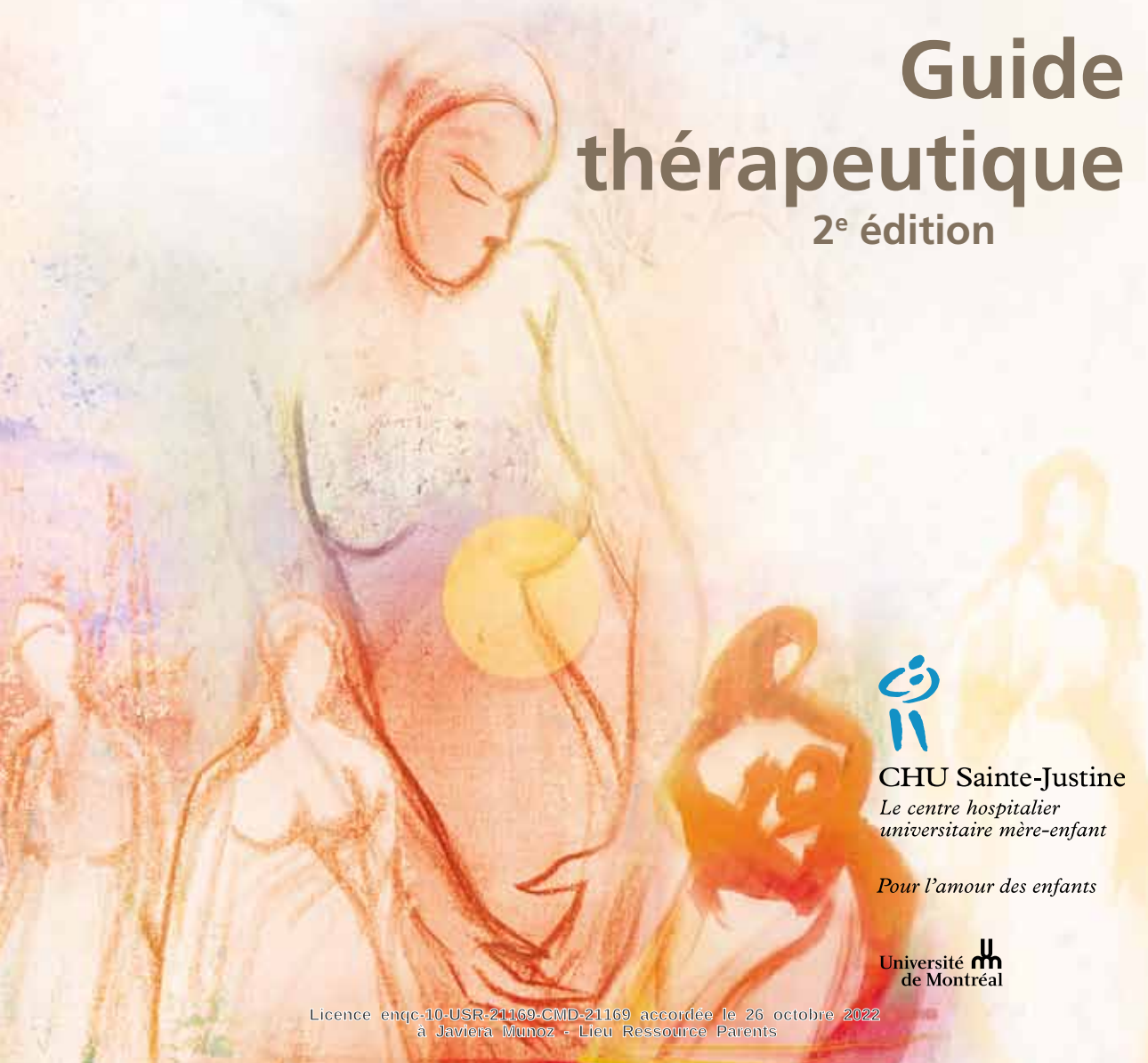
Sous la direction de
Ema Ferreira, Brigitte Martin
et Caroline Morin

Grossesse et allaitement

Guide thérapeutique

2e édition



CHU Sainte-Justine
Le centre hospitalier universitaire mère-enfant

Pour l'amour des enfants

Université de Montréal

Licence enqc-10-USR.21169-CMD-21169 accordée le 26 octobre 2022
à Javiera Munoz - Lieu Ressource Parents

Grossesse et allaitement : guide thérapeutique

Sous la direction de
Ema Ferreira, Brigitte Martin
et Caroline Morin

Grossesse et allaitement

Guide thérapeutique

2e édition

Éditions du
CHU Sainte-Justine

Catalogage avant publication de Bibliothèque et Archives nationales du Québec et Bibliothèque et Archives Canada

Vedette principale au titre :
Grossesse et allaitement : guide thérapeutique
2e éd. rev. et augm.
Comprend des réf. bibliogr. et un index.
ISBN 978-2-89619-606-7

1. Pharmacologie périnatale. 2. Femmes enceintes - Usage des médicaments. 3. Fœtus, Effets des médicaments sur le. 4. Nouveau-nés, Effets des médicaments sur les. I. Ferreira, Ema. II. Martin, Brigitte, 1975- . III. Morin, Caroline, 1978 23 juin- .

RG627.6.D79G76 2 012618.3061 C2012-940949-9

Illustration de la couverture : Olivier Lasser
Conception graphique et réalisation : Nicole Tétreault

Diffusion-Distribution au Québec : Prologue inc.
en France : CEDIF (diffusion) – Daudin (distribution)
en Belgique et au Luxembourg : SDL Caravelle
en Suisse : Servidis S.A.

Éditions du CHU Sainte-Justine
3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine
Montréal (Québec) H3T 1C5
Téléphone : (514) 345-4671
Télécopieur : (514) 345-4631
www.editions-chu-sainte-justine.org

© Éditions du CHU Sainte-Justine 2013
Tous droits réservés
ISBN 978-2-89619-606-7 (imprimé)
ISBN 978-2-89619-607-4 (pdf)
ISBN 978-2-89619-608-1 (ePub)

Dépôt légal :
Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2013
Bibliothèque et Archives Canada, 2013

Mise en garde

Cet ouvrage a été conçu pour contribuer à enrichir les connaissances des cliniciens dans la prise en charge de leurs patientes enceintes ou qui allaitent. Le contenu est informatif et ne doit en aucun cas remplacer le jugement clinique dans les soins individualisés. Les auteurs et l'éditeur ne sont pas responsables des effets directs ou indirects liés à l'utilisation des renseignements publiés dans cet ouvrage.

Membre de l'Association nationale des éditeurs de livres

ASSOCIATION NATIONALE DES ÉDITEURS DE LIVRES

Préface

Voici la deuxième édition du livre *Grossesse et allaitement : guide thérapeutique*. Les directrices de publication, Ema Ferreira, Brigitte Martin et Caroline Morin, nous font un magnifique cadeau pour l'année 2013. Si l'édition de 2007 n'était pas obsolète, il était cependant judicieux de l'améliorer et de la mettre à jour.

Grossesse et allaitement : guide thérapeutique est un ouvrage unique. Il n'en existe pas de comparable en français ou en anglais. Ce livre comble les besoins de différents intervenants auprès des femmes enceintes ou qui allaitent, qu'ils soient en formation ou qu'ils pratiquent en milieu communautaire ou tertiaire : pharmaciens, médecins de famille, obstétriciens, internistes, infirmières et sages-femmes. Ce guide thérapeutique présente les aspects cliniques et pharmacologiques de problèmes courants, comme les nausées et vomissements de la grossesse, et de pathologies plus rares et complexes, comme l'hyperthyroïdie. De plus, cet ouvrage accorde une place importante à la pharmacologie pendant l'allaitement, un sujet qui est généralement négligé et peu documenté.

Tout comme dans la première édition, la première partie du livre présente les notions fondamentales et générales de la pharmacologie clinique chez la femme enceinte ou qui allaite. Cinq autres chapitres sont ensuite consacrés à des thèmes fréquemment abordés lors des consultations entre le praticien et la femme enceinte ou qui allaite : nutrition, suppléments vitaminés, alcool, tabagisme, toxicomanie et produits de santé naturels. Ce dernier chapitre représente une innovation par rapport à l'édition précédente et répond aux besoins de la communauté. La deuxième partie du livre est composée de 11 sections et de 40 chapitres axés sur différentes pathologies, soit 12 chapitres de plus que dans la première édition. Chaque chapitre est construit selon le mode de pensée clinique : impacts de la

maladie sur la grossesse, impacts (actuels et futurs) de la grossesse sur la maladie, outils d'évaluation, traitements non pharmacologiques et pharmacologiques, prise en charge et données sur l'innocuité des médicaments pendant la grossesse et l'allaitement. Si certains des tableaux semblent imposants, l'information que vous y trouverez est détaillée, précise et fiable. De plus, une nouvelle section clinique concernant les recommandations sur le suivi maternel, fœtal et néonatal a été ajoutée. Ces recommandations sont déterminées autant par la pathologie de base que par les médicaments utilisés.

Cette deuxième édition de *Grossesse et allaitement : guide thérapeutique* est une grande réussite. Les 68 auteurs et réviseurs qui ont œuvré à sa réalisation sont issus de milieux de pratique différents mais complémentaires. Ils sont parvenus à construire une ressource exhaustive, utile et accessible à tous. On peut ressentir, tout au long de cet ouvrage, la passion qui les anime et les pousse à tout mettre en œuvre pour favoriser le bien-être de la femme enceinte ou qui allaite.

Evelyne Rey, M.D, M.Sc., FRCPC
Interniste, Chef du service de MIGO (médecine interne
en gynécologie obstétrique), CHU Sainte-Justine
Professeure agrégée, Département de médecine
Professeure accréditée, Département d'obstétrique
Faculté de médecine, Université de Montréal

Remerciements

Nous sommes fières de vous présenter la deuxième édition de notre livre *Grossesse et allaitement : guide thérapeutique*. Nous avons entrepris cette aventure une nouvelle fois pour plusieurs raisons :

- Les connaissances évoluent vite dans un domaine où les professionnels de la santé se doivent d'être à la fine pointe des dernières avancées : une mise à jour était nécessaire ;
- On nous dit que notre livre est utile et qu'il comble un besoin dans le monde des ouvrages spécialisés de pharmacothérapie ;
- Nos lecteurs souhaitaient une nouvelle édition à jour et plus étoffée. Et la voici…

Ce livre est l'aboutissement de plus de deux ans de travail mené par un nombre considérable de professionnels. Chacun a investi son temps pour écrire, réviser, relire et relire encore et encore différentes sections du livre afin de créer un outil de travail de qualité pour tous les professionnels de la santé. Cet ouvrage permet en effet de conseiller et de soutenir les couples dans leur projet de famille ainsi que d'assurer aux femmes un état de santé optimal au cours de leur grossesse et de leur allaitement.

Des remerciements vont bien évidemment en premier lieu aux auteurs, qui ont tous remis des chapitres de qualité. Nous remercions aussi les réviseurs scientifiques pour les conseils judicieux qui ont permis de bonifier les chapitres. Le travail des auteurs de la première édition du livre doit également être souligné. Un remerciement spécial va à Lauriane Ginefri, qui a coordonné tout le travail de rédaction et de relecture avec rigueur et persévérance. Ce projet n'aurait pas pu voir le jour sans l'appui de nos employeurs, toujours présents pour trouver des solutions et nous permettre d'avancer. De plus, l'obtention d'une bourse du Cercle du Doyen de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal a contribué à l'aboutissement de notre projet. Les Éditions du CHU Sainte-Justine nous ont aussi fait confiance pour une deuxième fois : merci à Marise, Nicole, Marie-Ève, Geneviève et Louis-Luc. Finalement, nous tenons à remercier Marie-Paule Prot dont les dessins, comme celui sur cette page, ont égayé notre première édition.

Nous sommes également reconnaissantes du soutien de toutes les personnes dont le nom n'apparaît pas dans ce livre, mais qui nous ont aidées à poursuivre ce projet, en particulier plusieurs membres du Département de pharmacie et du Service de gynécologie-obstétrique du CHU Sainte-Justine, de même que notre entourage personnel, nos amis et nos familles… Merci Raphaël, Guillaume, Liam, Maya, Louis-Antoine, Hubert et Myles. Sans vous, nous n'aurions pas réussi !

Ema Ferreira, Brigitte Martin et *Caroline Morin*

Liste des auteurs

L'affiliation et le titre des auteurs réfèrent à leur statut au moment de la rédaction de l'ouvrage.

Marie-France Beauchesne, B. Pharm., M. Sc., Pharm. D.
Professeure titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Co-titulaire de la Chaire pharmaceutique AstraZeneca en santé respiratoire
Pharmacienne, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Josiane Bégin
Étudiante, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Ariane Blanc, B. Pharm., M. Sc.
Clinicienne associée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Pharmacienne, CHU Sainte-Justine, Montréal

Maud Blin Mathieu, D. Pharm.
Assistante de recherche, CHU Sainte-Justine, Montréal
Pharmacienne (France)

Isabelle Boucoiran, M.D., M. Sc.
Obstétricienne-gynécologue, Fellow en médecine fœto-maternelle, CHU Sainte-Justine, Montréal

Dorothée Brisseau-Briet, D. Pharm.
Assistante de recherche, CHU Sainte-Justine, Montréal
Pharmacienne (France)

Marie-Sophie Brochet, B. Pharm, M. Sc.
Clinicienne associée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Clinicienne de la Chaire pharmaceutique Famille Louis-Boivin
Pharmacienne, CHU Sainte-Justine, Montréal

Jean-François Bussières, B. Pharm., M. Sc., MBA, FCSHP
Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Chef du Département de pharmacie et de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal

Geneviève Cardinal, L.L.B, L.L.M.
Avocate, Vice-présidente du comité d'éthique et de la recherche, CHU Sainte-Justine, Montréal

Nadia Caron, M.D., M. Sc.
Professeure adjointe, Département de médecine, Université de Sherbrooke
Interniste, spécialiste en médecine obstétricale, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Karine Cloutier, B. Pharm., M. Sc., Pharm. D.
Professeure associée, Faculté de pharmacie, Université Laval
Pharmacienne, Centre Mère-Enfant du Centre Hospitalier de l'Université Laval, Québec

Anne-Marie Côté, M.D., MHSc
Professeure agrégée, Département de médecine, Université de Sherbrooke
Néphrologue, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Hôpital Fleurimont, Sherbrooke

Annabelle Cumyn, MDCM, MHPE
Interniste (membre associé), Médecine interne en gynécologie-obstétrique (MIGO), CHU Sainte-Justine, Montréal

Jordine Felix, B. Pharm., M. Sc.
Clinicienne associée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Pharmacienne, Hôpital Général Juif, Montréal

Ema Ferreira, B. Pharm., M. Sc., Pharm. D., FCSHP
Professeure titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Co-titulaire de la Chaire pharmaceutique Famille Louis-Boivin
Pharmacienne, CHU Sainte-Justine, Montréal

Geneviève Fortin, B. Pharm., M. Sc.
Clinicienne associée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Pharmacienne, CHU Sainte-Justine, Montréal

Catherine Gagné, B. Pharm.
Clinicienne associée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Pharmacienne, Granby

Virginie Gagné, B. Pharm.
Pharmacienne, St-Sauveur

Lise Gauthier, B. Pharm., M. Sc.
Pharmacienne, Ottawa

Lauriane Ginefri, D. Pharm.
Assistante de recherche, CHU Sainte-Justine, Montréal
Pharmacienne (France)

Eunji Kim, MScCH
Spécialiste en tératologie, Motherisk, Hospital for Sick Children, Toronto

Marie-Amélie Laigneau
Assistante de recherche, CHU Sainte-Justine, Montréal
Interne en pharmacie (France)

Guillaume Latour
Étudiant en pharmacie, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Chantal Lemay, B. Sc. Inf., M. Sc.
Infirmière-chef, Unité mère-enfant, CHU Sainte-Justine, Montréal

Réjean Lemay, B. Pharm., CPH, MBA
Clinicien associé et chargé de cours, Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Pharmacien, Brownsburg-Chatham

Kateri Lévesque, M.D., FRCPC
Interniste, Médecine interne en gynécologie-obstétrique (MIGO), CHU Sainte-Justine, Montréal

Michèle Mahone, M.D., M. Sc., FRCPC
Professeure adjointe de clinique, Faculté de Médecine, Université de Montréal
Directrice de programme de médecine interne générale, Université de Montréal
Interniste, spécialiste en médecine obstétricale, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc

Émeline Maisonneuve, M.D.
Obstétricienne-gynécologue, Fellow en médecine fœto-maternelle, CHU Sainte-Justine, Montréal

Josianne Malo, B. Pharm., M. Sc.
Clinicienne associée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Clinicienne de la Chaire pharmaceutique Famille Louis-Boivin
Pharmacienne, CHU Sainte-Justine, Montréal

Brigitte Martin, B. Pharm., M. Sc.
Clinicienne associée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Clinicienne de la Chaire pharmaceutique Famille Louis-Boivin
Pharmacienne, CHU Sainte-Justine, Montréal

Joséphine Mayer
Assistante de recherche, CHU Sainte-Justine, Montréal
Interne en pharmacie (France)

Marie-Élaine Metras, B. Pharm.
Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée, CHU Sainte-Justine, Montréal

Nicole Michon, M.D., M. Sc.
Interniste, Médecine interne en gynécologie-obstétrique (MIGO), CHU Sainte-Justine, Montréal

Caroline Morin, B. Pharm., M. Sc.
Clinicienne associée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Clinicienne de la Chaire pharmaceutique Famille Louis-Boivin
Pharmacienne, CHU Sainte-Justine, Montréal

Francine Morin, M.D.
Chargée d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal
Interniste, Médecine interne en gynécologie-obstétrique (MIGO), CHU Sainte-Justine, Montréal

The Thanh Diem Nguyen, M.D., M. Sc., FRCPC
Professeure adjointe de clinique,
Faculté de médecine, Université de Montréal
Pneumologue pédiatre,
CHU Sainte-Justine, Montréal

Annie Pellerin, B. Pharm., M. Sc.
Professeure de clinique,
Faculté de pharmacie, Université Laval
Pharmacienne, Centre Mère-Enfant du Centre Hospitalier de l'Université Laval, Québec

Marie-Claude Perreault, B. Sc. Inf., DESS en Sciences infirmières, IBCLC
Infirmière clinicienne,
Assistante Infirmière-chef, Unité Mère-enfant,
CHU Sainte-Justine, Montréal

Andréanne Précourt, B. Pharm., M. Sc.
Clinicienne associée,
Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Clinicienne de la Chaire pharmaceutique Famille Louis-Boivin
Pharmacienne, CHU Sainte-Justine, Montréal

Sonia Prot-Labarthe, D. Pharm.
Pharmacienne,
AP-HP Hôpital Robert Debré, Paris

Évelyne Rey, M.D, M. Sc., FRCPC
Professeure agrégée, Département de médecine, Université de Montréal
Professeure accréditée, Département d'obstétrique-gynécologie, Université de Montréal
Interniste, Chef du service de Médecine interne en gynécologie-obstétrique (MIGO),
CHU Sainte-Justine, Montréal

Mathieu Sergerie, M.D.
Interniste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont
Fellow, Médecine interne en gynécologie-obstétrique (MIGO),
CHU Sainte-Justine, Montréal

Laurence Spiesser-Robelet, D. Pharm.
Pharmacienne, CHU d'Angers,
Faculté de pharmacie d'Angers

Martin St-André, MDCM, FRCPC
Professeur agrégé de clinique,
Faculté de médecine, Université de Montréal
Pédopsychiatre, CHU Sainte-Justine, Montréal

Catherine Taillefer, M.D., FRCSC
Professeure adjointe de clinique,
Faculté de médecine, Université de Montréal
Obstétricienne-gynécologue,
Médecine maternelle et fœtale,
CHU Sainte-Justine, Montréal

Lyne Tardif, B. Pharm., M. Sc.
Clinicienne associée, Faculté de pharmacie,
Université de Montréal
Clinicienne de la Chaire pharmaceutique Famille Louis-Boivin
Pharmacienne, CHU Sainte-Justine, Montréal

Maxime Thibault, B. Pharm., M. Sc., CNSC
Clinicien associé, Faculté de pharmacie,
Université de Montréal
Pharmacien, CHU Sainte-Justine, Montréal

