intention utilisés en association (?). Le formoterol, qui sera parfois utilisé en association (?) avec un corticoïde. Pour ces molécules plutôt récentes, il y a des données expérimentales rassurantes mais les données publiées ne sont pas nombreuses. Mais il est très proche des médicaments utilisés depuis très longtemps pour lesquels on a des données rassurantes. Leur passage systémique est faible et ils correspondent à une avancée thérapeutique puisqu'ils permettent de prendre en charge des pathologies au prix d'une exposition systémique relativement faible. En deuxième intention, si les aérosols ne peuvent pas être utilisés, on peut utiliser la voie orale. Il n'y a pas d'élément inquiétant en termes de risque de malformation mais en particulier à forte dose, il peut y avoir des effets indésirables à type de tachycardie en fin de grossesse chez le fœtus et le nouveau né, en général parallèle à celle qu'on constate chez la mère. Chez le nouveau né, hyperglycémie transitoire ; il faut que le pédiatre soit prévenu. C'est aussi la raison pour laquelle on préfère la voie inhalée dans la mesure du possible.

Un mot sur les autres antiasthmatiques couramment utilisés. Les bronchodilatateurs anticholinergiques. Il n'y a pas d'élément inquiétant ; on peut les utiliser. Comme l'ipratropium est le plus ancien, on le propose de préférence. L'acide cromoglicique n'a pas fait l'objet de beaucoup d'études mais est rassurant chez l'animal. On peut l'utiliser chez une patiente enceinte si c'est nécessaire pour équilibrer un asthme. On a des données nombreuses et rassurantes chez l'être humain et aussi chez l'animal. La prescription est possible en cours de grossesse.

Autre pathologie pas très grave mais gênante pour laquelle on est régulièrement questionné, la prise en charge de la rhinite allergique. En termes de traitement local, on peut utiliser les corticoïdes locaux, l'acide cromoglicique, parfois nasal et l'acide acétylsalicylique. Il n'y a pas de données cliniques mais





une faible toxicité. Si c'est efficace pour une patiente, on peut l'utiliser. Par contre, on va préférer éviter la Sélastine (?), en cours de grossesse à cause des données expérimentales qui font état de risque malformatif chez l'animal. Chez l'être humain, on utilise la voie nasale avec passage systémique faible. Faute de données cliniques, on préfère ne pas l'utiliser. Décongestionnant sympathomimétique : ce sont des vasoconstricteurs puissants. Pas indispensables présentés avec d'autres molécules. Par contre, par voie nasale si une patiente est très gênée, on peut envisager l'utilisation d'éphédrine mais il ne faut pas banaliser ce type de prescription parce que, même si le passage systémique est faible, ce sont des vasoconstricteurs. Le passage systémique en cas d'exposition répétée et longue peut être non négligeable. Il faudra donc respecter posologie et durée de traitement. Les autres sont tous déconseillés.

La douleur doit être prise en charge chez la femme enceinte comme chez la femme non enceinte. On peut tout à fait utiliser les antalgiques en cours de grossesse, en choisissant de préférence un palier 1. Les anti-inflammatoires ne peuvent pas être utilisés en début de grossesse. Donc, l'antalgique, c'est le paracétamol. Si on a besoin d'un antalgique de palier 2, on peut utiliser la codéine – on traite avec le dextropropoxyphène (?) où les données sont nombreuses et rassurantes. Si on l'utilise en fin de grossesse, il faut garder à l'esprit qu'à dose supra thérapeutique, il y a des cas de syndrome de sevrage néonatal. Ce sont des morphiniques. Et puis aussi parce que ce sont des morphiniques, en cas de forte dose juste avant l'accouchement ou pendant l'accouchement, il pourrait y avoir dépression respiratoire chez le nouveau né. En deuxième intention, il y a le Tramadol car il n'y a aucune donnée en début de grossesse. Pas de cas de malformation signalé mais pas d'expérimentation faite sur les grossesses. Il est possible de l'utiliser. Si on l'utilise en fin de grossesse, un syndrome de sevrage néonatal est possible en cas de traitement chronique. Si on a besoin d'un traitement antalgique de palier 3, on peut utiliser la morphine. Pas d'effet tératogène pour les expositions en début de grossesse. On peut l'utiliser pendant toute la grossesse en sachant qu'il peut y avoir un syndrome de sevrage chez le nouveau né si le traitement est poursuivi jusqu'à la fin de la grossesse. Il peut y avoir dépression respiratoire chez le nouveau né.

