

# Effets indésirables au cours de la grossesse et durant l'allaitement

## Plan :

### 1-Introduction

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

#### 2-1- Mère

- *Absorption*
- *Distribution*
- *Métabolisme*
- *Elimination*

#### 2-2- Placenta

#### 2-3- fœtus

### 3- Effets indésirables au cours de la grossesse

#### 3-1- effets nocifs pour l'embryon et le fœtus

##### 3-1-a-Mécanismes de survenue

##### 3-1-b-Période d'exposition

#### 3-2-Risque lié à la prise de médicaments pendant la grossesse

### 4- Effets indésirables au cours de l'allaitement

#### 4-1-Pharmacocinétique du nouveau-né

#### 4-2- au cours de l'allaitement

### 5- Effets mutagène et tératogène

### 6- Médicaments utiles à la santé de la mère et à la poursuite de la grossesse

## **1-Introduction :**

La femme enceinte n'échappe pas aux prescriptions médicamenteuses. Il y a plusieurs possibilités :

- poursuite d'un traitement (grossesse ignorée).
- nécessité d'un traitement en raison d'une pathologie intercurrente ou chronique  
*Exemple:* antiépileptiques, antidiabétiques.....etc
- Automédication (traitement de confort) *Exemple:* antitussifs, laxatifs....etc

Les effets indésirables concernent :

- La femme enceinte et l'enfant in utero.
- Le nouveau-né dont la mère a reçu des médicaments avant et pendant l'accouchement.
- L'enfant nourri au sein dont la nourrice prend des médicaments qui passent dans le lait.

Ces effets ne peuvent pas être toujours prévus. Même chez les animaux, une substance tératogène pour une espèce ne l'est pas forcément pour une autre.

## **2-Modifications pharmacocinétiques associées à la grossesse et à l'allaitement :**

-Unité fœto-materno-placentaire (pharmacocinétique particulière)

### **2-1- Mère :**

#### • ***Absorption :***

- L'absorption gastrique est modifiée dès le début de la grossesse par la présence de nausées et de vomissements et par l'augmentation du pH gastrique.
- La motilité de l'estomac et de l'intestin est diminuée.
- Le temps de vidange gastrique est augmenté ce qui augmente l'absorption intestinale surtout des substances hydrophiles
- la biodisponibilité, ou fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale, peut être ainsi modifiée, sans que les répercussions cliniques soient particulièrement préoccupantes.

#### • ***Distribution :***

- Augmentation des volumes liquidiens.
- Augmentation du volume plasmatique (présence du liquide amniotique, du placenta et du fœtus),
- Tous ces phénomènes conduisent à l'augmentation du Vd (apparent)
- 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

#### • ***Métabolisme :***

L'activité enzymatique du cytochrome P450 est affectée par la grossesse. Certaines iso-enzymes 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.

#### • ***Élimination :***

- Le débit rénal sanguin et la filtration glomérulaire augmentent (par augmentation du débit sanguin rénal, diminution de la résistance vasculaire rénale et augmentation du débit cardiaque).
- La résorption tubulaire reste inchangée.

- Nécessité de majorer certains médicaments pour obtenir le même effet thérapeutique (Exp: anxiolytiques...etc).

**N.B:**

- *Les conséquences de toutes ces modifications sont peu étudiées et il n'existe pas de règle générale à appliquer chez la femme enceinte pour tenir compte de ces modifications.*
- *La fraction libre plasmatique des substances augmentant au cours de la grossesse, leur filtration glomérulaire est ainsi augmentée.*
- *Ceci peut avoir des conséquences pour les médicaments non métabolisés comme le lithium dont l'élimination rénale exclusive nécessite une adaptation des posologies*

**2-2- Placenta:**

- Pas d'effet filtrant ou protecteur.
- Passage transplacentaire par diffusion passive de la fraction libre (faible PM, liposolubilité, ionisation).
- Les molécules de PM élevé (héparine, insuline) ne traversent pas le placenta.

**Remarque:**

- *Augmentation du débit sanguin et de la surface d'échange = augmentation du passage.*
- *Le placenta est le siège d'un métabolisme oxydatif qui pourrait produire des métabolites toxiques.*

**2-3- fœtus :**

- Risque d'accumulation de certains métabolites toxiques (faible capacité métaboliques surtout en début de grossesse).
- Pour les médicaments métabolisés = élimination (liquide amniotique + dégluti = augmentation du temps de séjour).

**3- Effets indésirables au cours de la grossesse :**

**3-1- effets nocifs pour l'embryon et le fœtus :**

- Les risques particuliers sont différents selon le stade de la grossesse.