Isabelle Tremblay, B. Pharm., MBA
Pharmacienne, Jonquière

Lydjie Tremblay, B. Pharm., M. Sc.
Professeure adjointe de clinique,
Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Simon Tremblay, B. Pharm., M. Sc.
Candidat au PharmD,
University of British Columbia, Vancouver
Pharmacien

Édith Villeneuve, M.D.
Professeure adjointe de clinique,
Faculté de médecine, Université de Montréal
Anesthésiologiste, CHU Sainte-Justine, Montréal

Sandrine Wavrant, M.D.
Professeure adjointe de clinique,
Faculté de médecine, Université de Montréal
Obstétricienne-gynécologue, Médecine maternelle et fœtale,
CHU Sainte-Justine, Montréal

Florence Weber, M.D.
Professeure adjointe de clinique,
Faculté de médecine, Université de Montréal
Interniste, spécialiste en médecine obstétricale, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Liste des réviseurs scientifiques

Christophe Augé, D. Pharm., Ph.D.
Responsable de formation professionnelle et chargé de cours, Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Pharmacien (France) • Chapitre 7

Francine Auclair, B.Pharm., M.Sc.
Clinicienne associée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Pharmacienne, CHU Sainte-Justine, Montréal • Chapitre 35

Marie Auclair, B. Pharm., M. Sc., BCPP
Clinicienne associée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Pharmacienne en santé mentale, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal • Chapitre 45

François Audibert, M.D., M.Sc.
Professeur titulaire, Département d'obstétrique-gynécologie, Faculté de médecine, Université de Montréal
Obstétricien-gynécologue, Médecine maternelle et fœtale, CHU Sainte-Justine, Montréal • Chapitre 41

Louise Beaulac-Baillargeon, B. Pharm, Ph.D.
Professeure titulaire associée, Faculté de pharmacie et CRCHUQ-CRSFA, Université Laval, Québec • Chapitre 8

Pascal Bédard, B. Pharm., M. Sc.
Clinicien associé, Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Pharmacien, CHU Sainte-Justine, Montréal • Chapitre 31

Nathalie Bernard, D. Pharm
Pharmacienne, Centre régional de pharmacovigilance, Hospices Civils de Lyon • Chapitre 28

Gilles Bernier, M.D.
Neurologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal • Chapitres 42 et 44

Manon Bonnier
Avocate, Montréal • Chapitre 1

Alexandra Boucher, D. Pharm.
Pharmacienne, Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance, Hospices Civils de Lyon • Chapitre 10

Marc Boucher, M.D., CSPQ (Ob-Gyn & MFM), FRCSC, DABOG (MFM)
Professeur titulaire, Département d'obstétrique-gynécologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal
Obstétricien-gynécologue et périnatalogiste, CHU Sainte-Justine, Montréal • Chapitre 35

Martin Brizard, M.D.
Directeur médical, Groupe Santé Voyage • Chapitre 37

Nadia Caron, M.D., M. Sc.
Professeure adjointe, Département de médecine, Université de Sherbrooke
Interniste, spécialiste en médecine obstétricale, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke • Chapitre 24

Marie Julie Cimon, M.D.
Professeure de clinique, Faculté de médecine, Université Laval
Psychiatre, Centre hospitalier de l'Université Laval, Québec • Chapitre 46

Karine Cloutier, B. Pharm., M. Sc., Pharm. D.
Professeure associée, Faculté de pharmacie, Université Laval
Pharmacienne, Centre Mère-Enfant du Centre Hospitalier de l'Université Laval, Québec • Chapitre 19

Anne-Marie Côté, M.D., MHSc
Professeure agrégée, Département de médecine, Université de Sherbrooke
Néphrologue, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Hôpital Fleurimont • Chapitre 48

Chantale Crochetière, M.D.
Professeure adjointe de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal
Directrice section de l'anesthésie obstétricale, Département d'anesthésie-réanimation, CHU Sainte-Justine, Montréal • Chapitre 40

Annabelle Cumyn, M.D.C.M, MHPE
Interniste (membre associé), Médecine interne en gynécologie-obstétrique (MIGO), CHU Sainte-Justine, Montréal • Chapitre 43

Charles Deacon, M.D.
Professeur agrégé, Département de médecine, Université de Sherbrooke
Neurologue, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Hôpital Fleurimont • Chapitre 41

Marie-Danielle Dionne, M.D.
Obstétricienne-gynécologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc • Chapitre 34

Elisabeth Elefant, M.D.
Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine
Directrice du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), AP-HP Hôpital Trousseau, Paris • Chapitre 2

Ema Ferreira, B. Pharm., M. Sc., Pharm. D., FCSHP
Professeure titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Co-titulaire de la Chaire pharmaceutique Famille Louis-Boivin
Pharmacienne, CHU Sainte-Justine, Montréal • Chapitres 3 et 29

Catherine Gagné, B. Pharm.
Clinicienne associée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Pharmacienne, Granby • Chapitre 38

Sylvain Gagnon,
Obstétricien-gynécologue, Hôpital de Chicoutimi • Chapitre 49

Lise Gauthier, B. Pharm., M. Sc.
Pharmacienne, Ottawa • Chapitres 26 et 50

Martin Gignac, MD, FRCPC
Professeur adjoint de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal
Pédopsychiatre, Institut Philippe-Pinel de Montréal • Chapitre 47

Lauriane Ginefri, D. Pharm.
Assistante de recherche, CHU Sainte-Justine, Montréal
Pharmacienne (France) • Chapitre 14

Ariane Godbout, M.D., FRCPC
Professeure adjointe de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal
Endocrinologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc • Chapitre 17

Aurore Gouraud, D. Pharm.
Pharmacienne, Centre régional de pharmacovigilance, Hospices Civils de Lyon • Chapitre 20

Theresa W. Gyorkos, Ph.D.
Professeure titulaire, Service d'épidémiologie clinique, Centre universitaire de santé McGill, Montréal • Chapitre 30

Afshin Hatami, M.D.
Professeur adjoint de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal
Dermatologue, CHU Sainte-Justine, Montréal • Chapitres 12 et 13

Sandra Jeansonne
Nutritionniste en obstétrique-néonatalogie, Programme mère-enfant, CHU Sainte-Justine, Montréal • Chapitre 6

Valérie Lamarre, M.D.
Professeure adjointe de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal
Pédiatre infectiologue, CHU Sainte-Justine, Montréal • Chapitre 30

Geneviève Le Templier, M.D.
Professeure adjointe, Département de médecine, Université Sherbrooke
Interniste, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke • Chapitre 25

Véronique Mareschal, M.D., FRCSPC
Professeure d'enseignement clinique, Université de Sherbrooke, Campus Chicoutimi
Obstétricienne-gynécologue, CSSS de Chicoutimi • Chapitre 9

Brigitte Martin, B. Pharm., M. Sc.
Clinicienne associée,
Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Clinicienne de la Chaire pharmaceutique
Famille Louis-Boivin
Pharmacienne, CHU Sainte-Justine,
Montréal • Chapitre 5

Sara J. Meltzer, M.D., FRCPC
Professeure associée,
Centre universitaire de santé McGill
Endocrinologue,
Centre universitaire de santé McGill,
Hôpital Royal-Victoria,
Montréal • Chapitre 15

Caroline Morin, B. Pharm., M. Sc.
Clinicienne associée, Faculté de pharmacie,
Université de Montréal
Clinicienne de la Chaire pharmaceutique
Famille Louis-Boivin
Pharmacienne, CHU Sainte-Justine,
Montréal • Chapitres 15 et 18

Francine Morin, M.D.
Chargée d'enseignement clinique,
Faculté de médecine, Université de Montréal
Interniste, Médecine interne
en gynécologie-obstétrique (MIGO),
CHU Sainte-Justine, Montréal • Chapitre 39

Andréanne Précourt, B. Pharm., M. Sc
Clinicienne associée,
Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Clinicienne de la Chaire pharmaceutique
Famille Louis-Boivin
Pharmacienne, CHU Sainte-Justine,
Montréal • Chapitre 4

Marjorie Puthot, D. Pharm.
Pharmacienne, Paris • Chapitre 16

Barbara Reichetzer,
M.D., M. Sc., FRCSC
Professeure adjointe de clinique,
Faculté de médecine, Université de Montréal
Obstétricienne-gynécologue, Département
d'obstétrique-gynécologie,
Unité d'urogynécologie et reconstruction
pelvienne avancée,
Centre hospitalier de l'Université de Montréal,
Hôpital Saint-Luc • Chapitre 33

Évelyne Rey, M.D, M. Sc., FRCPC
Professeure agrégée, Département de
médecine, Université de Montréal
Professeure accréditée, Département
d'obstétrique, Université de Montréal
Interniste, Chef du service de Médecine
interne en gynécologie-obstétrique (MIGO),
CHU Sainte-Justine, Montréal • Chapitre 11

Édith Schir, D. Pharm.
Enseignante vacataire, Université de Grenoble
Pharmacienne, Centre régional de
Pharmacovigilance,
CHU de Grenoble • Chapitre 27

Mathieu Sergerie, M.D., M. Sc.
Interniste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont
Fellow, Médecine interne gynécologie-
obstétrique (MIGO), CHU Sainte-Justine,
Montréal • Chapitre 36

Nancy Sheehan, B. Pharm., M. Sc.
Professeure agrégée de clinique,
Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Pharmacienne, Institut thoracique de
Montréal, Centre Universitaire de Santé
McGill • Chapitre 35

Saadia Skalli, D. Pharm.
Pharmacienne, Centre hospitalier Lyon Sud,
Hospices Civils de Lyon • Chapitre 21

Marc Steben, M.D.,
DESS santé communautaire
Professeur adjoint de clinique, Département
de médecine sociale et préventive
Membre du Département
d'obstétrique-gynécologie,
Faculté de médecine, Université de Montréal
Médecin conseil, Unité ITSS,
Institut national de santé publique du Québec
Directeur médical, Clinique A,
Montréal • Chapitre 32

Catherine Taillefer, M.D., FRCSC
Professeure adjointe de clinique,
Faculté de médecine, Université de Montréal
Obstétricienne-gynécologue, Médecine
maternelle et fœtale, CHU Sainte-Justine,
Montréal • Chapitre 15

Sandrine Wavrant, M.D.
Professeure adjointe de clinique,
Faculté de médecine, Université de Montréal
Obstétricienne-gynécologue,
Médecine maternelle et fœtale,
CHU Sainte-Justine,
Montréal • Chapitres 22 et 23

Table des matières

Introduction 21

Première partie
Notions générales

Chapitre 1 • Aspects juridiques de l'utilisation de médicaments chez la femme enceinte ou qui allaite 27

Chapitre 2 • Connaissances de base sur l'utilisation des médicaments au cours de la grossesse 47

Chapitre 3 • Impacts des changements physiologiques sur la pharmacocinétique 73

Chapitre 4 • Connaissances de base sur l'utilisation des médicaments au cours de l'allaitement 89

Chapitre 5 • Communication du risque et conseils sur l'utilisation des médicaments 109

Chapitre 6 • Nutrition, suppléments vitaminés, hygiène de vie et contraception 129

Chapitre 7 • Produits de santé naturels 155

Chapitre 8 • Alcool 177

Chapitre 9 • Tabac 195

Chapitre 10 • Toxicomanie 219

Deuxième partie
Principes de traitement et données d'innocuité des médicaments

SECTION A - CARDIOLOGIE

CHAPITRE 11 • Hypertension artérielle 249

SECTION B - DERMATOLOGIE

CHAPITRE 12 • Acné vulgaire 285
CHAPITRE 13 • Affections cutanées 303
CHAPITRE 14 • Pédiculoses et scabiose 331

SECTION C - ENDOCRINOLOGIE

CHAPITRE 15 • Diabète 347
CHAPITRE 16 • Dyslipidémies 383
CHAPITRE 17 • Dysthyroïdies 393

SECTION D - GASTRO-ENTÉRO-HÉPATHOLOGIE

CHAPITRE 18 • Constipation et hémorroïdes 415
CHAPITRE 19 • Diarrhée 437
CHAPITRE 20 • Maladies inflammatoires de l'intestin 449
CHAPITRE 21 • Nausées et vomissements 471
CHAPITRE 22 • Pathologies hépatiques 491
CHAPITRE 23 • Reflux gastro-œsophagien et ulcère gastro-duodénal 523

SECTION E - HÉMATOLOGIE

CHAPITRE 24 • Anémie 541
CHAPITRE 25 • Anticoagulation 557

SECTION F - IMMUNO-ALLERGOLOGIE

CHAPITRE 26 • Rhinite allergique 579
CHAPITRE 27 • Asthme 595

SECTION G - INFECTIOLOGIE

CHAPITRE 28 • Anti-infectieux durant la grossesse 613
CHAPITRE 29 • Anti-infectieux durant l'allaitement 641
CHAPITRE 30 • Les helminthiases intestinales 673
CHAPITRE 31 • Immunisation 693

Chapitre 32 • Infections transmissibles sexuellement et par le sang 705
Chapitre 33 • Infections urinaires 739
Chapitre 34 • Infections vaginales 751
Chapitre 35 • Infection par le VIH 765
Chapitre 36 • Infections des voies respiratoires 797
Chapitre 37 • Paludisme 825
Chapitre 38 • Rhume et grippe 843
Chapitre 39 • Tuberculose 865

Section H - Neurologie

Chapitre 40 • Douleur 883
Chapitre 41 • Épilepsie 919
Chapitre 42 • Migraines et céphalées 949
Chapitre 43 • Sclérose en plaques 979
Chapitre 44 • Syndrome des jambes sans repos 1003

Section I - Psychiatrie

Chapitre 45 • Dépression et troubles anxieux 1017
Chapitre 46 • Maladie bipolaire et troubles psychotiques 1043
Chapitre 47 • Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité 1065

Section J - Rhumatologie

Chapitre 48 • Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé 1075

Section K - Périnatalité

Chapitre 49 • Problèmes obstétriques 1113
Chapitre 50 • Difficultés liées à l'allaitement maternel 1133

Index 1175

Introduction

Ema Ferreira et Lauriane Ginefri

Quel est l'objectif de ce livre ?

L'objectif principal de ce livre est d'assister les professionnels de la santé dans leurs prises de décisions quant à la pharmacothérapie des femmes qui planifient une grossesse, qui sont enceintes ou qui allaitent. Ainsi, le clinicien sera en mesure de :

- Choisir un traitement adapté à la grossesse et à l'allaitement ;
- Évaluer le risque en cas de grossesse exposée ;
- Informer les patientes sur les effets de l'hygiène de vie, des médicaments, des produits de santé naturels et des substances récréatives sur la grossesse et l'allaitement.

À qui est destiné ce livre ?

Ce livre est destiné à tout professionnel de la santé en contact avec des femmes qui planifient une grossesse, qui sont enceintes ou qui allaitent.

Qui a rédigé ce livre ?

Pour cette deuxième édition, nous avons à nouveau fait appel aux pharmaciennes du centre Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse (IMAGe) ainsi qu'aux pharmaciens et aux médecins spécialistes du CHU Sainte-Justine. Afin de renforcer l'aspect clinique et pratique de notre guide, nous avons souhaité une collaboration multidisciplinaire avec des professionnels issus d'horizons différents. Nous avons donc eu le plaisir de voir se joindre à notre équipe des médecins, des pharmaciens, des infirmières et d'autres professionnels du Canada et de la France. Chaque chapitre a été rédigé et révisé par des spécialistes de la pathologie traitée ; cette expertise apporte une plus-value à cette nouvelle édition.

Comment ce livre est-il construit ?

Comme pour la première édition, le livre est divisé en deux sections principales :

PREMIÈRE PARTIE : NOTIONS GÉNÉRALES

Cette section fournit tout d'abord les notions de base nécessaires pour comprendre et interpréter les données présentées dans la deuxième partie. Elle offre également des outils pratiques qui permettent aux cliniciens de réaliser l'anamnèse complète des patientes, d'évaluer les habitudes de vie et leurs impacts potentiels sur la grossesse et sur l'allaitement. Dans cette nouvelle version, nous avons souhaité détailler les aspects concernant l'hygiène de vie et ajouter de l'information concernant les produits de santé naturels et la contraception.

DEUXIÈME PARTIE : PRINCIPES DE TRAITEMENT ET DONNÉES D'INNOCUITÉ

Chaque chapitre traite d'une pathologie (ou d'un groupe de pathologies) spécifique. Après un rappel succinct des notions générales, les effets potentiels de la grossesse sur la condition et les conséquences possibles de la pathologie sur la grossesse sont présentés. Des outils pratiques permettant l'évaluation, le suivi et les traitements recommandés sont proposés. Enfin, les données d'innocuité des médicaments au cours de la grossesse et de l'allaitement sont détaillées. Pour cette deuxième édition, nous avons effectué une mise à jour des données et avons ajouté 11 chapitres traitant de pathologies non couvertes dans la première édition.

Comment utiliser ce livre ?

Afin de pouvoir interpréter les données présentées dans les chapitres de la seconde partie du livre, il est fortement conseillé de lire d'abord les chapitres sur les connaissances de base de la première partie. Le chapitre sur la communication du risque peut aider le clinicien à transmettre l'information à la patiente de façon appropriée.

Les chapitres de la deuxième partie ont été rédigés sous un même modèle :

- Généralités (définition, épidémiologie, étiologie, facteurs de risque) ;
- Effets de la grossesse sur la condition ;
- Effets de la pathologie sur la grossesse ;
- Effets néonatals (si applicable) et effets à long terme ;
- Outils d'évaluation (signes, symptômes, dosages biologiques et suivi recommandé) ;
- Traitements recommandés pendant la grossesse et l'allaitement ;
- Données sur l'innocuité des médicaments au cours de la grossesse et de l'allaitement (englobe tous les médicaments susceptibles d'être utilisés pour traiter la pathologie) ;
- Références ;

L'index permet de retrouver les données par médicament ou classe thérapeutique de même que par pathologie.

Comment l'information a-t-elle été sélectionnée ?

Afin de fournir un guide pratique, les résultats des études réalisées durant la grossesse ont été synthétisés et parfois regroupés lorsque les issues et les devis des études étaient similaires. Le lecteur peut se référer à la bibliographie pour obtenir les études complètes. Les données présentées ne sont pas exhaustives. Lorsque les informations issues des études cliniques sont suffisantes, les notifications de cas ne sont pas rapportées. Les données animales ont été présentées seulement si moins de 50 expositions chez la femme enceinte ont été publiées dans la littérature médicale, si les malformations chez les animaux et les humains étaient de la même nature ou si les effets observés pouvaient être liés à l'action pharmacologique du médicament.

L'une des issues principales sur laquelle nous nous sommes penchées est la survenue de malformations majeures à la suite d'une exposition au cours du premier trimestre, période la plus critique de la grossesse. D'autres issues telles le taux d'avortements spontanés, de prématurité et le poids de naissance sont rapportés lorsqu'ils sont documentés dans la littérature. Les effets néonatals et les effets à long terme chez l'enfant exposé *in utero* sont également présentés.

Il existe peu d'études réalisées durant l'allaitement, et les résultats se basent souvent sur un nombre très restreint de patientes. L'interprétation des données est expliquée dans le chapitre traitant des connaissances de base sur l'utilisation des médicaments durant l'allaitement.

Depuis les dernières mises à jour effectuées, la recherche se poursuit et d'autres études ont pu être publiées sur les sujets présentés. Le lecteur est donc encouragé à consulter l'information récente.

Cette deuxième édition de *Grossesse et allaitement : guide thérapeutique* est un outil pratique pour le clinicien. Nous sommes fières de vous présenter ce livre mis à jour et amélioré, et nous espérons que les informations qui s'y trouvent vous seront utiles pour la prise en charge de vos patientes enceintes et qui allaitent.

Première partie

Notions générales

Chapitre 1

Aspects juridiques de l'utilisation de médicaments chez la femme enceinte ou qui allaite

Jean-François Bussières et Geneviève Cardinal

Introduction

Compte tenu des problèmes liés à la pharmacothérapie observés chez la mère, le fœtus et le nouveau-né, l'utilisation de médicaments par la femme enceinte ou qui allaite est un enjeu clinique important. Ces problèmes potentiels incluent les effets sur le fœtus (par ex., anomalies congénitales), les effets sur la grossesse (par ex., déclenchement d'un travail avant terme) et les effets sur le nouveau-né (par ex., sevrage à la naissance). La prise de médicaments durant la grossesse et l'allaitement est problématique parce qu'il existe peu de données probantes sur leur efficacité et la sécurité de leur utilisation pour cette population. L'objectif de ce chapitre est de présenter le cadre législatif canadien qui s'applique aux médicaments utilisés chez la femme en âge de procréer et durant la grossesse ou l'allaitement. De plus, puisque le droit professionnel, les droits civils dans la province et l'établissement, l'entretien et l'administration des hôpitaux sont des compétences provinciales en vertu de l'article 92 de la *Loi constitutionnelle de 1867*, ce chapitre présente également le cadre législatif québécois de la pratique pharmaceutique dans le contexte de la grossesse et de l'allaitement.