La prise en charge de la migraine est possible en cours de grossesse avec le paracétamol. Les antalgiques de palier 2 ..... On a des données très nombreuses et rassurantes au premier trimestre ; c'est pour cela que l'utilisation est possible. Données nombreuses ensuite. Même si on dit qu'on peut l'utiliser, il faut être vigilant et qu'il n'y ait pas de prises nombreuses et répétées à cause de l'effet vasoconstricteur. La migraine s'améliore en cours de grossesse. En deuxième intention, on peut utiliser le Sumatriptan parce que les données sont rassurantes. Si pour une patiente donnée, on n'a pas d'argument pour l'en priver, on peut utiliser un autre triptan, mais uniquement lorsque le sumatriptan est inefficace.

Après cinq mois de grossesse, les anti-inflammatoires sont contre indiqués. Ils représentent un des premiers traitements mais on doit l'éviter en cas de grossesse. Si on a besoin d'un traitement de fond, on peut utiliser l'amitriptyline ou le propranolol qui est un bêtabloquant. Bilan en cours de grossesse. Utilisable chez la femme enceinte ; pas d'effet malformatif. Possibilité d'un retard de croissance intra utérin et surtout, là encore, le rôle de la pathologie ou le rôle du mécanisme d'action spécifique des bêtabloquants sont discutés. Traitement poursuivi en fin de grossesse : il peut y avoir éventuellement quelques effets à type d'hypoglycémie, mauvaise adaptation néonatale ou bradycardie. Quand une mère est traitée jusqu'à la naissance, le pédiatre de maternité doit donc être au courant.

Antitussifs : proposition d'utiliser en première intention la codéine et le dextrométhorphan avec données nombreuses et rassurantes pour le début de grossesse. En deuxième intention, forcodine et codéiline parce qu'il y a moins d'information. On préfère les spécialités avec un seul principe actif. Comme ce sont des dérivés morphiniques, en cas de posologie juste avant ou pendant l'accouchement en cas de forte dose, des effets sont possibles chez le nouveau né. Il faudra être vigilant dans les prescriptions en fin de grossesse.

Antimimétiques : je vais aller vite, mais tout de même signaler que le mieux connu des antimimétiques en cours de grossesse est la doxylamine ou Donormil, Antihistaminique ancienne génération un peu sédatif un peu atrophinique. Utilisé depuis fort longtemps par les anglo-saxons contre les nausées. Les données sont très nombreuses pour le milieu de grossesse, et rassurantes en termes d'effet tératogène. Données nombreuses et rassurantes pour le métoprolol. S'ils ne sont pas assez efficaces, on peut utiliser le Vogalène ou le Motilium quel que soit le terme de la grossesse. Il n'y a pas d'information inquiétante. En cas de vomissements, on peut être amené à utiliser les neuroleptiques.

Prise en charge des brûlures d'estomac et du reflux gastro-œsophagien : on peut utiliser les pansements gastro-intestinaux. Données nombreuses et rassurantes – on s'approche du millier de grossesses exposées sans augmentation des malformations - Ces données bénéficient à l'Inexium.



- ✚ Deux mots sur les laxatifs : si les mesures hygiéno diététiques sont insuffisantes, on peut utiliser les laxatifs osmotiques absorbés par la muqueuse. Si on a besoin de laxatifs de lest, les données sont nombreuses et rassurantes pour l'aspect malformatif.
- ✚ Je voudrais dire deux mots sur les radios qui peuvent déterminer une thérapeutique. On utilise le risque des radios en cours de grossesse et les doses adéquates ce qui permet d'évaluer le risque au niveau international, et essayer de déterminer une marge de sécurité. Une dose inférieure à 100 millirads ( ?) en dose/gonade qui atteint l'utérus est possible. Elément fondamental : dans la plupart des examens de radio diagnostic, on délivre des doses largement inférieures à 100 millirads (10 millirads = un rad). En pratique, en cours de grossesse, il est possible de faire une radio pour laquelle l'utérus est en dehors du faisceau, puisque dans ce cas là l'irradiation est extrêmement faible. La dose/gonade pour le thorax est inférieure à 001 millirad. On peut rassurer une femme qui ne se savait pas enceinte. Si l'utérus est dans le faisceau, la plupart du temps pour un radiodiagnostic, les doses sont inférieures à 100 millirads. On va d'abord se demander si l'échographie ou l'IRM ne pourraient pas remplacer la radio. Si on est obligé de faire une radio, on prendra des précautions. On demande à un expert de faire une estimation mais il est possible d'envisager de faire une radio en cours de grossesse.
- ✚ Produits de contraste iodés : il n'y a pas d'inquiétude. Pour toute question s'adresser à son Centre de référence.