**3-1-a-Mécanismes de survenue :**

- ✚ Mécanismes maternels : Les modifications de l'organisme maternel peuvent retentir sur l'enfant *Exemple : convulsion (nocive pour le fœtus).*
- ✚ Altération du placenta : Lésion du placenta = compromettre la vitalité du fœtus. *Exemple : décollement ou hématome rétroplacentaire.*
- ✚ Atteintes directes :

- Médicament franchissant la barrière placentaire.
- Le fœtus est exposé à tous les médicaments absorbés par la mère.

**3-1-b-Période d'exposition :**

Durant la grossesse il existe des relations complexes entre la mère, le fœtus et le placenta « unité foeto-placentaire ».

**-Risques tératogènes et cancérigènes :**

Toute altération du développement pouvant se manifester par : la mort in utero, des malformations, des déficits ou des déviations fonctionnelles qui peuvent se révéler même tardivement est considérée comme risque tératogène.

La survenue d'une malformation dépend de plusieurs facteurs :

- Nature de l'agent responsable.
- Accessibilité de l'agent pour le fœtus.
- Durée d'exposition et posologie.
- Stade de développement.
- Particularité du génome.

Le risque pour le fœtus est déterminé selon la date de la grossesse :

- **Avant la conception :**

Ce risque est mal connu mais il existe Exemple : exposition aux rayonnements ionisants (rayon X) et risque de malformation surtout si la grossesse est proche de la période d'exposition.

- **Période péri-implantatoire J0 à J12-14 :**

-Loi du tout ou rien.

-S'il y a atteinte c'est soit la mort ou la régénération et poursuite de la grossesse

- **Période embryonnaire ou organogénèse (J15-J60) :**

-C'est la période de mise en place des principaux tissus et organes.

-Période particulièrement sensible aux effets tératogènes

-Le risque tératogène est maximum car c'est la période de différenciation Exemple : troubles de développement des membres avec le thalidomide.

-Les éléments essentiels à prendre en compte sont :

- ✓ Période critique propre à chaque organe.
- ✓ Affinité préférentielle de certains Med pour un tissu particulier.
- ✓ Posologie et durée du traitement.
- ✓ Importance du passage transplacentaire.
- ✓ Constitution génétique.

Remarque: Les médicaments ne représentent qu'une part très faible des causes de malformations congénitales constatées chez l'homme. Il existe d'autres causes telles que : maladies transmises génétiquement, irradiation, agents chimiques...etc

- **Période fœtale (J61- 36<sup>ème</sup> semaine) :**

- Cette période correspond à la maturation et à la fonctionnalisation des organes ou tissus.

Remarque: La différenciation des organes génitaux se poursuit cependant jusqu'au 4<sup>ème</sup> mois.

- Il y a un risque pour le fœtus avec certaines thérapeutiques maternelles

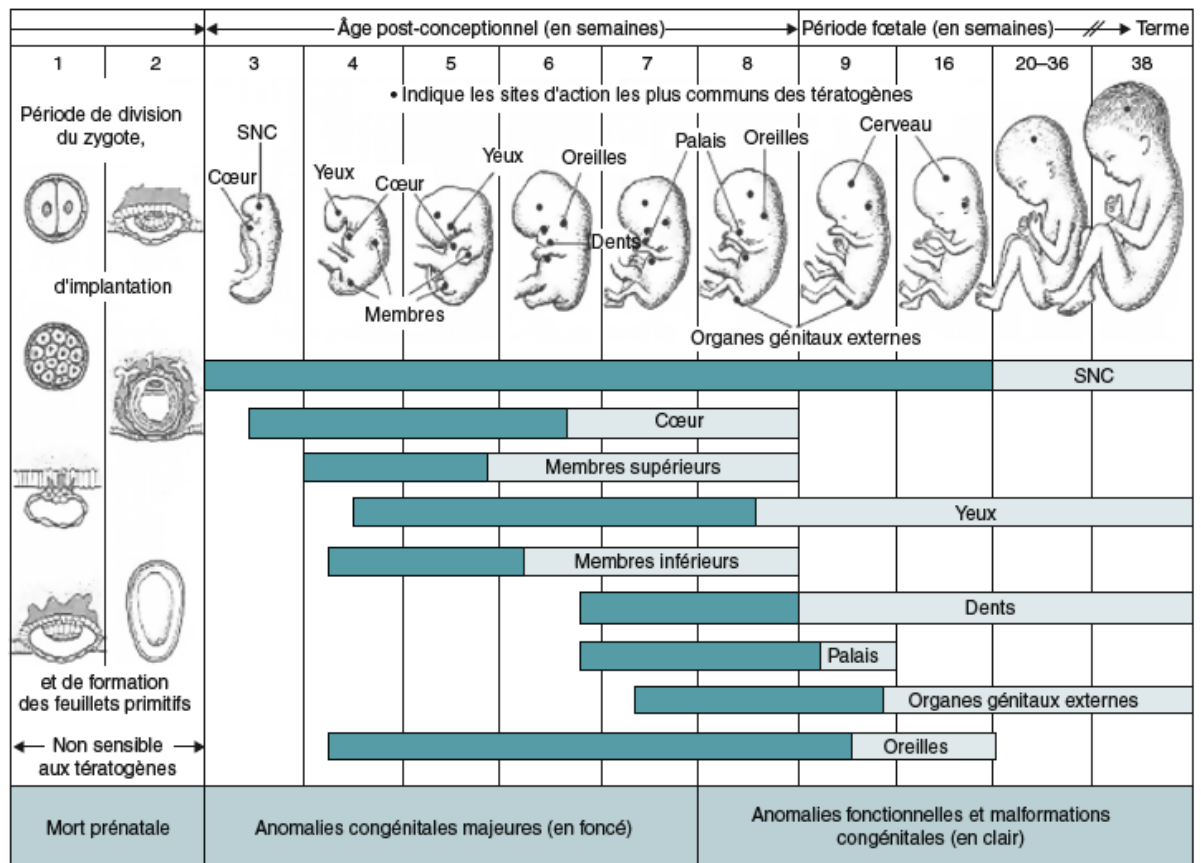
Exemple: -anticoagulants et hémorragie.