Historique

En dépit de plusieurs siècles de pharmacothérapie, les premiers effets tératogènes des substances n'ont été recensés qu'à la fin du XIXe siècle dans le cadre d'études sur les effets de la chaleur, du froid, de l'anoxie et des chocs sur le fœtus. En 1921,

Zilva étudie l'impact de régimes déficients en facteurs liposolubles chez la femme enceinte et Goldstein documente les risques inhérents à l'utilisation de rayons X dans cette même population. En 1935, Hale et coll. étudient l'impact du déficit en vitamine A. Gregg observe les effets tératogènes de la rubéole chez des mères infectées en 1941. En 1948, Gillman et Hakin observent les effets toxiques de la moutarde azotée chez la femme enceinte[1].

Tout bascule au début des années 1960 avec la catastrophe de la thalidomide[2,3]. La thalidomide a été commercialisée dans les années 1950 comme somnifère et antiémétique pour les femmes enceintes. Elle a été produite en Allemagne de l'Ouest dès 1953 par la société Grünenthal et vendue comme médicament d'octobre 1957 jusqu'en 1962 dans près de 50 pays excluant les États-Unis. En juin 1961, l'avocat Schulte-Hillen s'adresse au pédiatre Widukind Lenz afin de tenter d'expliquer la phocomélie observée chez son fils et sa nièce. Lenz et d'autres chercheurs avancent l'hypothèse que l'ingestion d'une substance toxique est à l'origine de ces anomalies. Ils proposent notamment que cet effet tératogène est lié à une exposition aux insecticides, aux produits d'entretien ménager, aux suppléments alimentaires ou encore à des médicaments. En novembre 1961, Lenz publie ses soupçons sur la thalidomide et une série de 14 anomalies congénitales dans l'hebdomadaire *Die Welt am Sonntag*. On doit souligner qu'il n'existe pas de système de déclaration des effets indésirables observés en clinique à cette époque. À postériori, on constate que ces anomalies congénitales surviennent chez des femmes ayant consommé la thalidomide durant les 50 premiers jours de la grossesse. On estime que la thalidomide aurait affecté plus de 15 000 enfants dont 12 000 présentaient des anomalies congénitales de type amélie et phocomélie à la naissance. On rapporte que moins de 8 000 de ces enfants ont survécu plus d'un an. La thalidomide a été retirée du marché mondial en 1962 et, plus précisément, le 2 mars 1962 au Canada[4].

Définitions

Produit dangereux

Le cadre réglementaire encadrant les produits dangereux est défini dans la *Loi sur les produits dangereux (LPD)*[5]. Un produit dangereux est un produit interdit, limité ou contrôlé au sens de l'article 2 de la loi. En vertu du système pancanadien d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT), le fabricant a l'obligation de fournir une fiche signalétique accompagnant le produit. Celle-ci doit contenir toutes les informations concernant les effets toxiques sur la reproduction, la tératogénicité, la mutagénicité et les effets embryotoxiques du produit[6]. Si le vocabulaire de la description des risques liés aux produits dangereux ne s'applique pas aux médicaments jusqu'à maintenant, il présente cependant un intérêt, car le fabricant possède habituellement une fiche signalétique pour chaque substance chimique qu'il utilise, incluant les médicaments qu'il met en

marché. Le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), une agence fédérale américaine, a établi une liste de médicaments dangereux en s'inspirant de ces fiches signalétiques. Le terme médicament dangereux diffère du terme produit dangereux parce qu'il permet de cibler des médicaments plutôt que des produits. Un médicament est considéré comme dangereux s'il comporte des effets cancérogènes, mutagènes, tératogènes ou toxiques pour un organe ou pour la reproduction. Au Canada, le concept de médicament dangereux n'est pas réglementé. On peut consulter la liste du NIOSH en ligne. Elle a été mise à jour pour la dernière fois en 2010[7].

Drogue et médicament

Dans des lois fédérales, le terme « drogue » est généralement préféré au terme « médicament ». Selon l'article 2 de la *Loi sur les aliments et drogues*, « sont compris parmi les drogues, les substances ou mélanges de substances fabriqués, vendus ou présentés comme pouvant servir : a) au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal ou de leurs symptômes, chez l'être humain ou les animaux ; b) à la restauration, à la correction ou à la modification des fonctions organiques chez l'être humain ou les animaux ; c) à la désinfection des locaux où des aliments sont gardés[8] ».

Produit de santé naturel

Le terme « produit de santé naturel » est défini à l'article 1 du *Règlement sur les produits de santé naturels (RPSN)*[9] comme toute « substance mentionnée à l'annexe 1, combinaison de substances dont tous les ingrédients médicinaux sont des substances mentionnées à l'annexe 1, remède homéopathique ou remède traditionnel, qui est fabriqué, vendu ou présenté comme pouvant servir : a) au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal ou de leurs symptômes chez l'être humain ; b) à la restauration ou à la correction des fonctions organiques chez l'être humain ; c) à la modification des fonctions organiques chez l'être humain telle que la modification de ces fonctions de manière à maintenir ou promouvoir la santé. » La définition comporte aussi une liste de substances exclues à l'annexe 2 du *Règlement*.

Le nouveau cadre réglementaire prévu par le RPSN est en vigueur depuis le 1er janvier 2004. Tous les produits de santé naturels homologués détiennent un numéro de produit naturel (NPN) qui est indiqué sur l'étiquette. Compte tenu du cadre réglementaire et de la position des ordres professionnels de pharmacie, Santé Canada a modifié sa réglementation en 2010 afin de pouvoir émettre un numéro d'exemption (NE) à tous les détenteurs de licence dont les demandes n'ont pas encore été évaluées par Santé Canada[10]. Ces produits de santé naturels comportent la mention NE suivie d'un numéro. Les autres produits de santé naturels ne sont pas réglementés par Santé Canada et ne peuvent donc pas être vendus en pharmacie.

Recherche clinique

La recherche clinique fait le lien entre la recherche fondamentale et les soins de santé. La mise en marché d'un médicament ne se fera que lorsqu'il aura été démontré que les bénéfices surpassent les risques. Toute recherche clinique doit être menée conformément aux bonnes pratiques cliniques (BPC) généralement reconnues, qui visent à assurer la protection des droits, la sécurité et le bien-être des sujets qui participent à des essais cliniques. À l'échelle internationale, ces bonnes pratiques comprennent notamment la ligne directrice sur les BPC de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH E6), la norme ISO14155 sur l'investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains et les lignes directrices internationales relatives aux aspects éthiques de la recherche biomédicale sur des sujets humains (2002) du Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS).

La recherche clinique, qui est une étape incontournable, fait parfois appel aux femmes enceintes ou qui allaitent. Les normes abordent peu le contexte spécifique de ces femmes en tant que sujets de recherche. Le cadre normatif provient donc, la plupart du temps, de l'interprétation des règles générales applicables à la recherche clinique.

Santé Canada : règlements, bonnes pratiques cliniques et lignes directrices

Les essais cliniques, qu'ils visent des femmes en âge de procréer ou des femmes enceintes, qui allaitent ou tout autre sujet humain, sont encadrés par le *Règlement sur les aliments et drogues*[11] qui consacre le Titre 5 de sa partie C aux drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains, la partie 4 du *Règlement sur les produits de santé naturels*, les bonnes pratiques cliniques de l'ICH, qui ont été adoptées par Santé Canada, ainsi que des lignes directrices spécifiques à l'inclusion des femmes. À l'article C.05.001 du *Règlement sur les aliments et drogues*, l'essai clinique est défini comme suit : « Recherche sur des sujets humains dont l'objet est soit de découvrir ou de vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou pharmacodynamiques d'une drogue pour usage humain, soit de déceler les incidents thérapeutiques liés à cette drogue, soit d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination ou soit d'en établir l'innocuité ou l'efficacité. »

Avant d'autoriser un essai clinique au Canada, Santé Canada examine les renseignements soumis dans la demande d'essai clinique pour s'assurer que ce dernier est correctement conçu et que les participants ne seront pas exposés à des risques indus.

En 1997, Santé Canada a publié une ligne directrice sur l'inclusion des femmes dans les essais cliniques, qu'elles soient en âge de procréer ou ménopausées[12]. Une ébauche de mise à jour de cette ligne directrice (aussi appelée document d'orientation) a été publiée en janvier 2012. Bien qu'il soit possible que cette ébauche subisse des modifications durant sa période de consultation, nous

reprenons dans ce chapitre les éléments clés de celle-ci[13]. Cette mise à jour bonifie considérablement la version de 1997 en y ajoutant moult précisions. Par exemple, le sujet de la grossesse inattendue en cours d'essai clinique n'avait pas été abordé et celui de l'inclusion des femmes enceintes et de celles qui allaitent dans les essais cliniques avait à peine été effleuré.

La ligne directrice s'applique à la recherche sur les produits thérapeutiques qui comprennent notamment « les produits pharmaceutiques, les produits biologiques, les thérapies génétiques, les produits radiopharmaceutiques, les produits de santé naturels et les instruments médicaux, y compris les nouvelles substances actives et les nouvelles formulations, ainsi que les nouveaux usages, les nouvelles indications et les nouvelles combinaisons de produits thérapeutiques ». Ce document a pour objectif de « fournir des directives aux promoteurs sur la conduite et la conception d'essais cliniques afin de déceler les différences liées au sexe dans la réponse aux produits thérapeutiques. Il vise également à produire des données probantes pour permettre d'offrir des conseils sur l'usage optimal des produits thérapeutiques chez les femmes et les hommes. Plus précisément, ces directives traitent de considérations relatives à l'inclusion appropriée des femmes à tous les stades des essais cliniques dans le but de déceler et d'analyser les différences liées au sexe qui peuvent modifier l'innocuité et l'efficacité d'un produit thérapeutique[13] ».

Santé Canada précise par ailleurs que « la décision d'inscrire une femme enceinte à un essai particulier doit se prendre sur une base individuelle, fondée sur une évaluation soigneuse des risques et des avantages. On doit tenir compte de la nature et de la gravité de la maladie, de la disponibilité et des résultats de données provenant d'études non cliniques antérieures chez les animaux en gestation ou non, ainsi que des résultats provenant de données cliniques. On doit également considérer la disponibilité d'autres thérapies et les connaissances à propos des risques qui leur sont associés ; le stade de la grossesse par rapport au développement général du fœtus, surtout le développement cérébral du fœtus ; et le danger potentiel pour la femme, le fœtus ou l'enfant ». Santé Canada permet d'inclure les femmes enceintes dans les études cliniques dans les circonstances suivantes :

- « Le produit thérapeutique est destiné à être utilisé par les femmes enceintes ou qui allaitent (par ex., pour des troubles obstétriques ou associés à la grossesse).
- Les études portent sur des agents qui devraient répondre à un risque pour la mère ou le fœtus ou une maladie qui les touche que l'on n'a pas encore abordé (par ex., les femmes enceintes atteintes de VIH ; autres affections constituant un danger de mort) et aucun autre agent n'est offert sur le marché.
- Les études portent sur des agents destinés à améliorer les résultats pour la mère et le fœtus comparativement à la thérapie actuelle.
- Des études ont été réalisées chez les animaux, y compris des animaux en gestation, et on dispose de données concernant les femmes non enceintes sur lesquelles on peut fonder une évaluation du risque pour la femme ou le fœtus.

- Il s'agit d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle indication pour un médicament qui est utilisé par les femmes enceintes et les femmes aptes à procréer ou l'on prévoit qu'il le sera.
- La femme ou le fœtus bénéficiera directement de la participation ; tout avantage éventuel pour le fœtus devrait être évalué par rapport aux risques pour la mère.
- Le risque pour le fœtus n'est pas supérieur à celui associé aux procédures établies que l'on utilise couramment dans le cas d'une grossesse non compliquée ou d'une grossesse dont les complications sont comparables à celles que l'on étudie, et le but de la recherche est de développer des connaissances biomédicales que l'on ne peut pas obtenir par d'autres moyens.
- La femme est très bien informée des risques pour elle, le fœtus et le nouveau-né.
- On peut effectuer des études pharmacocinétiques chez les femmes enceintes lorsque, en plus des considérations mentionnées ci-dessus, les conséquences d'une dose insuffisante ou d'une surdose pendant la grossesse sont majeures (par ex., les médicaments à marge thérapeutique étroite, la chimiothérapie contre le cancer) ou la grossesse est susceptible de modifier de façon significative la pharmacocinétique d'un produit thérapeutique (par ex., les médicaments excrétés par le rein)[13] ».

Santé Canada précise également que « les protocoles cliniques devraient comporter des mesures visant à minimiser la possibilité d'exposition d'un fœtus au produit expérimental[13] ». Ainsi, l'utilisation d'une ou de plusieurs méthodes contraceptives fiables ou l'abstinence, la réalisation d'un test de grossesse avant toute participation à un essai clinique et en cours d'essai, lorsque requis, sont des mesures recommandées. Santé Canada recommande qu'« un énoncé à l'effet qu'aucune méthode de contraception n'est efficace à 100 % figure dans tout formulaire de consentement éclairé exigeant des directives sur la contraception. Le formulaire devrait également comporter une liste de méthodes de contraception recommandées. De plus, le formulaire de consentement éclairé devrait indiquer clairement s'il est possible que le produit thérapeutique à l'étude diminue l'efficacité d'une méthode contraceptive hormonale[13] ». Enfin, il est aussi mentionné que l' « [on] devrait envisager l'utilisation de méthodes de contraception par les femmes et les hommes pour la durée complète de l'étude ainsi que pour une période acceptable après l'étude[13] ».

En ce qui concerne le choix du moment pour réaliser des études non cliniques, Santé Canada précise que « l'évaluation du développement de l'embryon et du fœtus peut être reportée jusqu'avant la phase III pour les femmes aptes à procréer, tout en prenant les précautions nécessaires pour prévenir les grossesses durant les essais cliniques[13] ».

Le formulaire de consentement et la brochure de l'investigateur « devraient inclure tous les renseignements disponibles concernant le risque potentiel de

toxicité pour le fœtus et la reproduction. Bien que les modèles animaux ne permettent pas toujours de prédire toutes les toxicités humaines possibles, si les études de toxicité pour la reproduction chez les animaux sont terminées, la présentation des résultats devrait comporter une explication appropriée de leur signification pour les humains, y compris le risque théorique ou confirmé de tératogenèse. (…) Si les études de toxicité pour le fœtus et la reproduction ne sont pas terminées, on devrait fournir d'autres renseignements pertinents, tels que l'évaluation générale de la toxicité pour le fœtus des produits thérapeutiques ayant des structures ou des effets pharmacologiques associés. Si l'on ne dispose pas de renseignements provenant d'études de toxicité pour la reproduction, le formulaire de consentement éclairé et la brochure de l'investigateur devraient mentionner explicitement que le risque potentiel pour la reproduction, l'embryon et le fœtus ne peut être exclu[13] ».

La toxicité pour le fœtus et la reproduction, l'importance d'utiliser une méthode fiable de contraception et les procédures en place en cas de grossesse dans le contexte d'un essai doivent également être abordées. En outre, si de nouvelles données concernant la toxicité pour le fœtus et la reproduction deviennent disponibles durant l'essai clinique, elles doivent être communiquées aux sujets participant à l'essai.

Les promoteurs doivent avoir mis en place des procédures documentées à suivre en présence d'une grossesse soupçonnée ou confirmée survenant au cours d'un essai clinique ou pendant la durée d'exposition (qui peut dépasser la durée de l'essai). De façon générale, « on devrait interrompre le traitement s'il est sécuritaire de le faire, et la personne enceinte devrait être retirée de l'essai. Toutefois, on peut considérer des exceptions au cas par cas, lorsque les avantages de la poursuite de la participation du sujet à l'essai l'emportent manifestement sur les risques pour le fœtus (par ex., des patientes atteintes de cancer qui sont très bien informées des risques pour le fœtus)[13] ». Ainsi, « on devrait discuter avec le sujet des procédures de suivi relatives au déroulement de la grossesse. Il est recommandé d'effectuer un suivi tout au long de la grossesse et pendant une période appropriée par la suite lorsque la grossesse se termine par une naissance vivante, sous réserve du consentement de la femme[13] ».

En cas de naissance vivante, Santé Canada recommande « un suivi de l'enfant à plus long terme, si la situation le permet. On reconnaît que la décision d'effectuer un suivi à plus long terme ainsi que le choix de la période de suivi précise peut varier en fonction de ce que l'on sait ou de ce que l'on ignore des risques reproductifs ou tératogènes liés au produit ou à la classe de produits et d'autres facteurs. À cet égard, les données sur les résultats de l'exposition du fœtus comprennent les malformations structurales (déficiences de naissance typiques) qui sont souvent, mais pas toujours, détectées durant la période néonatale et les effets non structuraux ou fonctionnels qui ne sont pas facilement détectables immédiatement durant la période néonatale. Certaines malformations cardiaques, rénales et intestinales ne sont pas toujours diagnostiquées immédiatement après la naissance, et les données concernant l'incidence de ces malformations sont

influencées de façon significative par la durée du suivi et la disponibilité des tests de diagnostic[13] ». Lorsqu'il se produit une anomalie congénitale ou une déficience de naissance dans le cadre d'un essai clinique, Santé Canada « exige que les promoteurs signalent ce fait à l'organisme de réglementation (Santé Canada) au plus tard 15 jours après l'incident. Un avortement spontané qui survient dans le cadre d'un essai clinique doit également être signalé dans les 15 jours à l'organisme de réglementation. Cette information devra également apparaître dans toute mise à jour fournie sur l'innocuité du produit tout au long de son développement[13] ».

Les études post-commercialisation, c'est-à-dire après la mise en marché initiale des produits auprès de l'ensemble de la population, sont souvent utilisées pour la recherche chez les femmes enceintes ou qui allaitent. Santé Canada « encourage fortement l'utilisation de diverses méthodologies de collecte de données sur les effets des produits thérapeutiques, ce qui comprendrait le suivi du résultat d'une grossesse pour la santé de la femme et de l'enfant, à court et à plus long terme. De telles méthodologies peuvent comprendre : des études par observation, y compris des registres de grossesses et des études de cohortes ; des études cas-témoins ; des rapports de cas ; des liaisons de base de données ; et des études d'intervention telles que les études pharmacocinétiques et les études de thérapie fœtale. (…) Les études post-commercialisation sont utiles, mais il se peut qu'elles ne fournissent pas tous les renseignements nécessaires pour éclairer les décisions en matière de soins de santé relatives aux femmes enceintes et à celles qui allaitent. Les essais cliniques sont nécessaires pour combler les lacunes, le cas échéant ». Ainsi, « dans certaines circonstances, on devrait envisager d'inclure les femmes enceintes ou qui allaitent dans les études cliniques, y compris les essais cliniques. Dans la vaste majorité des cas, les études seront réalisées chez des femmes enceintes ou qui allaitent qui prennent déjà le médicament parce qu'il leur est prescrit. Ainsi, de telles études n'augmenteront pas davantage les risques pour le fœtus[13] ».

Des dispositions sont aussi proposées pour encadrer la période d'allaitement.

Énoncé de politique des trois Conseils

Au Canada, on doit se référer à la deuxième version de l'*Énoncé de politique des trois Conseils* (EPTC2)[14] pour tout ce qui concerne la recherche en santé. Ces trois Conseils sont les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), le Conseil de recherche en sciences naturelles et en génie du Canada (CRSNG) et le Conseil de recherches en sciences humaines du Canada (CRSHC). Ce texte jouit d'une autorité considérable dans le domaine des essais cliniques même s'il ne s'agit ni d'une loi ni d'un règlement.