## MEDICAMENTS, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

### Intervention de Madame le Docteur Marie-Pierre COURNOT

#### « THERAPEUTIQUES NEUROPSYCHIATRIQUES COURS DE GROSSESSE »

Je ne reviens pas sur le risque qu'on prend à sous-traiter ou ne pas du tout traiter une femme enceinte. Je dis juste un mot sur le fait que ces pathologies chroniques neurologiques et psychiatriques sont relativement fréquentes et font intervenir des spécialistes divers et variés. Tout le monde doit se parler et se mettre d'accord pour suivre correctement cette grossesse.

En ce qui concerne les antidépresseurs et anxiolytiques, on doit préférer en première intention, quel que soit le terme de la grossesse, le Prozac, inhibiteur de la capture de la sérotonine, pour lequel on a le plus de données rassurantes. Un petit doute circule dans la littérature depuis deux ans sur l'existence d'une légère augmentation de malformations cardiaques pas très graves avec le Déroxat qu'on réserve après la fin de l'organogénèse, après le deuxième mois de grossesse. Inhibiteurs de la capture de la sérotonine et la noradrénaline. En ce qui concerne les tricycliques, on choisira plus volontiers « les vieux » que sont l'Anafranil, le Laroxyl, et le Tofranil. Pour les anxiolytiques, on préfère le Séresta en fonction de la quantité des données disponibles et pour des questions de pharmacocinétique, et l'Atarax si on en a besoin.

Risque à diminuer le traitement en cours de grossesse, en particulier en fin de grossesse. Il faut vraiment évaluer le bénéfice/risque. Tous ces médicaments passent très bien le placenta et ont des effets secondaires chez le nouveau né, pas du tout malformatifs mais liés soit à la présence de la molécule dans son sang soit éventuellement à un syndrome de sevrage. On peut être tenté d'arrêter ou baisser le traitement maternel en fin de grossesse. Dans certains cas, ce sera la bonne solution, mais il faut faire très attention au risque de décompensation maternelle. Dans tous les cas où il y aura un traitement psychotrope en fin de grossesse, il faudra bien entendu prévenir la maternité, sages-femmes, obstétriciens et pédiatres, puisqu'il va lui revenir de recevoir un enfant imprégné de psychotropes. Pour les risques malformatifs, on n'est pas inquiet.

Aspect néonatal. Pour les tricycliques, on décrit dans la littérature, en particulier pour des fortes doses jusqu'à l'accouchement, des signes liés aux propriétés sédatives ou atrophiniques. Le plus souvent, ils sont peu sévères et de courte durée. C'est un peu la même chose avec les antidépresseurs Inhibiteurs de la recapture de la Sérotonine. Et on peut avoir des syndromes de sevrage comme chez les adultes. Ils peuvent être augmentés par un arrêt brutal du traitement maternel juste avant l'accouchement. On peut aussi avoir des signes sérotoninergiques d'imprégnation d'un médicament. La symptomatologie se traduit soit par une hyper excitabilité, soit des troubles du tonus. Il y a aussi interrogation assez récente sur l'éventualité d'une augmentation des hypertensions artérielles pulmonaires du nouveau né. Il y a trois études, dont deux vont dans le sens d'une augmentation ; la troisième ne le confirme pas. Les deux premières avaient des méthodologies un peu insuffisantes car elles ne prenaient pas en compte tous les facteurs de risques connus. C'est une possibilité qui n'apparaît pas très clairement et on attend.

Les benzodiazépines passent très bien dans le sang. Le nouveau né s'en retrouve imprégné avec parfois des demi-vies longues, avec signes d'imprégnation et les mêmes effets secondaires que chez l'adulte. Les nouveaux nés peuvent être sédatisés pendant longtemps. Ou agitation et trémulations en cas de syndrome de sevrage. Quand il y a des doses massives avant l'accouchement, on peut aller jusqu'à la dépression respiratoire. C'est rarement de la pathologie courante mais cela existe dans la littérature.

