

Journée 2015 de la SAPP

## Femmes enceintes et allaitantes, enfants allaités: les délaissés de la pharmacothérapie? (1<sup>ère</sup> partie)

Barbara Lardi

**Très peu de médicaments sont officiellement testés et autorisés pour les femmes enceintes et allaitantes. Lors de la journée annuelle de la SAPP (Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Perinatale Pharmakologie), les points forts et les avancées de la recherche dans ce domaine ont été présentés.**

Selon les études, la plupart des femmes enceintes (80 à 90%) prennent au moins un médicament durant leur grossesse et la moitié au moins quatre. Et cette tendance est à la hausse. Le nombre de médicaments pris lors du 1<sup>er</sup> trimestre a en effet augmenté entre 1976 et 2008 de 1,6 à 2,6 en moyenne. Et la quasi-totalité des femmes qui allaitent (95%) prennent au moins un médicament durant la première semaine du post-partum, environ 25% quatre mois après l'accouchement et entre 5 et 10% durant tout l'allaitement.

Malgré tout, très peu de médicaments sont officiellement testés chez les femmes enceintes et allaitantes et spécialement autorisés pour ces deux groupes de patientes. En pédiatrie aussi, la plupart des médicaments sont prescrits off-label chez les nouveau-nés et les nourrissons.

Dans ce contexte, la journée annuelle de la SAPP a permis de présenter les points forts et les avancées dans le domaine de la recherche (1<sup>ère</sup> partie), et d'éclaircir les aspects juridiques (2<sup>e</sup> partie, qui sera publiée dans le prochain *pharmaJournal*). Par ailleurs, les prochaines

étapes à suivre ont été formulées de manière concrète dans le but de combler les lacunes actuelles dans la sécurité d'utilisation et d'approvisionnement de médicaments chez ces patients vulnérables. Le chemin reste cependant long et semé d'embûches.

### Un long chemin pour arriver à des dosages corrects en pédiatrie...

Autrefois, les dosages utilisés en pédiatrie se basaient de façon empirique sur le poids corporel. Le D<sup>r</sup> Béatrice Krauer a fait partie des pionniers qui, à la fin des années soixante, a établi des données pharmacocinétiques en fonction de l'âge et du développement physiologique. En étudiant les sulfamides comme substance de référence des médicaments hydrophiles excrétés par les reins, elle a pu montrer que leur demi-vie est deux à trois fois plus longue chez les nouveau-nés que chez les adultes. Par ailleurs, le volume de distribution des nouveau-nés (qui ont une très grande part totale d'eau corporelle) est plus élevé que chez les adultes.

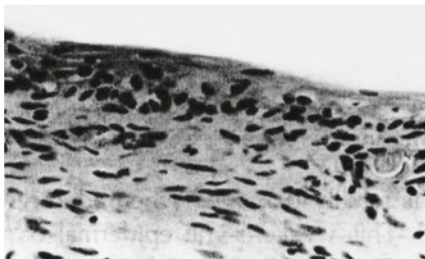


Le D<sup>r</sup> méd. Christiane Roth, ancienne directrice de l'USZ et secrétaire générale de Gynécologie suisse SSGO, a ouvert la journée annuelle 2015 de la SAPP.

Ces analyses, novatrices pour l'époque, ont permis de déterminer les doses basées sur les évidences en pédiatrie, et aussi plus tard en obstétrique.

Bien que nous puissions aujourd'hui recourir en partie à ces données et que certaines substances soient très souvent utilisées, le dosage optimal reste parfois inconnu et les hôpitaux ont tendance à utiliser différents schémas posologiques. La grande variabilité et les changements continus qui caractérisent ces groupes de patients constituent un autre pro-

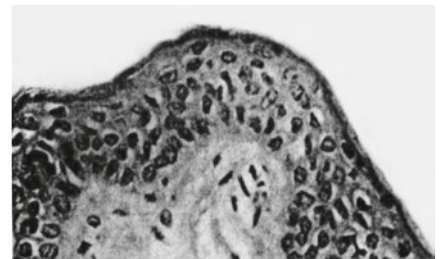
**Figure 1. Différences au niveau de l'épaisseur de la peau chez les nouveau-nés.**



Naissance à la 26<sup>e</sup> semaine de gestation, peau à 1 jour



Naissance à la 26<sup>e</sup> semaine de gestation, peau à 16 jours



Naissance à la 40<sup>e</sup> semaine de gestation, peau à 1 jour

La coupe histologique de la peau d'un prématuré né à la 26<sup>e</sup> semaine de gestation montre que sa couche cornée (stratum corneum) est encore à peine formée. Mais après deux semaines de vie, sa peau est proche de celle d'un bébé d'un jour né à terme. Cet exemple illustre clairement que développement in utero et ex utero ne sont pas comparables et que tous les nouveau-nés ne doivent pas être traités de la même façon.