Le chapitre 4 de cet énoncé porte sur la justice et l'équité dans la participation à la recherche et aborde particulièrement la question de l'inclusion des femmes. On peut y lire que « [l']exclusion injustifiée des femmes a retardé l'avancement des connaissances, privé les femmes d'avantages éventuels et les a exposées à des risques lorsque les résultats des projets de recherche portant uniquement sur des hommes

étaient, à tort, appliqués aux femmes[14] ». Les articles 4.2 et 4.3 précisent que les femmes ne doivent pas être indûment exclues de la recherche uniquement pour des raisons liées à leur sexe, à leur capacité de procréer ou parce qu'elles sont enceintes ou qu'elles allaitent. On y retrouve le commentaire suivant : « Les exclusions devraient être fondées sur des critères clairs tenant équitablement compte des bénéfices potentiels autant que des risques prévisibles du projet de recherche pouvant affecter le bien-être des femmes. (…) En ce qui concerne la recherche portant sur des femmes enceintes ou qui allaitent, les chercheurs et les CÉR (comités d'éthique de la recherche) doivent tenir compte des risques prévisibles et des bénéfices potentiels d'une participation à la recherche pour la femme et pour son embryon, son fœtus ou son nourrisson aussi bien que des risques prévisibles et des bénéfices potentiels d'une exclusion des femmes enceintes ou qui allaitent[14] ».

Code civil du Québec

Au Québec, les essais cliniques sont aussi réglementés par plusieurs articles du titre deuxième du *Code civil du Québec*[15]. Sont ainsi énoncées les règles en matière de consentement aux soins et à la recherche. L'obligation d'information est plus exigeante dans le cadre d'une expérimentation qu'en matière de soins. Tous les risques associés aux différentes interventions prévues dans le protocole de recherche, y compris ceux qui se rattachent au choix de la méthodologie de recherche, aux examens et aux mécanismes de contrôle et de diagnostic, doivent être divulgués. Il existe aussi des règles précises concernant la proportionnalité des risques et des bienfaits d'une expérimentation, la constitution d'un dossier sur une personne et le caractère confidentiel des informations recueillies au sujet d'un individu. Le *Code civil* exige enfin l'évaluation des projets de recherche concernant des personnes mineures ou des personnes majeures inaptes par un comité d'éthique de la recherche désigné par le ministre. Cela n'inclut pas les projets réalisés auprès de femmes enceintes ou qui allaitent, à moins que la recherche porte directement sur le bébé déjà né.

Code de déontologie des pharmaciens

En 2008, un chapitre complet concernant la recherche a fait son apparition dans le *Code de déontologie des pharmaciens*[16].

Aucune règle ne vise précisément les femmes enceintes ou qui allaitent. Mais, de façon plus générale, des règles concernent notamment la gestion des risques. Ainsi, « avant d'entreprendre une recherche, le pharmacien doit en évaluer les conséquences pour les participants ; il doit notamment : 1° consulter les personnes susceptibles de l'aider dans sa décision d'entreprendre la recherche ou dans l'adoption de mesures destinées à éliminer les risques pour les participants ». Le pharmacien doit aussi, « à l'égard d'un participant ou de son représentant légal, s'assurer : 1° qu'il soit adéquatement informé des objectifs du projet de recherche, des avantages, risques ou inconvénients, des avantages que lui procureraient les

soins usuels s'il y a lieu, ainsi que du fait, le cas échéant, que le pharmacien retirera un avantage de son inscription ou de son maintien dans le projet de recherche ». Enfin, le pharmacien « doit refuser de collaborer à toute activité de recherche dont les risques à la santé des sujets lui semblent hors de proportion par rapport aux avantages potentiels qu'ils peuvent en retirer ou aux avantages que leur procureraient le traitement ou les soins usuels, le cas échéant[16] ».

Application de normes générales à une population précise

Comme il existe peu de normes rédigées de façon spécifique pour les femmes enceintes ou qui allaitent, le Canada et le Québec ont choisi d'appliquer aux essais cliniques portant sur ces femmes les différentes normes habituellement destinées à l'ensemble des sujets humains. Les essais cliniques portant sur les femmes enceintes ou qui allaitent sont soumis à l'évaluation d'un comité d'éthique de la recherche, notamment en regard du *Règlement sur les aliments et drogues*. Dans la pratique, les différents acteurs impliqués dans les structures d'évaluation des projets de recherche doivent appliquer ces normes de façon à prendre en compte les particularités des femmes enceintes engagées dans les essais cliniques.

Afin de donner un consentement éclairé, la femme enceinte doit être recrutée à un moment qui lui permette de réfléchir à son éventuelle participation. D'autres projets nécessitent l'inclusion explicite d'une mise en garde dans le formulaire de consentement pour avertir les participantes de ne pas devenir enceintes durant la recherche. L'évaluation des risques et des bénéfices pour la femme enceinte doit être extrêmement rigoureuse et prendre en considération les effets de la recherche sur l'enfant à naître. Par exemple, les lignes directrices internes du CHU Sainte-Justine en matière de recherche précisent que seules les recherches entraînant des bénéfices directs peuvent être menées chez les femmes enceintes malades s'il n'y a pas de solutions de remplacement. Il faut également considérer les risques pour le fœtus et s'abstenir si on soupçonne la possibilité d'effets néfastes. Advenant une grossesse, un suivi doit être assuré par les professionnels impliqués (médecin, pharmacien, équipe de recherche). Aussi, l'évaluation de la bienfaisance et de l'équilibre des risques et des avantages fait en sorte que le fœtus et la femme enceinte ne peuvent être traités séparément. L'approche risque-bénéfice doit être adoptée, tant pour la mère que pour le fœtus.

Enfin, le contexte particulier de la grossesse requiert l'évaluation des aspects scientifiques et éthiques par une équipe qui possède une expertise dans le domaine de la santé mère-enfant. Les comités d'éthique de la recherche qui n'ont pas l'habitude d'évaluer ce type de projets de recherche devraient faire appel à une expertise extérieure.

L'adoption de l'ébauche du document d'orientation de Santé Canada sur l'inclusion des femmes dans les essais cliniques vient toutefois modifier le paysage normatif en apportant des précisions formelles sur l'application de normes générales au contexte des femmes enceintes et qui allaitent.

Mise en marché

Les produits thérapeutiques dont la mise en marché est autorisée doivent être accompagnés des renseignements qui permettent aux consommateurs de faire des choix éclairés[17]. Ces renseignements sont communiqués au moyen des étiquettes et de l'information écrite accompagnant le produit thérapeutique. Cela comprend la monographie du produit, l'étiquette apposée à l'extérieur de l'emballage et l'étiquette apposée sur le contenant du produit.

Monographie de médicaments

Selon les lignes directrices de Santé Canada, « la monographie de produit a pour but d'offrir les renseignements nécessaires pour assurer l'innocuité et l'efficacité du recours à un médicament et d'agir également à titre de document de référence auquel seront comparés tous les documents promotionnels ou publicitaires distribués ou commandités par le promoteur au sujet du médicament en question[17] ». En ce qui concerne la grossesse et l'allaitement, les lignes directrices comportent les précisions suivantes dans les sections « Pharmacologie détaillée » et « Mises en garde et précautions ».

Le lecteur est référé au chapitre 2 « Connaissances de base sur l'utilisation des médicaments au cours de la grossesse » pour un aperçu des modifications prévues à la réglementation américaine actuelle sur les renseignements à inclure dans la monographie.

Pharmacologie détaillée

Cette section de la monographie inclut « les facteurs qui influencent les profils pharmacodynamique, métabolique et pharmacocinétique (…), y compris les effets de l'âge, du sexe, de la grossesse, des facteurs génétiques, des maladies, de la présence d'aliments, du pH du contenu de l'estomac et des interactions médicamenteuses[17] ».

Mises en garde et précautions

Femmes enceintes

Dans cette section de la monographie, « le type de données doit être brièvement mentionné (études menées chez l'homme ou chez l'animal) et des recommandations (par ex., éviter le médicament au cours d'un trimestre particulier) portant sur la façon de prescrire le médicament en toute sécurité doivent être fournies[17] ». De plus, « les effets non tératogènes doivent être mentionnés (par ex., symptômes de sevrage, hypoglycémie). Si le médicament en question s'avère contre-indiqué au cours de la grossesse, une mention à ce sujet doit faire partie de la présente section et de la section "Contre-indications". (…) Le degré d'exposition durant la grossesse peut aussi être indiqué (par ex., élevé > 1 000 grossesses, limité < 1 000 grossesses). (…) Une mention doit apparaître lorsque le médicament n'est pas absorbé systémiquement et lorsqu'il est impossible de déterminer s'il peut nuire indirectement au fœtus [17] ».

F*emmes qui allaitent*

« Lorsqu'un médicament est absorbé de façon systémique, des renseignements sur son excrétion dans le lait maternel et ses effets sur le nourrisson doivent être fournis. Les effets indésirables prévisibles chez le nourrisson doivent être mentionnés et les mesures suggérées pour éviter une exposition élevée chez le nourrisson doivent être fournies. Le potentiel d'effets indésirables graves ou d'oncogénicité doit être clairement indiqué. (…) En l'absence de données tirées d'études menées chez la femme, des données pertinentes tirées d'études menées chez les animaux (…) doivent être offertes ; de plus, l'énoncé suivant (ou un énoncé semblable) doit être utilisé : nous ne savons pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Puisque de nombreux autres médicaments le sont, la prudence est de mise (…).» Par ailleurs, « à moins que des études n'aient démontré que le produit n'est pas excrété dans le lait maternel, l'énoncé suivant (ou un énoncé semblable) doit être inclus : lorsque l'évaluation des avantages et des risques justifie l'administration de ce produit à des femmes qui allaitent, l'allaitement au sein doit être remplacé par un allaitement artificiel[17] » (c'est-à-dire une préparation lactée). Toutefois, l'utilité de ces mentions est souvent limitée compte tenu des études disponibles ou citées.

Étiquetage

Les règles générales en matière d'étiquetage n'imposent aucune exigence quant aux indications du médicament pour les femmes enceintes ou qui allaitent[11]. En vertu de l'article C.09.012 du *Règlement sur les aliments et drogues,* la seule particularité réglementaire recensée en ce qui concerne l'étiquetage et la grossesse porte sur l'acide salicylique, et ce, depuis 1986[11]. On peut lire que « l'étiquette d'une drogue renfermant de l'acide salicylique ou l'un de ses sels ou dérivés et destinée à l'usage interne doit porter un avertissement indiquant qu'il ne faut pas utiliser la drogue pendant les trois derniers mois de la grossesse et au cours de l'allaitement sans avoir consulté un médecin[11] ».

Avis et mises en garde

Santé Canada publie régulièrement des avis, des mises en garde et des retraits en ce qui concerne l'utilisation de médicaments au Canada. Bien que des dizaines d'avis soient publiés chaque année, un nombre limité porte sur l'utilisation de médicaments en contexte de grossesse et d'allaitement. Depuis mai 2006, Santé Canada a adopté deux nouveaux outils de communication, les mises à jour et les alertes, afin de mieux informer la population au sujet des risques sanitaires potentiels. Ces avis peuvent être consultés sur le site de Santé Canada (http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/index_f.html).

Publicité sur les médicaments

En vertu de l'article 3 de la *Loi sur les aliments et drogues,* « il est interdit de faire, auprès du grand public, la publicité d'un aliment, d'une drogue, d'un cosmétique

ou d'un instrument à titre de traitement ou de mesure préventive d'une maladie, d'un désordre ou d'un état physique anormal énumérés à l'annexe A ou à titre de moyen de guérison[8] ». Ainsi, il est interdit de faire de la publicité pour des médicaments utilisés dans le traitement des nausées et vomissements de la grossesse en employant les termes suivants : nausées matinales, somnolence, vertiges, étourdissements se manifestant pendant la grossesse. On peut cependant présenter des médicaments antiémétiques comme permettant de soulager le mal des transports, mais il est interdit de suggérer de les employer pendant la grossesse. Ainsi, on n'observe aucune publicité directe aux consommateurs pour les médicaments d'ordonnance destinés aux femmes enceintes ou qui allaitent. On observe toutefois, pour certains médicaments utilisés par la femme (par ex., contraceptifs oraux), des publicités qui, tout en tenant compte des contraintes de la *Loi sur les aliments et drogues*, mentionnent seulement la marque de commerce et n'indiquent pas les avantages et les risques. En octobre 2006, Santé Canada a publié des nouvelles lignes directrices sur la publicité des produits de santé commercialisés destinée aux consommateurs (pour les médicaments en vente libre incluant les produits de santé naturels)[18]. On observe aussi de la publicité directe aux consommateurs pour les médicaments et les produits de santé naturels en vente libre (par ex., des vitamines et des suppléments dans les circulaires des bannières et chaînes de pharmacie).

Pratique professionnelle

Dans cette seconde partie, nous présentons de façon sommaire les principes généraux de la responsabilité civile, disciplinaire, pénale et criminelle qui doivent être pris en considération par les professionnels qui prescrivent ou administrent des médicaments aux femmes enceintes ou qui allaitent. Les règles relatives à la santé et à la sécurité au travail auxquelles il importe de porter une attention particulière dans le cadre de la pratique professionnelle seront également abordées.

Responsabilité civile

En vertu du cadre légal auquel il est soumis, le professionnel de la santé (par ex., pharmacien, médecin) a plusieurs obligations dont celles de renseigner le patient et d'obtenir son consentement, de soigner, d'assurer un suivi et de protéger le secret professionnel[16,20]. L'obligation du professionnel de renseigner les patientes enceintes ou qui allaitent sur les risques associés à certains médicaments est d'autant plus importante que les risques ne sont pas toujours connus et qu'il peut y avoir des conséquences pour la santé de la mère et du fœtus. L'obligation de renseigner s'exerce donc en fournissant une information suffisante pour permettre à la patiente de prendre la meilleure décision possible[21]. Ainsi, le professionnel doit divulguer à la patiente le diagnostic, la nature et l'objectif du traitement, les risques encourus et les choix thérapeutiques possibles[22]. Il doit de plus répondre adéquatement à ses questions. Il importe de préciser que cette information doit

être transmise par la personne responsable de l'information (par ex., le médecin et non la secrétaire, le pharmacien et non l'assistant technique en pharmacie). Depuis 2010, un nouveau règlement encadre les activités professionnelles pouvant être exercées par des personnes autres que des pharmaciens[23]. Ce règlement encadre tout particulièrement les étudiants et résidents en pharmacie. Bien que ce règlement permette à ces derniers d'exercer sous supervision la plupart des activités réservées aux pharmaciens, la transmission des renseignements relatifs aux risques associés à un médicament pendant la grossesse doit être particulièrement bien supervisée compte tenu des conséquences potentielles à long terme. Par ailleurs, un professionnel ne doit jamais présumer qu'une information a été donnée par un autre professionnel (par ex., le pharmacien ne peut présumer que le médecin a prévenu la femme enceinte des risques pour le fœtus)[24]. L'obligation de renseigner et d'obtenir un consentement libre et éclairé ne doit pas porter uniquement sur le traitement médical, mais sur l'ensemble du plan de soins proposé.

Pour obtenir des précisions sur les effets des médicaments sur la grossesse et sur l'enfant à naître, de même que des renseignements sur le counselling dans ce domaine, les intervenants de la santé peuvent consulter les chapitres 2 « Connaissances de base sur l'utilisation des médicaments au cours de la grossesse » et 5 « Communication du risque et conseils sur les médicaments ».

La jurisprudence québécoise et canadienne en matière de divulgation du risque est abondante, en particulier en ce qui concerne la qualification et l'étendue du risque. Toutefois, il n'existe pas de consensus sur la terminologie appropriée à utiliser. Ainsi, on parlera d'un risque prévisible, possible, probable, majeur, grave, sévère, connu, etc. sans qu'il soit possible d'établir une probabilité de survenue pour un patient donné. Le professionnel doit présenter le risque tant du point de vue de la gravité que de la fréquence. En vertu de la jurisprudence, le médecin ou le pharmacien n'a pas l'obligation de révéler tous les risques possibles. L'obligation de divulguer un risque relève du jugement clinique et ne doit porter que sur les renseignements pertinents à connaître[25]. On parle de probabilité de matérialisation des risques. Bien qu'il n'existe pas de seuil critique prédéterminé, certains auteurs s'entendent pour dire qu'un risque de moins de 1 % ne doit pas forcément être révélé[25]. Le critère de gravité devrait néanmoins être pris en considération, notamment en regard des conséquences, et le risque devrait être dévoilé même s'il est rare. Par exemple, même si le risque d'anomalie fœtale associé à l'utilisation d'un médicament est inférieur à 1 %, le professionnel devrait en faire part à sa patiente. Précisons que l'article 90 du *Code de déontologie des pharmaciens* énonce les obligations d'information et d'obtention du consentement lorsqu'il s'agit d'un essai clinique.

Ainsi, dans un contexte de soins ou de recherche clinique, il revient au patient d'apprécier la gravité des risques et de prendre une décision éclairée une fois que le professionnel a rempli ses obligations d'information. La communication de cette information doit tout de même être adaptée au patient et présentée de façon intelligible, simple et claire[25]. De façon générale, l'information peut être transmise verbalement dans le contexte usuel des soins. Le professionnel doit

vérifier si le patient éprouve des difficultés de compréhension et s'assurer qu'il est apte à consentir en tenant compte de son âge ou de sa capacité à consentir. Ainsi, si le patient est considéré comme inapte ou s'il est âgé de moins de 14 ans, le professionnel doit obtenir un consentement substitué selon les règles prévues dans le *Code civil du Québec*[26].

La responsabilité civile d'un professionnel ne peut être engagée que s'il a été démontré qu'il a commis une faute, qu'il y a eu un dommage et qu'il existe un lien de causalité entre la faute et le dommage[27]. Un professionnel peut se tromper sans être tenu responsable du préjudice découlant de son erreur, pour autant que son erreur soit d'une nature telle qu'elle aurait pu être commise par tout autre professionnel raisonnablement compétent et habilité placé dans les mêmes circonstances que le professionnel en cause[27]. La faute professionnelle peut être une faute d'action (par ex., erreur de dispensation et mauvais médicament) ou une faute d'omission (par ex., omission de donner des conseils à une femme enceinte, omission d'intercepter une interaction médicamenteuse, etc.)[28]. On doit distinguer les actes requérant le jugement professionnel (par ex., évaluation de la pharmacothérapie) des actes ne nécessitant aucune compétence particulière spécialisée (par ex., erreur de dispensation alors que la saisie de l'ordonnance au dossier informatique du patient était adéquate). Dans ce dernier cas, le professionnel est davantage tenu à une obligation de résultat que de moyens. Ainsi, le manquement à une ou plusieurs obligations, telle celle de renseigner, est susceptible d'engager la responsabilité du professionnel si les autres éléments sont prouvés.

Un professionnel peut également être tenu responsable pour un acte commis par une autre personne[29]. Par exemple, un pharmacien en pratique privée ou en milieu communautaire est responsable des fautes commises par les personnes qu'il s'adjoint, c'est-à-dire les classes de personnes autres que des pharmaciens (le personnel avec ou sans le diplôme d'études professionnelles en assistance technique en pharmacie ou les étudiants en pharmacie)[16,30]. Dans un établissement de santé, un assistant technique qui commet une faute engage la responsabilité de l'hôpital où il travaille, car il est considéré comme un employé de l'établissement de santé. La responsabilité du pharmacien peut également être engagée dans la mesure où celui-ci doit exercer un contrôle et une surveillance des actes posés par ses assistants techniques dans l'accomplissement de leurs fonctions.

En vertu d'une entente conclue entre le ministère de la Santé et des Services sociaux et l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec, les établissements de santé s'engagent à assumer les frais de défense et le montant des dommages que le pharmacien peut être condamné à payer dans le cadre d'une poursuite ou d'une réclamation civile, sauf exception.

Le Fonds d'assurance responsabilité professionnelle de l'Ordre des pharmaciens du Québec (FARPOPQ) a également pour mission d'assurer la couverture d'assurance responsabilité professionnelle liée à l'exercice de la profession de pharmacien sur le territoire du Québec. Il s'agit d'un organisme créé par l'Ordre afin de remplir les obligations qui découlent du *Code des professions*[31] et de la *Loi sur les assurances*[32].

En revanche, les médecins ne sont pas couverts par la police d'assurance des établissements de santé puisqu'ils ne sont pas considérés comme des employés de l'hôpital, sauf exception. Ils doivent donc détenir leur propre assurance. La plupart d'entre eux sont assurés par l'Association canadienne de protection médicale.

Responsabilité déontologique

Les obligations déontologiques des professionnels sont régies par le *Code des professions*[31] et les autres lois professionnelles applicables. Ainsi, en vertu de l'article 87 du *Code des professions*, le conseil d'administration d'un ordre professionnel doit adopter par règlement un code de déontologie imposant aux professionnels des devoirs d'ordre général et particulier envers le public, les clients et la profession.