Un petit mot des neuroleptiques et autres antipsychotiques : Quel que soit le terme de la grossesse, on préférera en première intention Largactil et Haldol, vieilles molécules pour lesquelles on a un recul et le Zyprexa ( ?) pour lequel s'accumulent les données rassurantes, en particulier pour le premier trimestre. Pas d'arrière-pensée sur le plan animal. Tous les autres peuvent éventuellement être utilisés s'il y a bénéfice réel. Des études animales pas tout à fait rassurantes à forte dose, et pas de données chez les femmes enceintes. C'est tout à fait insuffisant pour être rassuré en ce qui concerne l'espèce humaine. On préfère donc ne pas l'utiliser. Pour la fin de grossesse, les psychotropes passent très bien le placenta avec des effets différents selon le profil de la molécule chez le nouveau né. Spectaculaires en cas de forte dose ou de polythérapie. Encore plus s'il y a des benzodiazépines et il faut prévenir la maternité.

Hypnotiques : la doxylamine est prescrite pour les troubles du sommeil avec des données nombreuses et rassurantes. C'est l'hypnotique le mieux connu en cours de grossesse. S'il ne suffit pas, on peut utiliser le Mogadon. Parfois, un anxiolytique suffit et on retombe dans le Séresta et l'Atarax. Si ça ne va pas, pas d'arrière-pensée inquiétante.

Epilepsies et malformations. On a depuis le 21<sup>e</sup> siècle de très nombreuses cohortes avec énormément de femmes enceintes épileptiques. Des cohortes internationales qui font changer l'idée qu'on avait sur



les risques malformatifs. On sait que la maladie épileptique n'est pas un facteur de risque malformatif supplémentaire.

Supplémentation : la Dépakine est le plus malformatif et le Lamictal( ?) est le moins malformatif.

La supplémentation en acide folique est inefficace pour prévenir les malformations chez les femmes traitées par antiépileptiques. C'est efficace dans la population générale. Mais cinq études, toutes relativement récentes (en 2008 et 2009) ne trouvent aucune efficacité, même pour des posologies de 5 milligrammes/jour actuellement recommandées. Notre politique est de supplémenter les femmes enceintes comme on supplémente toutes les femmes de la population générale, avec 0,4 microgramme/jour un mois avant et deux mois après et il faudra faire un dépistage de malformations. La Dépakine est un antiépileptique et thymorégulateur commercialisée sous le nom de Dépakote. Le plus malformatif de tous, il multiplie par 4 à 5 le taux global de malformations rencontrées dans la population générale. En moyenne 10 et 15 % quelle que soit la posologie. Et beaucoup plus loin pour la pathologie supérieure à 1 gramme parce qu'elle a un effet/dose qui n'est pas retrouvé pour les autres médicaments tératogènes. Le tableau malformatif comprend des malformations cardiaques, fentes labiales, ou labio-palatines, anomalies de fermeture du tube neural, essentiellement spina bifida avec augmentation très importante (2 à 3 % par rapport à 1 pour mille dans la population générale). Je m'arrêterai un instant sur les crâniosténose parce que celles qu'on vient de citer ont une période à risque assez bien définie pendant la période d'organogénèse. Mais les crâniosténoses concernent a priori toute la grossesse. C'est une des raisons pour essayer de changer un traitement même en cours de grossesse. Assez récemment, des études sont venues confirmer des doutes qu'on avait déjà depuis très longtemps quant à un risque de retard psychomoteur chez des enfants exposés à la Dépakine pendant la grossesse. Diminution du QI verbal chez les enfants d'âge scolaire. Une récente étude aux Etats-Unis a même démontré une diminution importante du QI global chez des enfants de trois ans qui ont beaucoup plus souvent besoin de soutien scolaire ou d'orthophonie et une augmentation des troubles envahissants du développement, comme l'autisme. Le tableau n'est quand même pas très rassurant avec les Dépakines ! On peut avoir des anomalies chez le nouveau né ou chez la mère s'il y a traitement en fin de grossesse. La Dépakine n'est pas un facteur enzymatique et ne fait rien sur les facteurs vitamine K-dépendants, mais il peut y avoir anomalies de la (?) avec thrombopénie. Donner de la vitamine K au nouveau né ne change rien. Il y a aussi quelques cas d'hypoglycémie néonatale. Il faut donc surveiller le nouveau né et la mère sur ces deux plans.