-antithyroïdiens de synthèse et hypothyroïdie.

-La révélation post-natale peut être tardive

Des effets indésirables ont été signalés :

- Possibilité de perturbation de la différenciation sexuelle du fœtus par l'administration d'hormones mâles et femelles à la mère.
- L'administration des aminosides (ototoxiques) peut entraîner des altérations du développement de l'oreille interne de l'enfant.
- Sensibilité du cerveau aux divers toxiques de l'environnement tout au long de la grossesse.



**Figure-1** : Période sensible des différents organes

(Korb-Savoldelli, V., & Korb, D. (2018). Médicaments, grossesse et allaitement. In *Pharmacie Clinique et Thérapeutique* (pp. 1071-1082). Elsevier Masson.)

• **Période néonatale :**

La période néonatale concerne le premier mois de vie avec les plus grand risques au cours de la première semaine. Un risque d'exposition est présent en cas de traitement maternel jusqu'à l'accouchement. Les effets observés résultent soit d'une imprégnation (exemple. médicaments iodés), soit d'un syndrome de sevrage (exemple. benzodiazépines, morphiniques, bêtabloquants). Ces effets éventuels étant prévisibles, une prise en charge adaptée du nouveau-né est nécessaire afin de les anticiper. Le nouveau-né doit éliminer le médicament seul et les fonctions d'épuration sont partiellement matures.

**Exemple :** accident hypoglycémique après un traitement hypotenseur de la mère par les bêta-bloquants

- de nombreux médicaments normalement éliminés sous forme glucoconjuguée peuvent provoquer une aggravation de l'ictère néonatal.

**3-2-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.

#### **4- Effets indésirables au cours 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.

- ✓ Concentration plasmatique maternelle conditionne le passage du médicament dans le lait.
- ✓ La quantité du Med absorbé par l'enfant dépend de l'heure de l'allaitement par rapport à la prise du Med par la mère
- ✓ La concentration absorbée dépend de la quantité du lait absorbée et de la concentration du Med dans le lait.
- ✓ Certains Med ne sont pas dangereux car la quantité du Med qui passe dans le lait semble insuffisante pour provoquer des EI chez l'enfant.
- ✓ Il faut évaluer les risques et les bénéfices.

#### **4-1-Pharmacocinétique du nouveau-né :**

##### • ***Absorption :***

- Absorption orale très variable (différente de l'adulte).
- Voie percutanée : passage plus important que l'adulte (Finesse de la peau, Importance de la vascularisation)
- Voie rectale (peu étudiée).
- Voie musculaire (plus faible que l'adulte).

##### • ***Distribution :***

- La liaison aux protéines plasmatiques est diminuée chez l'enfant
- Augmentation de la fraction libre active
- Augmentation du risque de toxicité (plus théorique)

##### • ***Métabolisme et élimination :***

- Les mécanismes de glucuroconjugaison et d'oxydation des médicaments sont immatures à la naissance
- Possibilité d'accumulation de substances biotransformées

L'élimination rénale :

- La filtration glomérulaire et la fonction tubulaire sont très inférieures à celle de l'adulte.

- L'immaturité rénale —————> Augmentation de la demi-vie des Med peu ou pas transformés.