Par exemple, le *Code de déontologie des pharmaciens*[16] et le *Code de déontologie des médecins*[20] comportent plusieurs articles qui peuvent donner des indications sur une utilisation éclairée des médicaments chez la femme enceinte ou qui allaite.

Le professionnel qui ne respecte pas ses obligations est susceptible de faire l'objet d'une enquête par le syndic de l'ordre, puis d'une plainte déposée par ce dernier devant le conseil de discipline. Il peut éventuellement être appelé à comparaître devant le conseil de discipline. Les sanctions disciplinaires peuvent aller de la réprimande à la radiation temporaire ou permanente ou à la révocation du permis[33].

Le droit professionnel régit également les actes qui peuvent être posés par chacun des professionnels. Ainsi, un professionnel qui pose des actes médicaux qu'il n'est pas autorisé à poser est susceptible de faire l'objet d'une plainte pour exercice illégal de la profession. Dans le domaine de la santé, il existe des lois qui régissent les activités réservées aux professions à titre réservé et d'exercice exclusif (par ex., médecins, pharmaciens) et aux professions à titre réservé (par ex., psychologue, ergothérapeute, infirmière auxiliaire, inhalothérapeute).

Au Québec, plusieurs professionnels sont habilités à prescrire des médicaments à des individus, soit les médecins[34], les dentistes[35], les podiatres[36], les sages-femmes[37] et les infirmières praticiennes spécialisées[38]. De plus, d'autres professionnels sont habilités à commencer ou ajuster la médication ou la thérapie médicamenteuse selon une ordonnance collective ou individuelle, notamment les pharmaciens[39] et les infirmières[40]. En vertu de l'article 17 de la *Loi sur la pharmacie*, le pharmacien est habilité à prescrire un médicament requis à des fins de contraception orale d'urgence[19]. La *Loi sur la pharmacie*, récemment sanctionnée le 9 décembre 2011, autorise le pharmacien à prescrire un médicament lorsqu'aucun diagnostic n'est requis, notamment à des fins préventives, dans les cas et suivant les conditions et les modalités déterminées par règlement[19].

Responsabilité pénale et criminelle

Finalement, il est intéressant d'aborder la question de la responsabilité pénale et criminelle entourant la tératogénicité.

Un professionnel de la santé qui prescrit un médicament pouvant causer une malformation chez le nouveau-né peut difficilement être reconnu coupable d'un acte criminel, à moins évidemment que ce geste soit intentionnel. Ce professionnel risque davantage de faire l'objet d'une poursuite en responsabilité civile ou d'une plainte déontologique. Néanmoins, il n'est pas exclu que la responsabilité pénale du professionnel soit engagée, notamment en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*[41] qui prévoit, à l'article 31, que quiconque contrevient à cette loi ou aux règlements qui en découlent commet une infraction et encourt, sur déclaration de culpabilité, une amende et une période d'emprisonnement maximale de trois ans.

Santé et sécurité du travail

Il est aussi intéressant de s'attarder à la situation des femmes enceintes ou allaitantes qui sont en contact avec des médicaments dans le cadre de leur travail. Dans le cadre législatif canadien et québécois, des lois et règlements liés à la santé et à la sécurité du travail reconnaissent des droits à ces femmes.

En vertu de l'article 132 du *Code canadien du travail*[42], « l'employée enceinte ou allaitant un enfant peut cesser d'exercer ses fonctions courantes si elle croit que la poursuite de tout ou partie de celles-ci peut, en raison de sa grossesse ou de l'allaitement, constituer un risque pour sa santé ou celle du fœtus ou de l'enfant. Une fois qu'il est informé de la cessation, et avec le consentement de l'employée, l'employeur en informe le comité local ou le représentant ».

Au Québec, en vertu de l'article 40 de la *Loi sur la santé et la sécurité du travail*[43], « une travailleuse enceinte qui fournit à l'employeur un certificat attestant que les conditions de son travail comportent des dangers physiques pour l'enfant à naître ou, à cause de son état de grossesse, pour elle-même, peut demander d'être affectée à des tâches ne comportant pas de tels dangers et qu'elle est raisonnablement en mesure d'accomplir ». Ainsi, dans le cadre de la pratique pharmaceutique, une femme enceinte ou qui allaite peut demander d'être affectée à d'autres tâches (par ex., ne pas travailler en hémato-oncologie).

Cette même loi crée des obligations pour les employeurs en ce qui concerne les produits qui peuvent constituer un risque pour la santé et la sécurité des travailleurs[44]. Ils doivent rendre disponible aux employés les informations concernant les produits dangereux utilisés dans le milieu de travail et établir et appliquer un programme de formation et d'information. La Commission de la santé et de la sécurité du travail (CSST) a la responsabilité de répondre aux questions concernant le SIMDUT, un système qui vise à protéger la santé et la sécurité des travailleurs en favorisant l'accès à l'information, et de proposer un service de répertoire toxicologique[45] ainsi qu'un guide d'utilisation des fiches signalétiques[46].

Références

1. Garfield E. « Teratology literature and the thalidomide controversy ». *Current Contents*. 1986 ;50:404-412.
2. Santé Canada. *Fiche de renseignement – Autorisation de vente de PrTHALOMID® au Canada.* www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/fs-fi/thalidomide_fs_fd_f.html [consulté le 15 janvier 2012]
3. Radio-Canada. *La Thalidomide, dossier.* http://archives.radio-canada.ca/IDD-0-16-65/sciences_technologies/thalidomide/ [consulté le 15 janvier 2012]
4. *Association canadienne des victimes de la thalidomide.* www.thalidomide.ca/ [consulté le 15 janvier 2012]
5. *Loi sur les produits dangereux,* L.R. 1985, ch. H-3. http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/H-3/ [consulté le 21 janvier 2012]
6. Commission de la santé et de la sécurité du travail. *Le lexique.* www.reptox.csst.qc.ca/Lexique-A.htm [consulté le 15 janvier 2012]
7. National Institute for Occupational Safety and Health. *NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings 2010.* www.cdc.gov/niosh/docs/2010-167/pdfs/2010-167.pdf [consulté le 20 janvier 2012]
8. *Loi sur les aliments et drogues*, L.R.C, 1985, ch. F-27. http://lois.justice.gc.ca/fr/F-27/index.html [consulté le 20 janvier 2012]
9. *Règlement sur les produits de santé naturels*, DORS/2003-196. http://laws.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-2003-196/index.html [consulté le 15 janvier 2012]
10. Santé Canada. *Le règlement sur les produits de santé naturels - Numéros d'exemption : Fiche de renseignement à l'intention des consommateurs.* www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/acts-lois/gazette1/fiche_info_sheet-fra.php [consulté le 20 janvier 2012]
11. *Règlement sur les aliments et drogues,* C.R.C., ch. 870. http://laws.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.,_ch._870/ [consulté le 15 janvier 2012]
12. Santé Canada. *Ligne directrice du programme des produits thérapeutiques - Inclusion des femmes dans les essais cliniques.* www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clini/womct_femec-fra.php [consulté le 20 janvier 2012]
13. Santé Canada. *Ébauche de ligne directrice – Considérations relatives à l'inclusion des femmes dans les essais cliniques et à l'analyse des données selon le sexe.* www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/consultation/biolog/draft_iwct_ebauche_ifec/lett-fra.php#a25 [consulté le 21 janvier 2012]
14. Conseil de recherches en sciences humaines du Canada, Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, Instituts de recherche en santé du Canada. *Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains.* www.pre.ethics.gc.ca/fra/policy-politique/initiatives/tcps2-eptc2/Default/ [consulté le 21 janvier 2012]
15. *Code civil du Québec, art. 21, 22, 23, 37.* www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/CCQ/CCQ.html [consulté le 21 janvier 2012]
16. *Code de déontologie des pharmaciens, art. 87 à 93. c. P-10, r.7, ch. VI.* www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=%2F%2FP_10%2FP10R7.htm [consulté le 21 janvier 2012]
17. Santé Canada. *Ligne directrice à l'intention de l'industrie – Monographies de produit.* www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/monograph/pm_mp_f.html [consulté le 21 janvier 2012]
18. Santé Canada – Direction générale des produits de santé et des aliments. *Lignes directrices sur la publicité des produits de santé commercialisés destinés aux consommateurs (pour les médicaments en vente libre, incluant les produits de santé naturels).* www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/advert-publicit/pol/guide-ldir_consom_consum-fra.php [consulté le 21 janvier 2012]
19. Santé Canada. *Réglementation en matière de publicité des produits de santé – Aperçu à l'intention des médecins.* www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/advert-publicit/pol/overview-apercu-fra.php [consulté le 21 janvier 2012]
20. *Code de déontologie des médecins, c. M-9, r. 17.* www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=3&file=/M_9/M9R17.HTM [consulté le 21 janvier 2012]

21. Lesage-Jarjoura, P., S. Philips-Nootens, R.P. Kouri. *Éléments de responsabilité civile médicale - Le droit dans le quotidien de la médecine*. Cowansville : Éd. Yvon Blais, 3e éd., 2007 au par. 179.

22. Lesage-Jarjoura, P., S. Philips-Nootens, R.P. Kouri. *Éléments de responsabilité civile médicale - Le droit dans le quotidien de la médecine*. Cowansville : Éd. Yvon Blais, 3e éd., 2007 au par. 183.

23. *Règlement sur les activités professionnelles pouvant être exercées par des personnes autres que des pharmaciens, c. P-10, r. 3.* www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=3&file=/P_10/P10R3.HTM [consulté le 21 janvier 2012]

24. Lesage-Jarjoura, P., S. Philips-Nootens, R.P. Kouri. *Éléments de responsabilité civile médicale - Le droit dans le quotidien de la médecine*. Cowansville : Éd. Yvon Blais, 3e éd., 2007 par. 182.

25. Lesage-Jarjoura, P., S. Philips-Nootens, R.P. Kouri. *Éléments de responsabilité civile médicale - Le droit dans le quotidien de la médecine*. Cowansville : Éd. Yvon Blais, 3e éd., 2007 au par. 187 à 194.

26. *Code civil du Québec, art. 14 à 26.* www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/CCQ/CCQ.html [consulté le 21 janvier 2012]

27. Baudouin, J.-L., P. Deslauriers. *La responsabilité civile*. Cowansville : Éd. Yvon Blais, 6e éd., 2003 aux pp. 63-65.

28. Lesage-Jarjoura, P., S. Philips-Nootens, R.P. Kouri. *Éléments de responsabilité civile médicale - Le droit dans le quotidien de la médecine*. Cowansville : Éd. Yvon Blais, 3e éd., 2007 au par. 57-60.

29. Lesage-Jarjoura, P., S. Philips-Nootens, R.P. Kouri. *Éléments de responsabilité civile médicale - Le droit dans le quotidien de la médecine*. Cowansville : Éd. Yvon Blais, 3e éd., 2007 au para. 116-120.

30. *Règlement déterminant les actes visés à l'article 17 de la Loi sur la pharmacie pouvant être exécutés par des classes de personnes autres que des pharmaciens, c. P-10, r.1.* www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=3&file=/P_10/P10R1.HTM [consulté le 21 janvier 2012]

31. *Code des professions, L.R.Q., ch. C-26.* www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/C_26/C26.html [consulté le 21 janvier 2012]

32. *Règlement d'application de la Loi sur les assurances, L.R.Q., ch. A-32.* www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=3&file=/A_32/A32R1.htm [consulté le 21 janvier 2012]

33. *Code civil du Québec, art. 156 et 157.* www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/CCQ/CCQ.html [consulté le 21 janvier 2012]

34. *Loi médicale, L.R.Q., ch. M-9, art. 31.* www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/M_9/M9.html [consulté le 21 janvier 2012]

35. *Loi sur les dentistes, L.R.Q. ch. D-3, art. 34.* www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/D_3/D3.html [consulté le 21 janvier 2012]

36. *Loi sur la podiatrie, L.R.Q. ch. P-12, art. 11.* www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/P_12/P12.html [consulté le 21 janvier 2012]

37. *Loi sur les sages-femmes, L.R.Q. ch. S-0.1, art. 8.* www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/S_0_1/S0_1.html [consulté le 21 janvier 2012].

38. *Loi sur les infirmières et les infirmiers, L.R.Q. ch. I-8, art. 36.1.* www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/I_8/I8.html [consulté le 21 janvier 2012]

39. *Loi sur la pharmacie, L.R.Q. ch. P-10, art. 17.* www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/P_10/P10.html [consulté le 21 janvier 2012]

40. *Loi sur les infirmières et les infirmiers, L.R.Q. ch. I-8, art. 36.1.* www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/I_8/I8.html [consulté le 21 janvier 2012]

41. *Loi sur les aliments et drogues, L.R., 1985, ch. F-27 art.2.*
http://lois.justice.gc.ca/fr/F-27/index.html [consulté le 21 janvier 2012]

42. *Code canadien du travail, L.R.C.1985, ch. L-2.*
http://lois.justice.gc.ca/fr/L-2/index.html [consulté le 21 janvier 2012]

43. *Loi sur la santé et la sécurité du travail, L.R.Q. ch. S-2.1.*
www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/S_2_1/S2_1.html [consulté le 21 janvier 2012]

44. *Loi sur la santé et la sécurité du travail, L.R.Q. ch. S-2.1, art. 62.1.*
www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/S_2_1/S2_1.html [consulté le 21 janvier 2012]

45. Commission de la santé et sécurité du travail (CSST) - *Service du répertoire toxicologique.*
www.reptox.csst.qc.ca [consulté le 21 janvier 2012]

46. CSST - Service du répertoire toxicologique. *Guide d'utilisation d'une fiche signalétique.*
www.reptox.csst.qc.ca/Documents/SIMDUT/GuideFra/Htm/GuideFra.htm [consulté le 21 janvier 2012]

Chapitre 2

Connaissances de base sur l'utilisation des médicaments au cours de la grossesse

Brigitte Martin et Caroline Morin

Introduction

L'utilisation de médicaments durant la grossesse présente des défis intéressants pour les professionnels de la santé. Les données disponibles peuvent être limitées ou complexes à analyser, et le jugement critique du professionnel doit être mis à profit pour guider l'équipe traitante et les patientes dans le choix du traitement. Le choix de la médication doit se faire en veillant à ce que les bienfaits escomptés du traitement surpassent les risques potentiels pour la mère et son bébé, incluant les risques liés à une absence de traitement.

Puisque 30 à 50 % des grossesses ne sont pas planifiées, il arrive que des femmes prennent un médicament avant de se savoir enceintes[1]. D'autres femmes doivent poursuivre un traitement durant la grossesse pour un problème de santé chronique (par ex., asthme, diabète, dépression). Enfin, d'autres traitements doivent être instaurés durant la grossesse.

Dans ce chapitre, nous passerons en revue les principales notions d'embryologie et de tératologie, et nous discuterons de la façon d'interpréter les données disponibles sur l'utilisation des médicaments durant la grossesse afin de guider les choix de traitement chez la femme enceinte.

Développement embryonnaire et fœtal

Terminologie

Cycle menstruel

Le cycle menstruel a une durée moyenne de 28 jours (23 à 35 jours chez 90 % des femmes). Le jour 1 correspond au premier jour des menstruations. Quelle que soit la durée du cycle, l'ovulation a lieu 14 jours avant les menstruations. L'ovule est habituellement fécondé dans les 12 heures suivant l'ovulation, mais la fécondation peut survenir jusqu'à 24 heures après l'ovulation[2,3].

Âge et durée de la grossesse

Il existe deux manières d'exprimer le stade de la grossesse : l'âge postconceptionnel et l'âge gestationnel (ou postmenstruel). L'âge postconceptionnel, calculé à partir du jour de la fécondation, est utilisé dans la plupart des ouvrages de référence d'embryologie et de tératologie[2]. L'âge gestationnel est utilisé en clinique, car la date de fécondation est souvent impossible à déterminer dans la pratique. Il est calculé à partir de la date du premier jour des dernières menstruations (DDM). Ainsi, en utilisant l'âge gestationnel, la durée moyenne d'une grossesse est de 280 jours ou 40 semaines. On peut calculer rapidement la date prévue d'accouchement (DPA) en utilisant la règle de Nägele : DPA = DDM – 3 mois + 7 jours + 1 an (estimation adéquate pour une femme qui a un cycle menstruel régulier de 28 jours).

Dans cet ouvrage, à moins d'avis contraire, les stades de grossesse sont exprimés en âge gestationnel (calculé à partir de la DDM, selon les dates de la patiente ou par échographie).

Trimestre

En clinique, on divise traditionnellement la grossesse en trimestres d'environ 13 semaines chacun. En embryologie, la grossesse est plutôt divisée en fonction des phases du développement humain[3].

Phases du développement humain

Les processus complexes de division, de migration, de différenciation, de croissance et de réarrangement cellulaires qui suivent la fécondation conduisent à la formation d'un organisme multicellulaire complexe (figure 1)[2]. Trois phases distinctes de développement sont identifiées : la phase pré-embryonnaire (implantation et prédifférenciation), l'embryogenèse et la fœtogenèse.

Implantation et prédifférenciation

Aussi appelée phase pré-embryonnaire, cette période s'étend du jour de la fécondation jusqu'à la quatorzième journée après la fécondation, soit les jours 14 à 28 après la DDM chez une patiente qui a un cycle régulier de 28 jours. La

fécondation a lieu dans la trompe de Fallope. Pendant sa migration vers l'utérus, le zygote entreprend une série de divisions cellulaires qui entraîne la formation du blastocyte. Formé de cellules totipotentes, c'est-à-dire encore indifférenciées, le blastocyte s'implante dans l'endomètre vers le sixième ou septième jour après la fécondation. Pendant la nidation qui a lieu au cours de la semaine suivante, le blastocyte se transforme et la circulation placentaire primitive s'établit[2]. La période d'implantation est critique pour la suite du développement : un défaut d'implantation provoque un avortement spontané avant même que la patiente ne constate un retard menstruel. On estime que 30 à 50 % des ovules fécondés ne parviennent pas à se différencier en blastocytes et à s'implanter[4].

Embryogenèse

L'embryogenèse a lieu entre le quinzième et le cinquante-sixième jour après la fécondation, soit jusqu'à la fin de la huitième semaine après la fécondation (ou jusqu'au début de la onzième semaine d'âge gestationnel)[2,3]. Certains auteurs font commencer cette période au jour de la fécondation, englobant ainsi la phase pré-embryonnaire[3]. D'importants processus de développement ont lieu à ce stade-ci, notamment la mise en place des trois feuillets primitifs, puis la formation de la plaque neurale et l'organogenèse proprement dite, c'est-à-dire la formation des organes. Pendant cette période, le produit de conception est appelé embryon.

Fœtogenèse

La fœtogenèse débute à partir de la neuvième semaine après la fécondation, soit la onzième semaine après la DDM[2,3]. On ne parle plus d'embryon, mais de fœtus. Les organes et les systèmes physiologiques formés durant l'embryogenèse continuent de se spécialiser et de grandir : il s'agit d'une phase de croissance et de maturation fonctionnelle[2]. Pour certains systèmes, comme le système nerveux central, les processus de différenciation, de migration et de croissance cellulaires se poursuivent jusqu'à la naissance et même au-delà[2,5].

Tératologie

La tératologie est la science qui décrit les anomalies du développement prénatal et étudie leurs causes[2]. Depuis des siècles, la naissance d'un enfant présentant des anomalies morphologiques frappe l'imagination. Avant le XIXe siècle, les malformations étaient perçues comme des punitions ou des sorts lancés aux familles. Elles étaient aussi attribuées à des émotions intenses ressenties par la mère pendant la grossesse[6,7].

Au cours du XIXe siècle, les développements de la génétique et la découverte de la transmission génétique des caractères ont permis de mieux comprendre la survenue des anomalies congénitales. Elles ont ensuite été envisagées comme étant presque seulement d'origine génétique. Le placenta était considéré comme une barrière protégeant l'enfant à naître des menaces externes[7,8].

Les recherches menées au début du XXe siècle nous ont appris que les altérations de l'environnement, comme une déficience nutritionnelle ou des irradiations, pouvaient avoir des impacts importants sur l'embryon[8]. En 1941, un ophtalmologiste australien a établi un lien entre une épidémie de rubéole dans la population et la naissance d'enfants atteints d'un ensemble de malformations similaires, dont des cataractes, des anomalies cardiaques et de la surdité. Le virus de la rubéole est le premier facteur exogène causant des malformations congénitales à avoir été identifié et reconnu[8].