Une chose est claire : quand on traite une femme, quel que soit son âge, et même une petite fille, il faut tout faire pour ne pas donner d'acide valproïque chez une petite fille car elle pourra être un jour enceinte et ne pas forcément penser vingt ans plus tard à parler de son traitement. Quand on prescrit de l'acide valproïque à une femme, il faut prescrire une contraception pour se donner le temps de bien réfléchir aux problèmes de la grossesse. Pas d'interaction avec les autres progestatifs. Il faut prendre son temps mais réfléchir à changer le traitement. Cet autre traitement pourra éventuellement être la Lamotrigine, thymorégulateur, avec le même taux global de malformation que dans la population générale : entre 2 et 3 %. Un petit doute subsiste sur une augmentation éventuelle faite par une étude.... A l'heure actuelle, on n'est pas très inquiet sur cette augmentation éventuelle de fentes faciales. Elle reste l'antiépileptique de première intention chez la femme enceinte.



## MEDICAMENTS, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

### Intervention de Madame le Docteur Françoise BAVOUX

« MEDICAMENTS ET ALLAITEMENT »

Globalement, je ferai une introduction rapide. L'aspect passage dans le lait n'est pas une question qui va rendre service parce que les médicaments passent plus ou moins. Ce qui est important, c'est de savoir en quelle quantité. Autre point important dans les questions de routine : on ne peut pas rendre un dosage de médicament dans le lait. C'est une technique lourde et il faut pouvoir avoir plusieurs prélèvements pour rendre des résultats convenables. Ce n'est donc pas possible en situation de soins. Y a-t-il un risque de toxicité pour le nouveau né allaité ? Il y a essentiellement des observations isolées et des arguments pharmacologiques.

Des études de pharmacocinétique sont essentiellement réalisées chez le nouveau né à terme ou chez le nourrisson. Il n'y a pas de données exploitables chez le prématuré. Actuellement, avec les médicaments récents, il y a de bonnes informations sur des classes comme les antidépresseurs IRS. Mais pour d'anciens médicaments, on n'a pas beaucoup de recul et de données à long terme sur un suivi clinique. Un certain nombre de documents s'appuient sur des arguments pharmacologiques qui peuvent faire penser qu'un médicament risque d'avoir un passage faible dans le lait ou une absence d'accumulation. Les médicaments dangereux sont ceux qui s'accumulent dans le lait avec métabolites actifs ou demi-vie d'élimination extrêmement longue. Marge thérapeutique étroite, avec des médicaments comme le lithium, les benzodiazépines très solubles. Les arguments qui peuvent aider à choisir de façon pragmatique sont de connaître si l'utilisation de ces médicaments est connue chez le nouveau né ou s'ils sont contre-indiqués. En pratique, il y a peu de contre-indications formelles à l'allaitement en raison d'une prise médicamenteuse. Sur le plan des données, cela commence à s'améliorer récemment. Il y a peu de médicaments pour lesquels on a une réponse claire quant à leur compatibilité avec l'allaitement. C'est une réflexion globale sur le cas particulier. Les médicaments non indispensables comme les dérivés de l'ergot de seigle, vasoconstricteurs divers, les antitussifs morphiniques, les vasoconstricteurs. Dans les analgésiques morphiniques, rappelons que la codéine et le Dextropropoxyphène sont à réserver en traitement bref en post accouchement. Ces molécules qu'on utilise sans arrière-pensée pendant la grossesse s'accumulent dans le lait et entraînent le risque de sédation. Même chose pour la codéine. Le lithium est toxique, avec effets indésirables décrits chez le nouveau né allaité. La marge thérapeutique est donc étroite. Les benzodiazépines s'accumulent et peuvent donner des effets indésirables.

Médicaments compatibles : soit ils ne passent pas du tout dans le lait, soit ils sont connus chez le nouveau né sans aucun point inquiétant. Des médicaments utilisés chez le nouveau né peuvent passer de façon notable comme le paracétamol mais sans souci particulier. La Pholpharine ( ? ) a fait l'objet d'un suivi correct dans les publications anglo-saxonnes. Par contre, le Préviscan est contre-indiqué.

Sur le plan des anti-infectieux, pas d'argument inquiétant pour la plupart des médicaments, sauf la streptomycine utilisée pour les tuberculoses multi-résistantes.