(Illustrations tirées de Rutter, *Clin Perinatol* 1987; 14: 911.)

blème. Ce phénomène est particulièrement marqué chez les nouveau-nés car de nombreux paramètres physiologiques changent chaque semaine, voire chaque jour en fonction du terme de la naissance. Des changements qui nécessitent les ajustements posologiques correspondants (voir figure 1).

Les données obtenues en recherche sont parfois difficiles à mettre en pratique de façon pertinente. Par exemple, le volume de distribution, la demi-vie et la clairance de l'amikacine (antibiotique de la famille des aminoglycosides) furent analysés et publiés en 1993. Il a été démontré que les nouveau-nés présentent un plus grand volume de distribution et que leur clairance est plus faible, ce qui de fait prolonge la demi-vie du principe actif. Il faut donc leur administrer des doses comparativement plus élevées pour atteindre le compartiment extra-cellulaire. Mais ce n'est qu'en 2005 que cette conclusion a trouvé sa place dans les recommandations posologiques de référence aux Etats-Unis («Harriet Lane») émises pour la gentamicine, une substance apparentée. Les nouveau-nés ont enfin reçu des doses suffisamment élevées permettant de vraiment éliminer les germes. Afin de minimiser les effets toxiques, l'intervalle entre les doses doit cependant être adapté en fonction du débit de filtration glomérulaire (DFG) qui augmente chaque semaine (voir tableau 1).

Les enzymes impliquées dans la biotransformation sont elles aussi soumises à de fortes variations (génétiques) liées au développement. Certaines d'entre elles

**Tableau 1. Recommandations posologiques pour la gentamicine.**

Durée de la grossesse (en semaines)	Âge (en jours)	Dose 2002 (mg/kg de poids corporel)	Intervalle 2002 (h)	Dose 2005 (mg/kg de poids corporel)	Intervalle 2005 (h)
<29	0-7	2.5	24	5.0	48
	8-28	2.5	24	4.0	36
	>28	3.0	24	4.0	24
30-33	0-7	3.0	24	4.5	36
	>7	2.5	12	4.0	24
>34	0-7	2.5	12	4.0	24
	>7	2.5	8	4.0	18

(Harriet Lane 2002 resp. 2005.)

sont plus fortement exprimées avant la naissance alors qu'à contrario d'autres le sont plus lentement après la naissance.

L'influence de la génétique sur le métabolisme des médicaments a été rappelée avec le cas de ce nourrisson allaité et mort tragiquement en 2006 à cause de la codéine que recevait sa mère pour soulager des douleurs post-partum. Cette dernière était porteuse d'une variante «ultra rapid metabolizer» du CYP2D6, ce qui a entraîné chez le bébé une intoxication à la morphine. Un traitement continu à la codéine (ou à la morphine) d'une mère allaitante ne devrait donc être entre-

pris qu'en cas d'indication stricte et sous surveillance étroite de la mère et du nourrisson allaité.

Le dosage adéquat à administrer aux enfants est et reste difficile à fixer car les variations interindividuelles sont extraordinairement grandes dans ce groupe de patients et donc difficiles à évaluer.

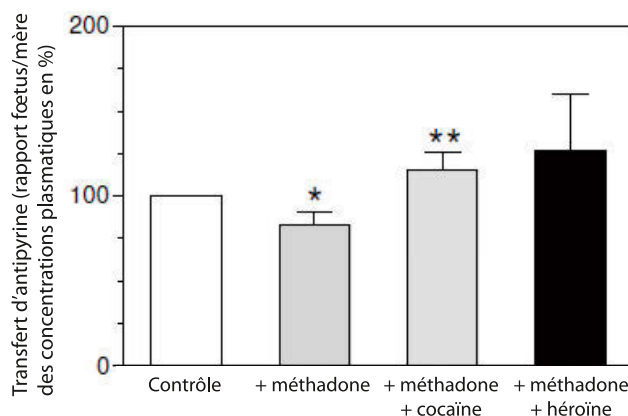
*Exposés d'Andrea Burch, pharmacienne dipl. féd., du Dr méd. Béatrice Krauer et du Prof. Dr méd. Johannes N. van den Anker*