En 1957, la commercialisation de la thalidomide en Allemagne et l'épidémie d'anomalies congénitales qui s'est ensuivie ont marqué le début de la tératologie moderne. Jusqu'alors, on ne se doutait pas qu'un médicament ayant si peu d'effets indésirables chez la mère pût être aussi embryotoxique. Il a fallu attendre deux ans après la première description d'un enfant atteint de phocomélie dont la mère avait reçu de la thalidomide pour qu'un lien entre l'exposition au médicament et la survenue de ces malformations soit suggéré. Entre-temps, l'utilisation du médicament a continué de se répandre dans plusieurs pays, y compris au Québec. Le médicament a finalement été retiré du marché mondial en 1962[9,10].

Depuis lors, le milieu médical et la population ont pris conscience des dangers que peut représenter l'exposition à un médicament durant la grossesse. Si cette nouvelle menace soulève des craintes dans la population, elle stimule toutefois l'essor d'une nouvelle science : la tératologie moderne.

Terminologie et risques de base

Les risques de base de la grossesse sont présentés dans le tableau I.

Exposition tératogène

Une exposition tératogène est une exposition qui a la capacité de modifier le développement embryonnaire ou fœtal normal[2,5,11]. Les expositions tératogènes identifiées jusqu'à présent comprennent les expositions à des agents infectieux (virus de la rubéole, toxoplasmose, etc.), à des médicaments (thalidomide, acide valproïque, etc.), à des produits chimiques ou des éléments retrouvés dans l'environnement (plomb, méthylmercure, etc.), à des agents physiques (radiations, hyperthermie, etc.) et à des traumas (biopsie des villosités choriales effectuée tôt dans la grossesse, etc.). Le terme « médicament tératogène » est impropre, puisqu'il attribue à un médicament une nature intrinsèquement tératogène, alors que les conditions d'exposition (par ex., dose, durée d'exposition, voie d'administration, moment de l'exposition) influencent son potentiel d'interférence avec le développement embryonnaire ou fœtal[11].

Anomalie congénitale

Une anomalie congénitale est une anomalie métabolique, morphologique ou fonctionnelle présente à la naissance et qui est fatale ou qui cause une incapacité physique ou mentale[12].

Dans cet ouvrage, les termes « malformation » et « anomalie » sont souvent utilisés indifféremment à des fins de simplification. Cependant, au sens strict, ces deux termes ne signifient pas la même chose.

En effet, les anomalies sont classées en quatre sous-types en fonction de leur étiologie : les malformations, les disruptions (de l'anglais *disruption*), les déformations et les dysplasies. Au sens strict, une malformation est une anomalie morphologique causée par un processus développemental initialement anormal (par ex., anomalie chromosomique d'un gamète). Une disruption se définit comme une anomalie morphologique causée par l'interruption ou la perturbation d'un processus développemental initialement normal[4]. Dans la plupart des cas, les anomalies causées par les expositions tératogènes comme les médicaments appartiennent à cette catégorie. Finalement, les déformations sont le résultat de conditions mécaniques (par ex., oligohydramnios entraînant une compression utérine et un pied-bot) et les dysplasies se caractérisent par une organisation cellulaire anormale d'un tissu[4].

La prévalence des anomalies congénitales varie en fonction des définitions, des méthodes d'identification et de l'inclusion des données concernant les interruptions de grossesse. Selon les données du Système canadien de surveillance des anomalies congénitales (SCSAC), la prévalence à la naissance des anomalies congénitales était de 4,8 pour 100 naissances totales en 2004, incluant les enfants nés vivants et les enfants mort-nés avec au moins une anomalie congénitale. Les anomalies les plus fréquentes étaient celles qui touchent l'appareil locomoteur, les anomalies cardiaques congénitales et les anomalies urinaires[13].

Anomalies majeures

Les anomalies majeures sont définies comme les anomalies qui interfèrent sérieusement avec la viabilité, la qualité de vie, le bien-être physique ou l'acceptabilité sociale[3]. On estime que 2 à 3 % des enfants naissent avec une anomalie congénitale grave en Amérique du Nord[2,12,14]. Ce chiffre atteint 6 à 8 % si l'on englobe les anomalies qui sont mises en évidence après la période néonatale[2,8]. Au Canada, près de 25 % des décès infantiles peuvent être attribués aux anomalies congénitales[13].

Anomalies mineures

Les anomalies mineures n'ont pas de conséquence médicale ou cosmétique importante. Elles se retrouvent chez 10 à 15 % des enfants[2,8]. Elles indiquent parfois la présence d'une anomalie majeure sous-jacente[2]. La hernie ombilicale et le strabisme sont des exemples d'anomalies mineures.

Avortements spontanés (ou fausses couches)

On définit l'avortement spontané comme la perte de l'embryon ou du fœtus avant la 20e semaine de grossesse (en âge gestationnel). On estime que 10 à 20 % des femmes dont la grossesse est confirmée ont un avortement spontané[4,7]. Ce risque augmente avec l'âge maternel. Plus de 50 % des avortements spontanés sont causés par des anomalies chromosomiques[4].

PERTES FŒTALES (OU MORTINAISSANCES)

Une perte fœtale se définit comme le décès d'un fœtus dont la période de gestation atteint ou dépasse 20 semaines ou dont le poids est d'au moins 500 g avant son expulsion ou son extraction complète[13].

Tableau I
Risques de base des complications obstétricales et néonatales[2-4,8,13]

Issue ou événement	Taux observé dans la population générale
Avortement spontané précoce (durant la période du tout ou rien, avant que la grossesse ne soit connue)	30 à 50 %
Avortement spontané (une fois la grossesse connue)	10 à 20 %
Grossesse ectopique	11,9 pour 1 000 grossesses déclarées*
Perte fœtale (mortalité d'un fœtus dont la période de gestation atteint ou dépasse 20 semaines ou dont le poids est d'au moins 500 g)	6 pour 1 000 naissances totales*
Prématurité (naissance avant 37 semaines de grossesse en âge gestationnel)	8,2 pour 100 naissances vivantes*
Anomalies congénitales (parmi les naissances vivantes) - Mineures - Majeures (à la naissance) - Majeures (jusqu'à 5 ans)	 10 à 15 % 2 à 3 % 6 à 8 %
Retard de croissance intra-utérine (poids à la naissance inférieur au 10e percentile du poids à la naissance normalisé selon le sexe, compte tenu de l'âge gestationnel)	7,8 pour 100 naissances d'un seul enfant vivant*
Mortalité néonatale (dans le premier mois de vie)	3,7 pour 1 000 naissances totales*

*Données canadiennes[13]

Étiologie des anomalies congénitales

L'origine de la plupart des anomalies n'est pas connue (tableau II). On estime que jusqu'à un quart des anomalies sont d'origine génétique (affections héréditaires, mutations géniques ou anomalies chromosomiques). Sept à dix pour cent des anomalies peuvent être attribuées à des facteurs environnementaux. Plusieurs anomalies congénitales sont multifactorielles, c'est-à-dire qu'elles sont le résultat de l'interaction entre des gènes et facteurs environnementaux. On dit alors qu'elles sont attribuables à une hérédité multifactorielle[2,7,12].

On estime que les médicaments sont responsables de moins de 1 % des anomalies, même si le chiffre de 4 à 5 % avait d'abord été avancé[8,15]. L'implication des médicaments pourrait toutefois être un peu plus importante si l'on tient compte de l'interaction possible avec les facteurs génétiques. Si on ignore le chiffre précis, on sait toutefois que les médicaments ne sont pas une source principale de tératogenèse[8]. Il s'agit cependant d'une source évitable de malformations majeures, et les efforts de prévention mis en œuvre permettent de diminuer l'incidence globale des anomalies congénitales.

Tableau II
Étiologie des anomalies congénitales[2,7,8,12]

Cause	Fréquence
Génétique (anomalies chromosomiques ou maladies héréditaires)	15 à 25 %
Facteurs environnementaux - Infections maternelles - Pathologies maternelles - Conditions mécaniques (déformations) - Médicaments et substances chimiques	7 à 10 % 2 à 3 % 1 à 4 % 1 à 2 % < 1 %
Hérédité multifactorielle	20 à 25 %
Inconnue	50 à 60 %

Exposition paternelle

On connaît peu de choses sur les conséquences de la prise de médicaments par le père sur le développement embryonnaire et fœtal. Un médicament pris par le père pourrait théoriquement affecter le déroulement de la grossesse par trois mécanismes : (1) l'absorption possible du médicament présent dans le liquide séminal du père par la muqueuse vaginale de sa partenaire lors des relations sexuelles ; (2) un effet génotoxique du médicament sur l'ADN des spermatozoïdes ou des cellules souches entraînant une réduction de la fertilité ou des anomalies chromosomiques ou géniques ; ou (3) des effets épigénétiques entraînant la modulation de l'expression de certains gènes[16].

Il reste certainement beaucoup à faire pour mieux comprendre les retentissements d'une pharmacothérapie paternelle sur le développement embryonnaire et fœtal. Pour le moment, il n'existe aucune preuve permettant de conclure à une augmentation significative du risque d'anomalie congénitale. Le lecteur intéressé peut consulter des revues à ce sujet[16].

À ce jour, seules quelques études épidémiologiques ont exploré cette question. Les médicaments ayant un potentiel mutagène ont surtout été ciblés. Ainsi, les études portant sur la paternité des hommes traités antérieurement par **chimiothérapie** (cyclophosphamide, procarbazine, etc.) pour un cancer ont parfois observé des issues de grossesse défavorables, mais les résultats ne sont pas constants[17,18]. Comme le cycle de spermatogenèse est complété en 70 jours, on recommande généralement un délai de six mois, soit deux cycles, entre la fin du traitement et la conception. Ce délai permet de minimiser les risques de conception par un gamète portant une anomalie[16].

L'utilisation des analogues des purines (**azathioprine** et **6-mercaptopurine**) et du **méthotrexate** par le père en périconception pose un risque théorique étant donné leur potentiel d'altération du génome des spermatozoïdes. Les données publiées à ce jour permettent d'exclure une augmentation marquée des anomalies congénitales[19,20]. En attendant de mieux préciser les risques, certains auteurs recommandent d'envisager une amniocentèse en cas d'exposition paternelle au

méthotrexate au moment de la conception ou en cas d'arrêt du méthotrexate dans les trois mois précédant la conception[20].

D'autres médicaments sont actuellement à l'étude. Par exemple, les expositions paternelles à la **ribavirine** sont consignées dans le registre international d'exposition à la ribavirine[21] et les expositions paternelles au **mofétilmycophénolate** sont recensées dans le *National Transplantation Pregnancy Registry*, un registre américain[22]. De petites séries de cas ont été publiées pour d'autres médicaments comme le léflunomide[23].

Principes de tératogenèse

La capacité d'un médicament à induire des malformations est gouvernée par les principes de tératogenèse énoncés par J. G. Wilson en 1959, et adaptés par la suite par plusieurs autres pionniers de la tératologie[6,8,9,24]. Quatre de ces principes primordiaux sont énoncés ci-dessous et illustrés par des exemples.

La sensibilité d'un organisme à une exposition tératogène varie en fonction du stade de développement au moment de l'exposition

Il existe une période critique spécifique à chaque organe ou structure durant laquelle l'exposition à un agent risque d'interférer avec le développement normal.

Le stade de l'**embryogenèse**, qui est marqué par la différenciation, la prolifération et la migration cellulaires, est une période critique pour la survenue d'anomalies majeures en cas d'exposition tératogène[2,5]. Une exposition tératogène pendant cette période peut provoquer des anomalies congénitales majeures. Par exemple, l'acide valproïque peut entraîner des anomalies de fermeture du tube neural lorsque l'embryon est exposé pendant la période de fermeture, soit entre le 17e et le 30e jour après la fécondation. Une exposition ultérieure ne risque pas d'entraîner de telles malformations, même si d'autres types d'anomalies sont cependant possibles.

On assume en général que la période de sensibilité aux anomalies majeures exclut la phase d'implantation et de prédifférenciation, c'est-à-dire les deux semaines qui suivent la fécondation. L'exposition à un médicament pendant cette période (parfois appelée période du « tout ou rien ») n'est généralement pas considérée comme un facteur de risque d'anomalie en raison de la nature totipotente des cellules et du contact limité entre le blastocyte et le sang de la mère[2,5,9]. On estime en effet que les cellules du blastocyte touchées par les effets d'une exposition toxique seront remplacées et que, vu la nature totipotente des cellules à ce stade de la grossesse, il n'y aura aucune conséquence sur l'intégrité de l'embryon. Si un nombre critique de cellules est atteint, il y aura perte du zygote ou du blastocyte et arrêt de la grossesse. Cette notion peut être utilisée pour rassurer une patiente traitée avec un médicament durant cette période et dont la grossesse se poursuit. Il est cependant important de noter que ce phénomène du « tout ou rien » a d'abord été proposé à partir d'études portant sur les radiations ionisantes et que certaines études animales ont montré des effets tératogènes à la

suite d'une exposition à un agent mutagène administré avant l'implantation[5]. Il faut également tenir compte de la demi-vie d'élimination du médicament avant d'exclure la possibilité que son utilisation pendant la période pré-embryonnaire ait un effet sur le développement de l'embryon. L'exposition à un médicament ayant une longue demi-vie peut se poursuivre durant l'embryogenèse, même si le médicament a été cessé auparavant.

Une exposition tératogène pendant la **fœtogenèse** entraîne surtout des anomalies mineures, des atteintes fonctionnelles ou des retards de croissance. Cependant, plusieurs organes encore en formation peuvent être significativement affectés, notamment le système nerveux central et les reins, en raison d'anomalies de la mise en place histologique de ces appareils[3]. Par exemple, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine utilisés aux deuxième et troisième trimestres interfèrent avec la fonction rénale fœtale et peuvent entraîner un oligohydramnios, une hypoplasie pulmonaire et une insuffisance rénale néonatale (voir le tableau III et le chapitre 11 « Hypertension artérielle »). Ainsi, l'impact fœtal ou néonatal peut être aussi sévère à court et à long terme qu'une anomalie structurelle congénitale majeure.

L'utilisation d'un médicament pendant la fœtogenèse peut également entraîner des complications néonatales résultant de phénomènes de sevrage ou d'imprégnation. C'est notamment le cas des opiacés, dont l'utilisation chronique à la fin de la grossesse a été associée à un syndrome de sevrage néonatal aux opiacés (voir le chapitre 40 « Douleur »). Au cours des dernières années, des syndromes d'exposition néonatals ont été décrits pour les antidépresseurs de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Plus récemment, des complications neurologiques ont été rapportées chez les enfants dont les mères avaient reçu des antipsychotiques durant la grossesse (voir les chapitres 45 « Dépression et troubles anxieux » et 46 « Maladie bipolaire et troubles psychotiques »).

La sensibilité d'un organisme à une exposition tératogène dépend du génotype de l'embryon et de l'interaction de celui-ci avec les facteurs environnementaux

Les caractéristiques propres à chaque individu et à chaque espèce déterminent la réponse tératogène et la survenue d'une perturbation des processus de développement. Par exemple, parmi les enfants exposés à la phénytoïne pendant l'embryogenèse, 10 % ou moins présentent des anomalies congénitales. L'interaction de la phénytoïne avec le bagage génétique de l'embryon et de la mère détermine, en partie du moins, la réponse tératogène : les embryons déficients en hydroxylase époxyde, une enzyme impliquée dans la détoxication des intermédiaires réactifs tératogènes, pourraient être plus sensibles au potentiel tératogène de cet antiépileptique[9,25].

Ce principe explique en partie les différences observées entre les études expérimentales menées chez les animaux et les manifestations du développement anormal observées chez l'humain. Les xénobiotiques ne sont pas métabolisés de

la même façon par les différentes espèces et par les individus d'une même espèce, ce qui peut entraîner des différences significatives dans l'exposition de l'embryon à l'agent tératogène et, ultimement, dans la réponse tératogène observée.

Il existe une relation entre la dose et la réponse tératogène

Plus la dose d'un médicament est importante, plus le risque d'interférer avec le développement embryonnaire normal est élevé. L'incidence et la sévérité des anomalies augmentent avec la dose de l'agent tératogène[8]. Pour chaque exposition, il existe des doses qui ne sont pas associées à un risque accru d'anomalie majeure. Aussi, tout agent ou médicament peut devenir tératogène s'il est administré à des doses suffisamment élevées.

Ce principe peut être illustré par le cas de l'acide valproïque, qui est associé à un risque tératogène plus élevé lorsque des doses quotidiennes supérieures à 1 000 mg sont administrées durant l'embryogenèse. Pour certains agents, les doses en deçà desquelles on n'observe pas d'effet tératogène ne sont pas connues.

Ce principe explique également la difficulté d'interprétation des expérimentations animales : si l'administration d'une dose extrêmement élevée provoque un effet tératogène chez l'animal, cela ne signifie pas nécessairement que les doses utilisées en thérapeutique chez l'humain sont associées aux mêmes risques.

La capacité d'un agent tératogène à atteindre les tissus en développement, et donc à initier un développement anormal, dépend de la nature de cet agent

Le poids moléculaire, la liposolubilité, le degré d'ionisation et la liaison protéique d'un médicament déterminent son passage transplacentaire et peuvent moduler son potentiel tératogène. La voie d'administration, le degré d'absorption et la durée du traitement sont également des facteurs à considérer dans l'évaluation du risque tératogène associé à un médicament[24].

En plus de ces principes fondateurs, d'autres concepts complètent notre compréhension des processus tératogènes. On comprend que les agents tératogènes agissent de façon spécifique sur les cellules et les tissus pour initier un développement anormal en altérant, par exemple, la synthèse ou la fonction des protéines[5,9]. On sait également que les manifestations du développement anormal sont multiples et incluent les malformations, mais aussi le retard de croissance, la mutagenèse et la mort[8,9]. Le champ d'études de la tératogenèse comprend également les conséquences des expositions *in utero* à des médicaments (ou toute autre exposition) sur le développement neurocomportemental des enfants.

Médicaments associés à des risques tératogènes

Il est difficile de lister les médicaments qui causent des anomalies, puisque leur action tératogène dépend des nombreux facteurs énumérés au point précédent. Certains critères ont été proposés pour déterminer si l'exposition à un médicament est tératogène chez l'humain[15,26]. Les critères suivants sont jugés essentiels pour établir ce lien de causalité : (1) une exposition confirmée au médicament pendant la période critique de développement de l'organe touché ; (2) une répétition de l'association entre l'exposition au médicament et l'issue de grossesse dans plus d'une étude épidémiologique conçue de façon rigoureuse, c'est-à-dire dont la structure méthodologique est prospective si possible, qui compte un nombre suffisant de sujets, qui minimise les biais possibles et qui tient compte des facteurs de confusion ; (3) la présence d'une anomalie ou d'un syndrome spécifique ; (4) l'exposition à un médicament rarement utilisé associé à une anomalie ou à un ensemble d'anomalies rares. Les critères 1, 2 et 3, ou encore 1, 3 et 4 doivent être remplis pour établir la tératogénicité de l'exposition. D'autres critères sont jugés utiles, mais non essentiels : la vraisemblance biologique (un effet pharmacologique pouvant expliquer l'anomalie) ainsi que l'existence d'études expérimentales animales confirmant les effets observés.

Les médicaments pour lesquels ces preuves ont été établies et qui sont considérés comme des agents tératogènes « classiques » sont présentés dans le tableau III. Pour chacun des médicaments présentés, la gravité des anomalies et l'ampleur des risques varient, ce qui explique que certains sont envisagés pour le traitement d'une pathologie maternelle alors que d'autres sont contre-indiqués durant la grossesse. Au cours des dernières années, d'autres médicaments ont été associés à un risque tératogène dans des séries de cas ou des études épidémiologiques, mais leur potentiel tératogène n'est pas confirmé. La plupart de ces médicaments sont examinés plus en détail dans les autres chapitres de cet ouvrage.

Tableau III
Principaux médicaments tératogènes

Médicament	Période critique d'exposition	Description des effets tératogènes et incidence lors d'une exposition pendant la période critique
Agents alkylants[27-29] - Busulfan - Chlorambucil - Cisplatine - Cyclophosphamide - Dacarbazine - Ifosfamide - Melphalan (voir le chapitre 48 « Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé » pour les données sur le cyclophosphamide)	• Embryogenèse	Un ensemble d'anomalies est décrit, surtout avec le cyclophosphamide. Il inclut : microcéphalie, craniosynostose, ensellure nasale plate, anomalies des oreilles, fentes palatines, anomalies des membres distaux ; incidence non définie. Autres agents alkylants : malformations rapportées avec certains (moins documentés), absence de données pour d'autres.