Allergie et asthme : tout peut être utilisé. L'important c'est de bien contrôler. Pour les antihistaminiques, autant essayer des médicaments de deuxième génération, beaucoup moins sédatifs.

Sur le plan hormones et métabolisme, le point c'est plutôt le Propylthiouracile qui existe sous un nom de spécialité dans le Vidal. Le médicament de choix ne pose pas de problème pendant l'allaitement.

Sur le plan cardiologique, c'est la Warfarine sur le plan des anti-coagulants oraux. Alors que le Préviscan ( ? ) est formellement contre-indiqué en raison de risque hémorragique.

Pour tout ce qui est antalgiques ou anti inflammatoires, l'ibuprofène ne pose pas de problème.

Les femmes migraineuses récidivent après l'accouchement et l'Avlocardyl et le Laroxyl peuvent être pris sans problèmes pendant l'allaitement.

Tout soin dentaire ne pose pas de souci.

Anti hypertenseurs et psychotropes posent des soucis.

Les anti-hypertenseurs compatibles. Les antagonistes du calcium, l'Oroken a un passage faible et est donc tout à fait compatible. Sur le plan des bêtabloquants, c'est bien la seule classe pour laquelle on peut expliquer de façon claire et méthodique le rapport entre passage et caractéristiques physicochimiques. L'avlocardyl ( ? ) utilisé pour l'hypertension, le Trasicol ( ? ) ne posent aucun souci et sont tout à fait compatibles avec l'allaitement. L'artomete, ( ? ) vieille substance de référence, peut être utilisée avec passage faible.

Pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, il y a des données sur un passage faible avec l'énalapril (Rénitec). Pour un nouveau-né à terme, on peut très bien reprendre ce traitement pendant



l'allaitement chez une femme qui avait un traitement lourd. Sauf si l'enfant est prématuré car ces médicaments sont très toxiques sur le plan de la maturation physiologique rénale du fœtus.

Les psychotropes : c'est une situation assez difficile ; le traitement est au sein d'un tout. C'est une femme qui est malade, avec pathologie chronique sévère, dépression grave, ou une psychose chronique, traitée avant la grossesse, dont le traitement a pu éventuellement être modifié pendant la grossesse. Et qui aborde l'accouchement en sachant que la pathologie peut s'aggraver après l'accouchement et avoir un rebond. Il y a des patientes qui vont soit avoir une nouvelle pathologie après l'accouchement, soit un déséquilibre tensionnel, éventuellement plus ou moins temporaire mais qui pose des soucis de prise en charge et de traitement. C'est une évaluation importante à faire en multidisciplinaire - psychiatre, pédiatre et toutes les personnes qui vont être autour de la jeune femme, de l'enfant et du père.

Au plan de la psychiatrie, cela met en jeu le devenir de l'enfant à long terme, la relation mère/enfant et parents/enfant. Il faut être efficace pour la maman en essayant de concilier allaitement maternel et efficacité du traitement maternel. Ce qui n'est pas très simple. On manque encore de suivi clinique à long terme pour les molécules.

Le risque immédiat est que les psychiatres pour adultes n'ont pas réellement conscience eux-mêmes que les médicaments psychotropes peuvent être sédatifs. On va donc avoir un bébé qui va dormir, ne va pas bien boire, éventuellement faire une fausse route lorsqu'il est très sédaté et qui sera peu en relation avec le monde du fait de sa somnolence. On n'a pas beaucoup de données sur le risque à distance. Quand ils sont utilisés chez l'adulte, pas d'effet indésirable à part la dépendance. Ce n'est pas quelque chose auquel il faut une contre indication formelle à prise répétée quand une dame a un problème d'anxiété.

Je vais aller très vite pour les antidépresseurs IRS. Ce sont des molécules vraiment contre-indiquées mais le message ne passe pas toujours bien. La paroxétine (?) a un passage pratiquement nul et peut être utilisée sans souci pendant l'allaitement. C'est une molécule pas forcément efficace tout de suite mais très précieuse parce qu'elle a un effet anxiolytique et va donc aider la patiente.

L'Osolod (?) est le deuxième traitement ; il passe très faiblement. Allaitement à éviter, à moduler au cas par cas pour le séropram et le seroplex dont le passage est un peu plus important, avec moins de recul. Le Prozac a une très longue demi-vie et n'est peut-être pas vraiment le médicament de choix pour l'allaitement mais cela dépend des situations, de la dose comme antidépresseur dans les Tocs où elle est beaucoup plus élevée. L'imipramine (?) passe faiblement.