### ... et en obstétrique

La prise de conscience que les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques issues de sujets volontaires sains de sexe masculin ne pouvaient pas être simplement transposées aux femmes enceintes et qu'il fallait plutôt effectuer des recherches propres a été encore plus tardive qu'en pédiatrie. Longtemps, nombre de traitements ont été pour ainsi dire administrés à l'aveuglette. Le Prof. Ursula von Mandach a expliqué, avec des exemples tirés de ses trente ans d'activités au sein de l'hôpital universitaire de Zurich (USZ), l'importance de la recherche pour évaluer un traitement, son efficacité et sa sécurité.

Dans l'un de ses premiers travaux effectués sur l'effet tocolytique du fénolérol, elle a pu montrer que les taux plasmatiques de ce principe actif baissaient d'abord rapidement du fait de la distribution, mais qu'ensuite il s'ensuivait une longue phase d'élimination. Ces données ont permis d'expliquer les effets indésirables et la perte d'effet observés cliniquement. Et c'est aussi la raison pour laquelle, en cas d'accouchement prématuré, le principe actif persiste encore longtemps chez le nourrisson avec les effets indésirables correspondants.

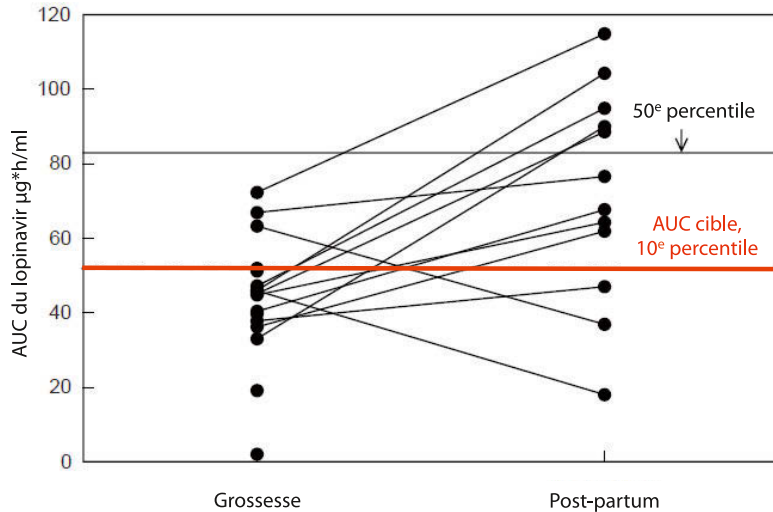
**Figure 2. Les drogues illégales modifient la fonction placentaire.**



Le transfert de l'antipyrine peut être utilisé dans le modèle de perfusion placentaire pour mesurer la perméabilité du placenta. La perméabilité augmente chez les femmes qui consomment des drogues illégales en plus de la méthadone.

(Données tirées de Malek A et al. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 61-70.)

### Illustration 3. Exposition aux inhibiteurs de protéases réduite pendant le 3<sup>e</sup> trimestre.



Seules 18% des femmes enceintes sous dosage standard lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg deux fois par jour) ont atteint l'AUC cible du lopinavir (10<sup>e</sup> percentile de l'AUC des femmes non gravides; 52 µg\*h/ml), alors qu'elle a été atteinte par 75% des patientes en post-partum.

(Données tirées de Stek et al. AIDS 2006, 20: 1931-9.)

Le fénoférol, qui n'est aujourd'hui plus le tocoloytique de premier choix, a été remplacé par la nifédipine (mais en off-label use). Les premiers schémas posologiques connus utilisaient une dose de charge («loading dose») élevée, ce qui entraînait régulièrement des chutes de pression artérielle et des bradycardies. Dans ce cas également, les analyses pharmacocinétiques ont pu montrer qu'une dose de charge n'était pas nécessaire, ce qui a

permis d'améliorer les schémas posologiques.

Un modèle ex vivo de perfusion placentaire a été développé pour déterminer la distribution des substances dans la circulation maternelle et fœtale. Grâce à lui, on a pu par exemple mettre en évidence que le placenta des femmes enceintes qui consomment de la méthadone en plus de drogues illégales devenait plus perméable. Cette observation a pu confirmer les ex-

périences cliniques qui montraient que ces femmes présentaient davantage de complications gestationnelles ou d'issues défavorables lors d'une grossesse.