Licence enqc-10-USR-21169-CMD-21169 accordée le 26 octobre 2022
à Javiera Munoz - Lieu Ressource Parents

AMIODARONE[30]	• À partir de 10 semaines après la fécondation (≥ 12 semaines post-DDM).	Hypothyroïdie (17 %, goitre présent dans certains cas). Hyperthyroïdie (3 %) transitoires.
ANDROGÈNES[27] - Danazol - Testostérone et dérivés	• À partir de la 7e semaine après la fécondation pour le danazol (≥ 9 semaines post-DDM) ; période non définie pour la testostérone, mais probablement similaire.	Virilisation des organes génitaux externes des fœtus de sexe féminin ; incidence non définie.
ANTIÉPILEPTIQUES DE PREMIÈRE GÉNÉRATION[27,31-33] - Acide valproïque (ou divalproex sodique) - Carbamazépine - Phénobarbital - Phénytoïne (voir le chapitre 41 « Épilepsie »)	• Embryogenèse pour les anomalies structurelles. • Acide valproïque : toute la grossesse pour les atteintes du développement neurocomportemental.	Malformations du tube neural (acide valproïque et carbamazépine), malformations cardiaques, fentes labiopalatines, malformations squelettiques, urogénitales, craniofaciales et digitales, microcéphalie. Acide valproïque : anomalies du développement neurocomportemental. En considérant toutes les anomalies, le risque absolu est estimé à 5 à 10 % selon les agents (jusqu'à 10 à 15 % pour l'acide valproïque). Relation dose-réponse observée pour l'acide valproïque, la carbamazépine et le phénobarbital dans au moins une étude.
ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS[34] (voir le chapitre 40 « Douleur »)	• Troisième trimestre.	Fermeture du canal artériel *in utero* (constriction du canal artériel rare avant 27 semaines, dans 50 à 70 % des cas à 32 semaines et dans 100 % des cas à partir de 34 semaines [âge gestationnel calculé à partir de la DDM]) ; hypertension artérielle pulmonaire secondaire à la fermeture du canal artériel. Possibilité d'atteinte de la fonction rénale fœtale en cas d'utilisation prolongée à partir de la deuxième moitié du deuxième trimestre.
ANTIMÉTABOLITES[27-29,35] - Aminoptérine - Azathioprine - Cytarabine - 5-fluorouracile - Mercaptopurine - Méthotrexate - Thioguanine (voir le chapitre 20 « Maladies inflammatoires de l'intestin » pour les données sur l'azathioprine et la mercaptopurine et le chapitre 48 « Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé » pour les données sur le méthotrexate)	• Embryogenèse.	Azathioprine/mercaptopurine : pas de preuve de tératogénicité aux doses usuelles de traitement (voir le chapitre 20 « Maladies inflammatoires de l'intestin »). Aminoptérine et méthotrexate : ensemble d'anomalies incluant : craniosynostose, larges fontanelles, hydrocéphalie, ossification crânienne incomplète, retard mental, fentes labiopalatines, anomalies des oreilles, rétrognathie ou micrognathie, malformations squelettiques, retard de croissance ; incidence mal définie. Pour le méthotrexate, des auteurs ont suggéré une période critique entre 6 et 8 semaines post-fécondation (8 et 10 semaines post-DDM) et une dose seuil de 10 mg par semaine. Quelques exceptions ont cependant été publiées.
CORTICOSTÉROÏDES (USAGE SYSTÉMIQUE)[2,36] (voir le chapitre 20 « Maladies inflammatoires de l'intestin »)	• Embryogenèse (la période la plus critique de la palatogenèse se situe entre la 8e et la 11e semaine [âge gestationnel]).	Lien évoqué avec une augmentation du risque de fente labiale ou palatine ; risque de 3 à 4 pour 1 000 naissances contre environ 1 pour 1 000 dans la population non exposée.

Diéthylstilbestrol[11]	• Premier et deuxième trimestres.	**Filles :** Adénocarcinome vaginal ; incidence d'environ 1 pour 1 000 expositions *in utero*. Anomalies structurelles utérines, y compris du col utérin ; incidence estimée à 44 % pour une exposition avant 15 semaines, 22 % pour une exposition entre 15 et 22 semaines et 5 % pour une exposition après 23 semaines. Ces anomalies sont associées à une augmentation du risque d'infertilité et de prématurité. **Garçons :** Anomalies génitales et de la spermatogenèse (cryptorchidie, kyste à l'épididyme, orchite) ; associations plus fortes pour les expositions survenues avant 11 semaines de gestation.
Fluconazole à des doses élevées (au moins 400 mg par jour)[27] (voir le chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse »)	• Prise chronique de doses d'au moins 400 mg par jour durant toute la période d'embryogenèse ou presque, et souvent durant toute la grossesse.	Malformations squelettiques, craniofaciales (par ex., craniosynostose, fentes palatines, anomalies des oreilles) et parfois cardiaques correspondant à une phénocopie du syndrome d'Antley-Bixler ; incidence inconnue.
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et **Antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II**[11] (voir le chapitre 11 « Hypertension artérielle »)	• Deuxième et troisième trimestres.	Insuffisance rénale, anurie, oligohydramnios, hypoplasie pulmonaire et défaut d'ossification du crâne, contractures des membres, restriction de croissance intra-utérine, hypotension ; incidence inconnue.
Iode (doses supraphysiologiques)[5,27]	• À partir de 10 semaines après la fécondation (≥ 12 semaines post-DDM).	Hypothyroïdie fœtale, goitre.
Isotrétinoïne, acitrétine, vitamine A (surdose pour la vitamine A)[5,11] (voir les chapitres 6 « Nutrition, suppléments vitaminés, hygiène de vie et contraception », 12 « Acné vulgaire » et 13 « Affections cutanées »)	• Embryogenèse (le risque d'effet tératogène après l'embryogenèse n'est pas exclu).	AS, malformations craniofaciales majeures (crâne, yeux, oreilles, micrognathie, fentes labiales ou palatines), hydrocéphalies, anomalies de la fosse postérieure (cervelet), malformations cardiaques, du thymus et des membres, atteinte du développement neurologique. Risque absolu estimé à environ 25 à 30 % avec l'isotrétinoïne (probablement plus élevé pour les anomalies du développement neurologique). Des expositions à une seule dose ont parfois entraîné des anomalies caractéristiques. L'utilisation de l'isotrétinoïne et de l'acitrétine est contre-indiquée durant toute la grossesse. Pour la vitamine A, il ne faut pas dépasser 10 000 unités par jour.
Lithium[27,37] (voir le chapitre 46 « Maladie bipolaire et troubles psychotiques »)	• Embryogenèse, plus précisément pendant l'organogenèse cardiaque (entre 5 et 10 semaines d'âge gestationnel, calculé à partir de la DDM).	Malformations cardiaques : risque absolu mal défini, oscillant entre 0,9 et 6,8 %, ce dernier chiffre étant possiblement surévalué. Parmi les anomalies cardiaques, surreprésentation de l'anomalie d'Ebstein ; incidence probablement bien inférieure à 1 %.

MÉTHIMAZOLE, PROPYLTHIOURACIL[11,27,38-41] (voir le chapitre 17 « Dysthyroïdies »)	• Embryogenèse pour le méthimazole.	Pour le méthimazole, les notifications de cas d'anomalies incluent le plus souvent : aplasie de zones limitées du cuir chevelu (*aplasia cutis*), atrésie choanale, atrésie de l'œsophage avec ou sans fistule trachéo-œsophagienne. Une dysmorphie faciale (anomalies mineures), des malformations du tube digestif (comme l'omphalocèle), une hypoplasie des mamelons et un retard de développement étaient parfois aussi présents. Incidence inconnue mais probablement faible.
	• Deuxième et troisième trimestres pour le méthimazole et le propylthiouracil.	Hypothyroïdie transitoire chez 1 à 5 % des nouveau-nés, goitre dans certains cas.
MISOPROSTOL[27] (voir le chapitre 23 « Reflux gastro-œsophagien et ulcère gastro-duodénal »)	• Embryogenèse	Syndrome de Moebius (paralysie faciale secondaire à la paralysie des nerfs crâniens VI et VII, et parfois d'autres nerfs crâniens) associé ou non à des malformations des membres ; incidence inconnue mais risque absolu faible.
	• Toute la grossesse.	Risque d'AS, de perte fœtale ou de prématurité secondaire à l'induction de contractions utérines et à la dilatation du col utérin.
MOFÉTILMYCOPHÉNOLATE (MMF), ACIDE MYCOPHÉNOLIQUE (AMP)[22,42-45] (voir le chapitre 48 « Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé »)	• Période critique non définie, mais correspond probablement à l'embryogenèse.	Ensemble d'anomalies identifiées chez des enfants exposés durant l'embryogenèse et incluant : anomalies des oreilles (microtie modérée à sévère ou anotie ; atrésie ou, plus rarement, absence de canal auditif externe), fentes labiales ou palatines, micrognathie, anomalies ophtalmiques, malformations cardiaques et anomalies des doigts ; risque accru d'AS ; incidence incertaine mais estimée à 20 à 25 % pour l'embryopathie et à 30 à 50 % pour les AS.
PÉNICILLAMINE[11] (voir le chapitre 22 « Pathologies hépatiques »)	• Période critique non définie.	Hyperélasticité cutanée (*cutis laxa*) due à une anomalie du tissu conjonctif (parfois réversible après la naissance) ; incidence non définie mais probablement faible. D'autres anomalies ont parfois été rapportées, mais leur association avec le médicament n'a pas été prouvée : anomalies des articulations et du système nerveux central. Tous les cas de *cutis laxa* connus à ce jour ont été exposés à une dose quotidienne de 900 mg ou plus pendant l'embryogenèse.
PROPYLTHIOURACILE	• Voir méthimazole	
TÉTRACYCLINES[2] (voir le chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse »)	• À partir de 14 semaines après la fécondation (16 semaines post-DDM).	Coloration des dents de lait (première dentition), la dentition définitive est normale ; incidence inconnue.

Thalidomide[5,27]	• Embryogenèse (entre le 20e (±1) et le 36e (±1) jour après la fécondation (ou 34 à 50 jours après la DDM).	Malformation principale : développement anormal d'un ou de plusieurs membres (surtout amélie ou phocomélie). Parmi les autres malformations rapportées, les plus fréquentes sont : malformations cardiaques, urogénitales, gastro-intestinales et des oreilles (microtie). Incidence de 20 à 50 %.
Triméthoprime[27] (voir le chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse »)	• Embryogenèse.	Malformations cardiovasculaires et urinaires, fentes labiopalatines et anomalies du tube neural ; incidence imprécise mais probablement inférieure à 6 % toutes anomalies confondues.
Warfarine, acénocoumarol[27,46] (voir le chapitre 25 « Anticoagulation »)	• Entre 4 et 7 semaines après la fécondation (6 et 9 semaines post-DDM).	Avant 6 semaines post-DDM : pas de risque accru d'anomalie. Entre 6 et 9 semaines post-DDM : embryopathie à la warfarine, incluant : hypoplasie des os du nez avec ou sans atrésie des choanes, anomalies osseuses (ponctuations des épiphyses des os longs et du squelette axial avec une croissance généralement normale) et, plus rarement, hypoplasie des extrémités, anomalies oculaires, scoliose et perte auditive. Le plus souvent, l'incidence de l'embryopathie à la warfarine est estimée au maximum entre 6 et 10 % (une étude rapporte une incidence de 25 à 30 %, mais elle a été menée auprès de petits groupes de patientes).
	• Après 9 semaines post-DDM.	Plus rarement, anomalies hétérogènes du système nerveux central (microcéphalie, hydrocéphalie, atrophie optique ou corticale, agénésie du corps calleux, syndrome de Dandy-Walker).

AS : avortement spontané ; DDM : date du premier jour des dernières menstruations ; T½ : demi-vie d'élimination.

Sources d'information

Puisque les femmes enceintes ont été historiquement exclues des essais cliniques précédant la mise sur le marché des médicaments, il existe souvent peu d'informations sur les risques tératogènes des médicaments. Les données animales sont souvent les seules informations disponibles au moment de la commercialisation d'un médicament. Les notifications de cas sont publiées dans les années qui suivent et des études épidémiologiques observationnelles portant sur un plus grand nombre d'expositions sont éventuellement réalisées. En outre, des systèmes de surveillance régionaux ou nationaux, comme le registre suédois des naissances, sont parfois mis en place et permettent d'étudier certaines populations[47].

À l'exception des études randomisées, dont la réalisation chez les femmes enceintes est jugée non éthique en tératologie, il n'existe pas de méthodologie idéale pour étudier le potentiel tératogène d'un médicament. C'est l'évaluation de l'ensemble des données disponibles qui permet de déterminer si un médicament comporte un risque ou non durant la grossesse.

Types de données

Études animales

À de rares exceptions près, les médicaments tératogènes chez l'humain sont également tératogènes chez au moins une espèce animale[15,48].

Ainsi, depuis le début des années 1960, des études animales sont requises pour la mise en marché des nouveaux médicaments. Ces études permettent surtout d'identifier les tératogènes majeurs. C'est notamment le cas avec les dérivés de la vitamine A, dont le potentiel tératogène a été identifié avant leur utilisation chez l'humain[49].

Cependant, plusieurs médicaments causant des effets tératogènes chez les animaux exposés à des doses très élevées n'entraînent pas de risque significatif aux doses thérapeutiques préconisées chez l'humain[6,15,48]. La sensibilité aux médicaments et le métabolisme des xénobiotiques diffèrent d'une espèce à l'autre, ce qui limite l'utilisation des études animales pour prédire les effets tératogènes chez l'humain[47]. Dans cet ouvrage, les données animales sont indiquées lorsque les données cumulées chez l'humain sont insuffisantes pour déterminer les risques.

Observations cliniques isolées et séries de cas

Les premiers rapports sur l'utilisation d'un médicament durant la grossesse sont publiés sous forme d'observations cliniques isolées (*case reports*) ou de séries de cas. Il est difficile d'établir un lien de causalité entre un médicament et des malformations en se basant uniquement sur des rapports de cas, à moins d'observer un profil très spécifique d'anomalies ou que le médicament soit utilisé par un très petit nombre de femmes[50]. Le potentiel tératogène de la grande majorité des médicaments présentés dans le tableau III a ainsi été découvert par des cliniciens vigilants qui ont reconnu des patrons de malformations caractéristiques répétées chez plusieurs enfants[49,51,52].

Études épidémiologiques

Les études épidémiologiques permettent d'évaluer si l'exposition à un médicament durant la grossesse est associée à un risque tératogène dans une population. L'**étude de cohortes** consiste à comparer le taux d'anomalies (ou de toute autre issue de grossesse) entre un groupe de femmes traitées avec un médicament et un groupe non exposé. Ce type de protocole permet surtout de démontrer qu'un médicament n'augmente pas de façon considérable le risque d'anomalie congénitale. Dans l'**étude cas-témoins**, on vérifie si les enfants qui présentent une anomalie spécifique ont été exposés à un médicament plus fréquemment que des enfants sans anomalie. Ce type d'étude permet d'évaluer le lien entre une malformation rare et un médicament[48,50].

On peut repérer une association dans une étude épidémiologique sans que celle-ci existe vraiment ou qu'il y ait un lien causal. En effet, comme l'exposition au

médicament n'est pas randomisée, d'autres facteurs comme la pathologie médicale sous-jacente pour laquelle le médicament est administré, le terrain génétique ou les autres expositions peuvent constituer des facteurs de confusion et intervenir dans la survenue de l'anomalie. Certaines études évaluent un grand nombre de variables, ce qui crée un problème statistique de comparaisons multiples. Les associations repérées doivent ainsi être interprétées avec prudence[50]. La réalisation de ces études comporte également plusieurs contraintes méthodologiques, notamment la description précise des cas d'anomalies et des expositions aux médicaments (dates d'exposition comprises). Par exemple, dans une étude cas-témoins, le fait que les femmes ne se rappellent pas avec précision les médicaments qu'elles ont pris plusieurs mois auparavant complique la confirmation de l'exposition au médicament. On peut également supposer que les femmes qui ont donné naissance à un enfant avec une malformation se souviennent mieux des médicaments qu'elles ont pris.

Il existe aussi des **études réalisées à partir de croisements de bases de données**, notamment les bases de données de prescription et les bases de données médicales contenant les diagnostics d'hospitalisation. Ces études permettent de colliger des informations pour de très grands échantillons. Ces bases de données ne sont cependant pas conçues pour étudier les conséquences d'une exposition à un médicament durant la grossesse : les données disponibles, ainsi que les covariables d'intérêt, peuvent être incomplètes[50].

Les **registres de grossesse** sont créés par des compagnies pharmaceutiques ou des groupes de recherche et compilent des données sur les grossesses des femmes traitées avec les médicaments ciblés. Ces registres sont de qualité inégale ; ceux qui recrutent les femmes de façon prospective et qui incluent un groupe de comparaison approprié présentent une qualité méthodologique supérieure[50]. Ces registres permettent par ailleurs aux professionnels de la santé et à leurs patientes de participer à la recherche. Une liste des registres de grossesse en cours de recrutement en Amérique du Nord est accessible sur le site Internet de la Food and Drug Administration (FDA) (voir tableau IV).

Où trouver l'information ?

Informations présentées dans la monographie des médicaments

Le chapitre 1 « Aspects juridiques de l'utilisation de médicaments chez la femme enceinte ou qui allaite » décrit les exigences canadiennes pour la rédaction des monographies et l'étiquetage des médicaments en ce qui concerne les données d'utilisation durant la grossesse. Les monographies de la plupart des médicaments indiquent que l'innocuité du médicament n'a pas été établie durant la grossesse et qu'il devrait uniquement être utilisé chez la femme enceinte si les bienfaits surpassent les risques. Si les données animales sont parfois indiquées, les données cliniques cumulées chez les femmes enceintes ne sont presque jamais évoquées. Par

ailleurs, aucun système de classification du risque tératogène basé sur l'attribution de cotes ou d'énoncés standardisés n'a été établi au Canada.

En 1978, la Suède a été le premier pays à établir un système de classification des médicaments afin de standardiser la présentation des données de tératogénicité animales et humaines[53]. Un an plus tard, les États-Unis ont mis en place leur propre système de classification des médicaments. Le système de classification de la FDA attribue aux médicaments les cotes A, B, C, D et X en fonction des données obtenues dans le cadre des études animales et humaines. Conçue pour servir de guide thérapeutique lors de la prescription d'un médicament, cette classification est cependant d'une utilité limitée lorsqu'il s'agit de conseiller une patiente[54]. Elle comporte plusieurs limites : les études animales y occupent une place très importante par rapport aux données cliniques humaines, les cotes ne tiennent pas compte des conditions d'exposition (dose, voie d'administration, etc.) et du stade de développement et les changements de classes sont rares malgré la publication d'études épidémiologiques chez l'humain[54].

À la suite de pressions exercées par la Teratology Society et plusieurs groupes d'experts du domaine, qui préconisent l'abandon de ce système, la FDA a proposé, en 2008, de nouvelles règles qui modifient en profondeur les exigences pour l'étiquetage et la présentation des données sur l'innocuité des médicaments durant la grossesse et l'allaitement dans les monographies[55]. Délaissant le système des cotes, jugé trop simpliste, ces règles préconisent, entre autres, le recours à des énoncés descriptifs qui résument les données disponibles sur l'innocuité du médicament durant la grossesse, présentent une estimation des risques associés à son usage et proposent des recommandations cliniques pour sa prescription optimale chez la femme enceinte. Les règles proposées n'ont pas encore été entérinées : la FDA a recueilli les commentaires des fabricants, des professionnels de la santé et du public et devrait formuler une proposition finale dans les années à venir. En Europe, les lignes directrices pour la rédaction de la section « Grossesse et allaitement » du résumé des caractéristiques des produits (RCP) ont été entérinées en 2008[56].

Ainsi, même si elles sont encore couramment utilisées par certains professionnels de la santé, les cotes de la FDA n'ont pas été retenues dans cet ouvrage. Le risque tératogène est plutôt présenté sous la forme d'un énoncé descriptif succinct pour chaque médicament.