Pour les neuroleptiques atypiques, la discussion au cas par cas parce qu'on est dans le cas d'une psychose chronique. Il y a d'autres arguments. Le Lolsabine (?) passe relativement faiblement mais on n'a pas beaucoup de recul. Un cas de somnolence signalé lorsque le Sipricate (?) est donné à 10 milligramme/24 heures. Le problème c'est ce qu'elles font après l'accouchement. Il y a éventuellement des rebonds et on est obligé d'augmenter la posologie.

Les classiques : on a peu d'informations sur le passage dans le lait et l'Atarax (?) est plus sédatif que l'Haldol et on a besoin de doses importantes, ce qui pose souci. A propos de l'accouchement d'une femme qui a une pathologie chronique bien traitée pendant la grossesse, ce qu'il faut qu'on prenne comme décision - on sait que ça peut être en déséquilibre pendant éventuellement plusieurs semaines. On n'a aucun argument pour arrêter ou brutalement obliger une femme à mettre un bébé au biberon brutalement sauf hospitalisation d'urgence. Couper brutalement une maman de son bébé n'est pas une attitude logique.

Sur le plan thymorégulateur, le lithium est contre-indiqué ; l'acide valproïque passe relativement faiblement mais l'attitude est de contre-indiquer pendant l'allaitement. Le Tégrétol (?) avec bilan hépatique perturbé mais chez quelques nouveaux nés. Le lamictal est complexe et en pédiatrie il y a un risque d'atteinte dermatologique grave ou d'atteinte hépatique. En plus, ce médicament a un passage important dans le lait. Les taux plasmatiques correspondent à la zone thérapeutique adulte. Des cas d'élévation des transaminases chez des enfants allaités sont rapportés. Il faut donc essayer d'éviter l'allaitement. C'est une situation à envisager au cas par cas.

En bref, sur le plan des contre-indications, lithium, acide valproïque, benzodiazépines à dose répétée, ne doivent pas être utilisées.

Je voudrais revenir sur la conclusion dont on a déjà parlé mais qui est importante : **il faut éviter de diminuer les traitements pendant l'allaitement, en particulier en psychiatrie** car cela peut être catastrophique. Etre vigilant sur le début et même quelquefois à distance, et aménager si on ne peut vraiment pas continuer l'allaitement chez une femme qui a besoin d'un traitement lourd pour ne pas arrêter brutalement. Et il est important que la patiente ait un entretien au cours d'une consultation prénatale d'allaitement pour voir toutes les données et dispenser quelques éléments aux parents les plus simples possible, les plus clairs possible en laissant des portes ouvertes. Ce qui est toujours préoccupant c'est qu'on a à dire non ou oui. Le pédiatre à la maternité se trouve coincé avec cette



information qui a pu changer en fin de grossesse. Si on se retrouve dans une situation où l'allaitement devient contre-indiqué, il faut prendre son temps en multidisciplinaire quand il s'agit de psychiatrie pour pouvoir proposer à la mère et au père du peau à peau pour que la famille se construise le plus modulé possible.



### **QUESTION**

**Je vous remercie de cette conférence. J'ai toujours des scrupules à mettre une quinolone chez une femme qui allaite étant donné que la quinolone a un risque avant tout ( ? ) ; de même que les tétracyclines qui peuvent jaunir les dents.**

### **REPOSE**

Je n'ai pas parlé des tétracyclines qui sont contre-indiquées pendant l'allaitement. C'est plus l'aspect grossesse. La première dentition a lieu après la quatorzième semaine d'aménorrhée, Ce n'est quand même pas dramatique s'il y a une exposition - ce qui est de moins en moins le cas - durant la première dentition.

Je voudrais insister sur la neurospine ( ? ) en prise brève en cas d'infection urinaire. Le Ciflox est la molécule sûre, internationalement la mieux connue qu'on donne chez l'enfant dans des situations pas très fréquentes, en chimiothérapie en cas de polycystite. Des données montrent le passage faible dans le lait. Ce n'est pas une contre indication. Pour les autres fluoroquinolones ( ? ), je pense qu'elles sont moins connues pour l'allaitement. Cela se module en fonction de l'état de la femme mais c'est faisable.