#### **4-2- au cours de l'allaitement :**

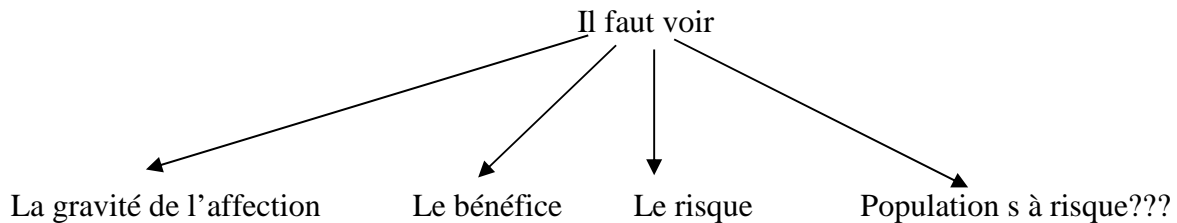
Les médicaments de faible PM, base faible (PH du lait plus acide que celui du plasma), très liposolubles, peu liés aux protéines plasmatiques et de demi vie longue passent du plasma maternel vers le lait.

- La majorité des médicaments se retrouve, à taux variables, dans le lait maternel
- Pour être dangereux, il faut que le médicament:
  - Soit présent à un taux suffisant dans le lait.
  - Soit absorbé par la muqueuse intestinale du nourrisson
  - Présente une toxicité pour le nourrisson.

Certains médicaments sont considérés comme étant à haut risque pour les enfants allaités (tableau-1). Cependant, leur utilisation maternelle ne nécessite pas toujours une interruption définitive de l'allaitement. D'autres médicaments sont admis lors de l'allaitement (tableau-2).

### 5- Effets mutagène et tératogène :

- Recherchés systématiquement.
- Interdisent l'utilisation du Med.
- Recherche difficile et résultats parfois délicats à interpréter.
- Cette règle n'est pas absolue *Exp.*: anticancéreux, hormones (Med cancérigènes mais indispensables et irremplaçable)



Amiodarone	Risque significatif d'accumulation; suppression de la fonction thyroïdienne et toxicité cardiovasculaire
Cytostatiques	Effet carcinogène associé à une atteinte de la croissance staturale-pondérale à envisager chez des nour exposés à des molécules cytotoxiques; toxicité médullaire (neutropénie, thrombopénie ou anémie) Avec certaines substances possédant une courte demi-vie, l'allaitement peut tout de même être envis après une interruption temporaire (lait jeté)
Drogues récréatives	Toxicodépendance; irritabilité; troubles du sommeil; diarrhées; tremblement; crise d'épilepsie Non compatibles avec l'allaitement maternel
Ergotamine, cabergoline, bromocriptine	Des cas d'ergotisme ont été rapportés; possible ab lactation
Iodure de sodium ou de potassium; solutions de povidone iodée	En concentration significative dans le lait maternel; suppression de la fonction thyroïdienne
Méthotrexate	Suppression du système immunitaire; se concentre dans le système gastro-intestinal du nourrisson
Lithium	En concentration significative dans le lait maternel, jusqu'à 40% de la concentration plasmatique mate Monitorer le nourrisson le cas échéant
Isotopes radioactifs	Une radioactivité observée dans le lait maternel suite à l'utilisation maternelle de certains isotopes radi tels que le Gallium 67 ou l'Iode 131 Une interruption temporaire de durée adaptée à la substance est conseillée
Tétracyclines	Risque théorique d'atteinte dentaire ou osseuse Une utilisation de courte durée est acceptable (< 3 à 4 semaines)
Psychotropes fortement excrétés dans le lait et dont la molécule-mère ou un métabolite possèdent une longue demi- vie: prazépam, fluoxétine, doxépine	Léthargie, sédation, apnée, hypotonie, irritabilité, alimentation difficile accompagnée d'une prise de poi insuffisante peuvent être observées Une polythérapie, une posologie élevée, une prématurité ou une clairance métabolique altérée chez li risson doivent faire craindre à une éventuelle accumulation et pousser à instaurer une surveillance ac
Certains antiépileptiques: barbitu- riques, clonazépam, ethosuximide	
Aténolol	Des épisodes de cyanose associés à une bradycardie et à une hypotension ont été rapportés Lui préférer le propranolol ou le métoprolol

**Tableau-1** : Exemple de médicaments à haut risque\* pour les enfants allaités

\*Leur utilisation maternelle ne nécessite pas toujours une interruption définitive de l'allaitement.

<b>Classe pharmacologique</b>	<b>Médicaments</b>
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

**Tableau-1** : Exemple de médicaments admis lors de l'allaitement

### **6- Médicaments utiles à la santé de la mère et à la poursuite de la grossesse :**

Plusieurs médicaments restent nécessaire et utiles à la santé de la mère et à la poursuite de la grossesse tels que :

- Diabète (insulinothérapie)
- Epilepsie
- Hypertension artérielle
- .....