Pour que de telles données puissent rapidement se frayer un passage de la recherche vers la pratique, le Prof. von Mandach s'est associée en 2007 avec des confrères et consœurs pour fonder la SAPP. Grâce à un réseau interdisciplinaire, cette association permet à l'utilisateur d'accéder au savoir sous une forme préparée (monographies, recommandations thérapeutiques et bientôt d'autres produits en cours d'élaboration). La pharmacie clinique, encouragée par le Prof. von Mandach au sein de l'USZ, doit aussi permettre de trouver les dosages adéquats qui deviendront les standards pour ces groupes vulnérables.

Le Prof. von Mandach a décidé de se focaliser sur la SAPP et a laissé la direction de la recherche périnatale pharmacologique au Dr Simões-Wüst qui poursuivra notamment les études en cours sur *Bryophyllum pinnatum*.

*Exposés du Prof. Dr Ursula von Mandach et du Dr Ana Paula Simões-Wüst*

### Des dosages corrects pour les femmes enceintes et celles qui allaitent

Durant la grossesse, les multiples changements physiologiques entraînent aussi des changements dans les paramètres ADME (absorption, distribution, métabolisme et excrétion), ce que l'exemple des activités enzymatiques hépatiques montre de manière impressionnante. Il a pu en effet être démontré que seules 18% des femmes enceintes sous dosage standard de lopinavir atteignaient au 3<sup>e</sup> trimestre l'aire sous la courbe (AUC) cible, alors qu'en post-partum, les trois-quarts l'ont atteinte (cf. illustration 3).

Cela est dû aux changements au niveau de l'absorption, de la liaison aux

#### A retenir

Durant l'allaitement, il faut faire attention aux médicaments qui:

- sont très lipophiles;
- ne se lient que faiblement aux protéines;
- ont une demi-vie longue;
- ont des métabolites actifs;
- ont une marge thérapeutique étroite;
- ont une action sédatrice.

Tableau 2. Changement de l'activité enzymatique hépatique durant la grossesse.

Enzyme	1 <sup>er</sup> trimestre	2 <sup>e</sup> trimestre	3 <sup>e</sup> trimestre	Substrats (exemples)
CYP1A2	-33%	-50%	-65%	caféine, théophylline
CYP2A6	?	+54%	+54%	nicotine
CYP2B6	+	+	+	bupropion
CYP2C9	=	=	+20%	phénytoïne
CYP2C19	?	-50%	-50%	IPP, nelfinavir
CYP2D6	+26%	+	+50%	citalopram, fluoxétine, paroxétine, dextrométhorphan, indinavir, métoprolol
CYP3A4	+	+	+50-100%	quétiapine, azithromycine, clindamycine, stéroïdes, érythromycine, méthadone, méfloquine, lopinavir
UGT1A1	+	+	+	paracétamol
UGT1A4	+200%	+200%	+300%	lamotrigine
UGT2B7	?	?	50-200%	zidovudine
NAT 2	-	-	-	isoniazide, caféine

(Données adaptées selon Anderson GD and Carr DB, Clin Pharmacokinet 2009; 48: 159-168, Pavek P et al. Curr Drug Metabol 2009; 10: 520-9.)

**12** Tableau 3. Changement de concentration des antiépileptiques durant la grossesse.

Antiépileptique	Changement de concentration	Remarques
Carbamazépine	de 0 à -42%	Substance de 1 <sup>er</sup> choix
Gabapentine	?	
Lévétiracétam	-40 à -60%	Substance de 1 <sup>er</sup> choix
Oxcarbazépine	-30 à -38%	
Phénobarbital	-50 à -55%	Substance de 1 <sup>er</sup> choix
Phénytoïne	-56 à -61%	Se lie fortement aux protéines lors du STP, mesurer le taux total et la fraction non liée aux protéines
Topiramate	-13% à -40%	
Valproate	de 0 à -28%	Risque tératogène élevé; si possible à éviter. Se lie fortement aux protéines lors du STP, mesurer le taux total et la fraction non liée aux protéines
Zonisamide	-40 à -50%	

(Données tirées de Tomson T et al. Epilepsia 2013; 54: 405-14.)

protéines et du volume de distribution, mais aussi au renforcement de l'expression du CYP3A4 et de la glycoprotéine P. Le CYP3A4 augmente de 50 à 100% au cours du 3<sup>e</sup> trimestre et joue un rôle dans le métabolisme de plusieurs substances (cf. tableau 2).