L'acide provokamide ( ? ) n'est pas, en général, donné en dose unique. En cas d'infection grave, on a commence par du Ciflox puis on est passé à Klavoran ( ? ). C'était pour l'infection maternelle ; il n'y avait pas d'argument pour contre- indiquer l'allaitement mais elle était bien malade et elle ne pouvait pas allaiter pendant le traitement ; donc on peut se retrouver dans la situation où la patiente est tellement mal que le problème est un peu derrière l'infection grave.

### **QUESTION**

**Je suis très inquiète du fait des AINS, excessivement dangereux, totalement contre-indiqués qui sont en vente libre, traînent dans toutes les pharmacies familiales. Les femmes enceintes sont-elles totalement au courant ? Quel est votre sentiment ?**

### **REPOSE**

Votre inquiétude est totalement justifiée. Mais les faits sont là. L'accès aux anti- inflammatoires non stéroïdiens en vente libre est réel. Une information auprès des patientes enceintes, comme l'a rappelé Catherine, concernant la migraine, par exemple, pathologie très banale et courante qui peut éventuellement pénaliser une femme en cours de grossesse. L'avertissement qui doit être fait de la part des prescripteurs, de la part des personnes qui suivent les grossesses, doit être répété de multiples fois même quand la patiente n'a pas de pathologie chronique. Néanmoins, pour vous rassurer, je ne connais, en tout cas en France, pas de cas fatal en ce qui concerne la vitalité du fœtus. Il peut y avoir des cas d'automédication. La prise d'AINS fait partie de l'interrogatoire. L'administration ne tient pas à revenir en arrière sur ses décisions de mettre en vente libre un certain nombre d'AINS. On compte sur la notice qui figure dans chaque boîte - si elles sont encore présentes dans la pharmacie familiale ! - où il est bien précisé que ce type de médicament est formellement contre-indiqué. C'est aussi aux équipes qui suivent ces femmes enceintes de rappeler les évidences... Je ne suis pas convaincue que les femmes enceintes soient elles-mêmes piégées par un manque d'information à un point tel que le risque pour leur fœtus soit plus important que celui qu'on voit lors de prescriptions médicales.

### **DOCTEUR LAVAUD**

Faisons confiance à la sagesse des femmes enceintes ! J'ai vu deux jumeaux décéder d'insuffisance rénale initiale : aucune urine, des reins complètement fichus avec une mère qui avait pris pendant très longtemps des AINS sur prescription médicale.

### **QUESTION**

**Que préconisez-vous au point de vue de l'utilisation de produits substitutifs des drogues pendant la grossesse et en cours d'allaitement ?**

### **REPOSE**

En ce qui concerne la prise en charge, l'objectif chez les toxicomanes c'est de tout faire pour qu'elles ne retombent pas dans la toxicomanie pendant la grossesse ou n'adjoignent pas un autre produit. Si vous avez une patiente qui prend bien son Subutex et à qui on peut faire confiance, à priori on la maintient sous Subutex. La nuance, c'est que, compte tenu des modifications du métabolisme, il peut arriver vers le milieu de la grossesse ou un peu après, que l'efficacité de la posologie maintenue depuis le début devienne inefficace. On peut donc être amené, en raison de ces modifications hépatiques maternelles, au vu surtout d'une dégradation de l'état de la maman, à augmenter la posologie en fin de grossesse. Vous êtes en droit et même en devoir, d'augmenter la posologie en fin de grossesse pour éviter que cette femme se repique, prenne de l'alcool ou d'autres produits. Tout doit être fait pour qu'elle reste stabilisée. Pendant l'allaitement, à priori les données qu'on a sur le Subutex permettent actuellement, à condition que les patientes n'adjoignent pas d'autre produit,





qu'elles restent sous Subutex, bien équilibrée pendant leur allaitement. Le passage translacté est très faible et l'imprégnation néonatale et du nourrisson va donc être relativement faible. C'est « acceptable ». D'autre part, le faible passage des molécules ne suffit pas à traiter un syndrome de sevrage du nouveau né d'une maman qui en a pris jusqu'à l'accouchement. Il ne faut pas compter sur le lait de la maman pour éviter un syndrome de sevrage chez l'enfant. La maman peut allaiter, si elle le souhaite, le danger pour l'enfant est négligeable. Il faut prévenir la mère qu'il pourra faire un syndrome de sevrage.

**DOCTEUR LAVAUD**

Nous allons conclure cette séance en remerciant les orateurs.