L'expression de l'UGT1A4 augmente durant toute la grossesse, le plus fortement toutefois durant le 3<sup>e</sup> trimestre. La clairance de la lamotrigine, métabolisée par l'UGT1A4, s'élève alors si fortement qu'il faut augmenter la dose d'un facteur de trois pour contrôler les crises. La concentration de la plupart des autres antiépileptiques diminue aussi durant la

grossesse (cf. tableau 3). Les variations interindividuelles sont fortes et il est recommandé d'effectuer un suivi thérapeutique pharmacologique (STP). Ceci est particulièrement important car la survenue de cinq crises tonico-cloniques ou plus durant la grossesse est associée à une diminution du développement cognitif de l'enfant.

La clairance baisse rapidement durant le post-partum, et sans réduction de la dose, des symptômes toxiques apparaîtraient chez la mère après trois jours environ, tels qu'ataxie, diplopie et vertiges. Chez les nouveau-nés dont la capacité de glucurono-conjugaison est encore immat-

ture, le métabolisme est lent, de telle sorte qu'une accumulation est possible s'ils sont allaités.

L'élimination rénale change également durant la grossesse. Le débit de filtration glomérulaire augmente déjà de 50% à la 6<sup>e</sup> semaine de grossesse (cf. illustration 4), et le débit plasmatique rénal de 50 à 80%, de telle sorte que des substances excrétées par les reins sous une forme inchangée ont une clairance plus élevée.

#### Augmentation de la clairance

→ La règle de base est la suivante: les doses des médicaments excrétés par les reins sous forme inchangée doivent être augmentées de 20 à 65% durant la grossesse.

→ Exemples de principes actifs avec augmentation de la clairance durant la grossesse: lithium, palipéridone, lamotrigine, ampicilline, céfuroxime, aténolol, pénicilline, pipéracilline, etc.

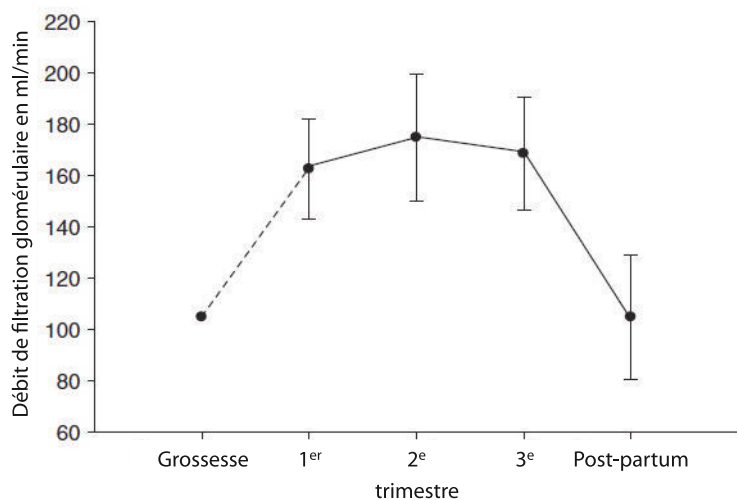
La clairance du lithium par exemple augmente de 30 à 50%. Le DFG se normalise rapidement après la naissance. Il est donc recommandé d'en réduire la dose une semaine déjà avant la date prévue de l'accouchement. En raison de la marge thérapeutique étroite, il est recommandé de procéder à un STP toutes les deux à quatre semaines durant la grossesse et toutes les semaines le dernier mois. En raison du passage entier à travers le placenta et de la demi-vie prolongée de 68 à 96 heures chez les nouveau-nés, ceux-ci montrent quelques troubles d'adaptation dont la durée se limite à deux semaines.

Durant l'allaitement, nous sommes confrontés chez le nourrisson à des changements physiologiques complexes similaires. En principe, il faut toujours veiller au risque d'accumulation et d'intoxication.

*Exposés du Dr méd. Stefan Weiler et du Prof. Dr méd. Gerd-Achim Kullak-Ublick*

#### Adresse de correspondance

Dr sc. nat. Barbara Lardi-Studler  
Seeblickstrasse 11  
8610 Uster  
E-mail: barbara.lardi@gmail.com

**Illustration 4. Changements dans le débit de filtration glomérulaire au fil de la grossesse.**

(Données tirées de Anderson GD and Carr DB. Clin Pharmacokinet 2009; 48: 159-68.)