Tableau IV
Quelques sources de données pour l'évaluation du risque

Sites Internet (plusieurs de ces sites renvoient aussi à d'autres sites d'intérêt) :

- Agences gouvernementales et regroupements professionnels
  - Santé Canada - Grossesse en santé : www.phac-aspc.gc.ca/hp-gs/prof-fra.php
  - Centers for Disease Control and Prevention (CDC) - Medication and pregnancy : www.cdc.gov/ncbddd/pregnancy_gateway/meds/index.html
  - Food and Drug Administration (FDA) - Pregnancy registries : www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/WomensHealthResearch/ucm251314.htm
  - Organisation mondiale de la Santé (OMS) – Grossesse : www.who.int/topics/pregnancy/fr/
  - Société des obstétriciens et gynécologues du Canada : www.sogc.org
- Centres d'information en tératologie
  - Centre IMAGe (Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse) : http://image.chu-sainte-justine.org
  - Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) : www.otispregnancy.org
  - Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) : www.lecrat.org
  - Motherisk : www.motherisk.org

Bases de données en tératologie (abonnement nécessaire) :

- Reprotox : www.reprotox.org
- Teris : http://depts.washington.edu/~terisweb/teris/index.html

Livres de référence :

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk*. 9th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2011. Mises à jour trimestrielles par l'abonnement aux *Briggs Update*.
- Schaefer C, Peters BWJ, Miller RK. *Drugs During Pregnancy and Lactation: Treatment options and risk assessment.* 2nd ed. Amsterdam ; Boston : Elsevier Academic Press ; 2007.

Centres d'information offrant un service téléphonique pour les professionnels de la santé du Québec :

- Centre IMAGe (Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse) : 514-345-2333
  - Informations sur l'utilisation des médicaments durant la grossesse et l'allaitement
  - Réservé aux professionnels de la santé
- Répertoire toxicologique appartenant à la Direction adjointe de l'hygiène du travail de la Commission de la santé et de la sécurité au travail (CSST) (Programme pour une maternité sans danger) : 514-906-3080 ou 1-888-330-6374, ou encore reptox@csst.qc.ca ou www.reptox.csst.qc.ca
  - Informations sur l'innocuité des produits chimiques auxquels les femmes enceintes peuvent être exposées dans le cadre de leur travail
  - Service offert aux professionnels de la santé, aux travailleurs et aux employeurs
- Ligne Alcool du centre d'information Motherisk : 1-877-327-4636
  - Informations sur l'exposition à l'alcool durant la grossesse et l'allaitement
  - Service accessible en français et offert aux professionnels de la santé et au public

Évaluation des risques et des bienfaits

Une femme qui planifie une grossesse devrait être avisée des stratégies permettant d'optimiser sa santé et celle de son futur enfant (par ex., arrêt du tabagisme, prise d'acide folique, vaccination à jour). Ces stratégies sont décrites dans le chapitre 6 « Nutrition, suppléments vitaminés, hygiène de vie et contraception ».

Chez les patientes atteintes d'une maladie chronique, il est important de planifier la grossesse pendant une période où la maladie est stable et de prévoir

un suivi au moment de la confirmation de la grossesse. Une prise en charge conjointe par une équipe pluridisciplinaire (médecins, pharmaciens, infirmières, psychologues, etc.) est recommandée.

Évaluation des bienfaits attendus du traitement

Il convient tout d'abord d'évaluer l'indication du médicament et les risques de ne pas traiter la pathologie maternelle. Les questions qui doivent être abordées sont listées dans le tableau V. Si le traitement n'est pas essentiel, on peut le suspendre ou le retarder. Dans le cas contraire, on doit choisir les médicaments qui posent le moins de risques pour l'enfant à naître et la mère. L'obtention des antécédents obstétricaux, pharmacologiques et médicaux de la patiente (et de sa famille) est aussi essentielle à l'évaluation des risques (voir le chapitre 5 « Communication du risque et conseils sur l'utilisation des médicaments »).

Évaluation du risque associé au médicament

Les données cumulées chez l'humain sont celles qui peuvent le mieux guider le clinicien dans l'évaluation des risques. Si les notifications de cas sont souvent peu utiles en clinique, les données provenant d'études épidémiologiques rigoureuses permettent quant à elles d'estimer les risques encourus par la patiente[48,50,57]. En l'absence de données chez l'humain, les données décrivant la pharmacocinétique du médicament (absorption, passage placentaire, etc.) et les données tirées des études animales peuvent orienter le clinicien dans son évaluation des risques. L'analyse des données animales doit cependant tenir compte des conditions d'exposition, de la présence de toxicité maternelle et de la nature des effets observés.

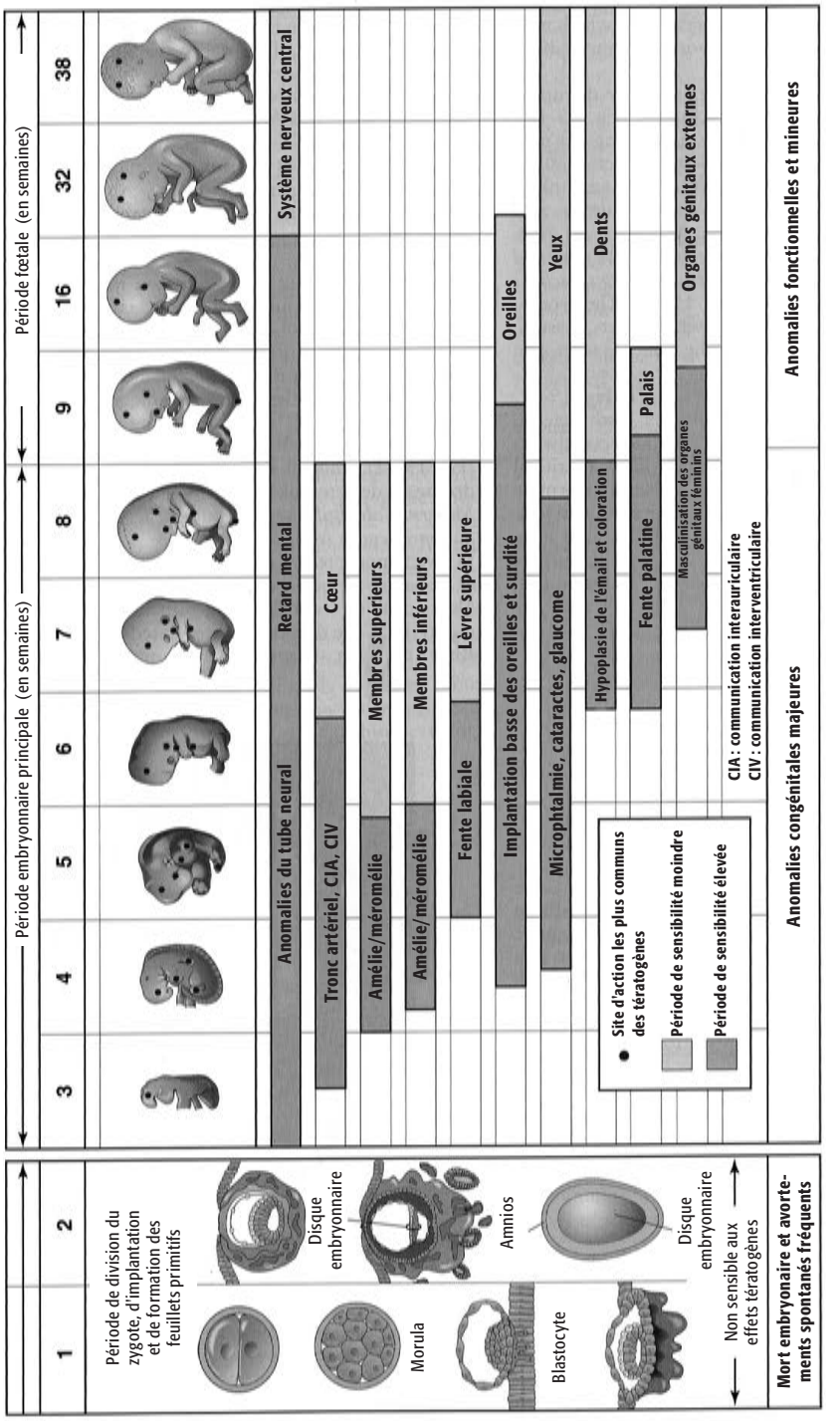
Les médicaments de première intention selon la condition à traiter sont listés dans les chapitres de cet ouvrage. Les médicaments qui sont utilisés depuis longtemps sont généralement mieux documentés durant la grossesse. À l'inverse, les médicaments les plus récents ont rarement été étudiés et devraient être évités, tant chez les femmes enceintes que chez les femmes en âge d'avoir des enfants[15,48,57]. Par ailleurs, on doit éviter de donner des doses sous-thérapeutiques à une femme enceinte sous prétexte de réduire les risques.

Si les seuls traitements efficaces sont des médicaments qui comportent des risques durant la grossesse (par ex., l'acide valproïque), on doit envisager d'adopter des mesures préventives (par ex., suppléments d'acide folique, fractionnement des doses dans la journée) et des mesures de diagnostic anténatal appropriées (par ex., échographie détaillée) et de préparer la prise en charge à la naissance[57]. Ces mesures sont détaillées dans les chapitres de cet ouvrage. Dans certains cas, l'exposition durant la période critique peut être évitée.

Tableau V
Évaluation des bienfaits et des risques associés à un traitement pharmacologique durant la grossesse

- Les symptômes sont-ils liés à une condition bénigne de la grossesse (par ex., palpitations) ?
- Quelle est la sévérité des symptômes ? À quel point affectent-ils la qualité de vie de la patiente ?
- Le traitement chronique doit-il être poursuivi durant la grossesse (par ex., dyslipidémie) ?
- Les posologies des médicaments ont-elles besoin d'être ajustées en fonction des changements physiologiques de la grossesse (voir le chapitre 3 « Impacts des changements physiologiques sur la pharmacocinétique ») ?
- Le traitement peut-il être facilement reporté après la grossesse ?
- La condition interfère-t-elle avec la maîtrise d'une autre pathologie (par ex., vomissements et diabète) ?
- L'arrêt du médicament pose-t-il un risque pour la mère (par ex., antidépresseur et suicide), pour le fœtus (par ex., risque accru de malformation en cas de mauvaise maîtrise des glycémies) ou pour le déroulement de la grossesse (par ex., progestérone et prévention de la prématurité) ?
- Le traitement est-il efficace ?
- Les mesures non pharmacologiques ont-elles été appliquées ? Peuvent-elles être efficaces à elles seules ?
- Quel est le profil d'effets indésirables pour la patiente ?
- Quelles sont les données d'innocuité ou les risques associés durant la grossesse ? S'il y a des effets tératogènes connus : à quels stades de la grossesse sont-ils présents, quelle est leur fréquence, quelle est la nature des anomalies (sévères ? impacts sur la qualité de vie ?) ?
- Existe-t-il d'autres traitements efficaces durant la grossesse qui sont plus sécuritaires ou dont l'innocuité est mieux documentée ?

Figure 1
Développement embryonnaire et fœtal (reproduit et traduit de Moore, Persaud et Torchia[2] avec permission)



Références

1. Finer LB, Zolna MR. « Unintended pregnancy in the United States: incidence and disparities, 2006 ». *Contraception* 2011 ; 84 : 478-85.
2. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *Before We are Born. Essentials of embryology and birth defects.* 8th ed. Philadelphia, PS : Elsevier Saunders ; 2013.
3. O'Rahilly R, Muller F. *Human Embryology and Teratology.* 3rd ed. New York : Wiley-Liss ; 2001.
4. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *The Developing Human. Clinically oriented embryology.* 9th ed. Philadelphia, PA : Elsevier Saunders ; 2013.
5. Polifka JE, Friedman JM. « Medical genetics: 1. Clinical teratology in the age of genomics ». *CMAJ* 2002 ; 167 : 265-73.
6. Scialli AR. *A Clinical Guide to Reproductive and Developmental Toxicology.* 1st ed. Boca Raton : CRC Press ; 1992.
7. Brent RL, Beckman DA, Landel CP. « Clinical teratology ». *Curr Opin Pediatr* 1993 ; 5 : 201-11.
8. Schardein JL. *Chemically Induced Birth Defects.* 3rd ed. New York : Marcel Dekker, Inc. ; 2000.
9. Finnell RH. « Teratology: general considerations and principles ». *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 103 : S337-42.
10. Kalter H. « Teratology in the 20th century: environmental causes of congenital malformations in humans and how they were established ». *Neurotoxicol Teratol* 2003 ; 25 : 131-282.
11. Obican S, Scialli AR. « Teratogenic exposures ». *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2011 ; 157 : 150-69.
12. Santé Canada. *Les anomalies congénitales au Canada - Rapport sur la santé périnatale.* Ottawa : Ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux Canada ; 2002.
13. Agence de la santé publique du Canada. *Rapport sur la santé périnatale au Canada.* Ottawa ; 2008.
14. « Update on overall prevalence of major birth defects—Atlanta, Georgia, 1978-2005 ». *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008 ; 57 : 1-5.
15. Briggs GG. « Drug effects on the fetus and breast-fed infant ». *Clin Obstet Gynecol* 2002 ; 45 : 6-21.
16. Trasler JM, Doerksen T. « Teratogen update: paternal exposures-reproductive risks ». *Teratology* 1999 ; 60 : 161-72.
17. Stahl O, Boyd HA, Giwercman A, et al. « Risk of birth abnormalities in the offspring of men with a history of cancer: a cohort study using Danish and Swedish national registries ». *J Natl Cancer Inst* 2011 ; 103 : 398-406.
18. Green DM, Whitton JA, Stovall M, et al. « Pregnancy outcome of partners of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study ». *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 716-21.
19. Hoeltzenbein M, Weber-Schoendorfer C, Borisch C, Allignol A, Meister R, Schaefer C. « Pregnancy outcome after paternal exposure to azathioprine/6-mercaptopurine ». *Reprod Toxicol* 2012 ; 34 : 364-9.
20. Beghin D, Cournot MP, Vauzelle C, Elefant E. « Paternal exposure to methotrexate and pregnancy outcomes ». *J Rheumatol* 2011 ; 38 : 628-32.
21. Roberts SS, Miller RK, Jones JK, et al. « The Ribavirin Pregnancy Registry: Findings after 5 years of enrollment, 2003-2009 ». *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2010 ; 88 : 551-9.
22. Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, et al. « Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation ». *Clin Transpl* 2010 : 65-85.
23. De Santis M, Straface G, Cavaliere A, Carducci B, Caruso A. « Paternal and maternal exposure to leflunomide: pregnancy and neonatal outcome ». *Ann Rheum Dis* 2005 ; 64 : 1096-7.
24. Wilson JG, Fraser FC. *Handbook of Teratology.* 1st ed. New York : Plenum Press ; 1977.
25. Schaefer C, Peters BWJ, Miller RK. *Drugs During Pregnancy and Lactation: Treatment options and risk assessment.* 2nd ed. Amsterdam ; Boston : Elsevier Academic Press ; 2007.
26. Shepard TH. « "Proof" of human teratogenicity ». *Teratology* 1994 ; 50 : 97-8.
27. Briggs G, Freeman R, Yaffe S. *Drugs in Pregnancy and Lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk.* 9th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2011.
28. Pereg D, Lishner M. « Maternal and fetal effects of systemic therapy in the pregnant woman with cancer ». In : Surbone A, Peccatori F, Pavlidis N, eds. *Cancer and Pregnancy.* Berlin : Springer ; 2008 : 21-38.

29. Nulman I, Izmaylov Y, Staroselsky A, Koren G. « Teratogenic drugs and chemicals in human ». In : Koren G, ed. *Medication Safety in Pregnancy and Breastfeeding*. New York : McGraw-Hill ; 2007 : 21-30.

30. Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE, Martino E. « Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment ». *J Endocrinol Invest* 2001 ; 24 : 116-30.

31. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. « Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry ». *Lancet Neurol* 2011 ; 10 : 609-17.

32. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. « Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts ». *Epilepsy Res* 2008 ; 81 : 1-13.

33. Palac S, Meador KJ. « Antiepileptic drugs and neurodevelopment: an update ». *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011 ; 11 : 423-7.

34. Reuvers M, Schaefer C. « Analgesics and anti-inflammatory drugs ». In : Schaefer C, Peters P, Miller RK, eds. *Drugs During Pregnancy and Lactation: Treatment options and risk assessment.* 2nd ed. Amsterdam : Elsevier Academic Press ; 2007 : 28-56.

35. Hyoun SC, Obican SG, Scialli AR. « Teratogen update: Methotrexate ». *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2012 ; 94 : 187-207.

36. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. « Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies ». *Teratology* 2000 ; 62 : 385-92.

37. Gentile S. « Lithium in pregnancy: the need to treat, the duty to ensure safety ». *Expert Opin Drug Saf* 2012 ; 11 : 425-37.

38. Clementi M, Di Gianantonio E, Cassina M, Leoncini E, Botto LD, Mastroiacovo P. « Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects ». *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95 : E337-41.

39. Gripp KW, Kuryan R, Schnur RE, et al. « Grade 1 microtia, wide anterior fontanel and novel type tracheo-esophageal fistula in methimazole embryopathy ». *Am J Med Genet* A 2011 ; 155A : 526-33.

40. Koenig D, Spreux A, Hieronimus S, et al. « Birth defects observed with maternal carbimazole treatment: Six cases reported to Nice's Pharmacovigilance Center ». *Ann Endocrinol* (Paris) 2010 ; 71 : 535-42.

41. Mellerio H, Gay CL, Forest MG, Orgiazzi J, Nicolino M. « Un nouveau phénotype possible d'embryopathie au carbimazole : à propos d'une observation ». *Arch Pediatr* 2010 ; 17 : 511-6.

42. Anderka MT, Lin AE, Abuelo DN, Mitchell AA, Rasmussen SA. « Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen: case report and review of the literature ». *Am J Med Genet A* 2009 ; 149A : 1241-8.

43. Klieger-Grossmann C, Chitayat D, Lavign S, et al. « Prenatal exposure to mycophenolate mofetil: an updated estimate ». *J Obstet Gynaecol Can* 2010 ; 32 : 794-7.

44. Merlob P, Stahl B, Klinger G. « Tetrada of the possible mycophenolate mofetil embryopathy: a review ». *Reprod Toxicol* 2009 ; 28 : 105-8.

45. Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, et al. « Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services ». *Am J Med Genet A* 2012 ; 158A : 588-96.

46. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. « VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines ». *Chest* 2012 ; 141 : e691S-736S.

47. Källén B. *Epidemiology of Human Reproduction.* 1st ed. Boca Raton : CRC Press ; 1988.

48. Koren G, Pastuszak A, Ito S. « Drugs in pregnancy ». *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 1128-37.

49. Brent RL. « Utilization of animal studies to determine the effects and human risks of environmental toxicants (drugs, chemicals, and physical agents) ». *Pediatrics* 2004 ; 113 : 984-95.

50. Friedman JM. « How do we know if an exposure is actually teratogenic in humans? » *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2011 ; 157 : 170-4.

51. Källén B. « Methodological issues in the epidemiological study of the teratogenicity of drugs ». *Congenit Anom* (Kyoto) 2005 ; 45 : 44-51.

52. Carey JC, Martinez L, Balken E, Leen-Mitchell M, Robertson J. « Determination of human teratogenicity by the astute clinician method: review of illustrative agents and a proposal of guidelines ». *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2008 ; 85 : 63-8.

53. Källén B. « Drugs in pregnancy: the dilemma of labeling ». *Drug Inf J* 1999 ; 33 : 1135-43.

54. « FDA classification of drugs for teratogenic risk. Teratology Society Public Affairs Committee ». *Teratology* 1994 ; 49 : 446-7.

55. Kweder SL. « Drugs and biologics in pregnancy and breastfeeding: FDA in the 21st century ». *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2008 ; 82 : 605-9.

56. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use. *Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: From Data to Labelling.* www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003307.pdf [consulté le 10 septembre 2012]

57. Elefant E, Sainte-Croix A. « Évaluation du risque médicamenteux chez la femme enceinte : méthodologie d'évaluation et gestion du risque ». *Thérapie* 1997 ; 52 : 307-11.

Chapitre 3

Impacts des changements physiologiques sur la pharmacocinétique

Annie Pellerin

Introduction

Pendant la grossesse, plusieurs changements physiologiques s'opèrent afin d'assurer le développement normal du fœtus. La pharmacocinétique des médicaments utilisés pour le traitement de certaines affections chroniques ou aiguës peut être influencée par ces changements.

Même si plusieurs études sur le sujet sont parues au cours des cinq dernières années, les données demeurent limitées et les informations sont rarement disponibles pour tous les stades de la grossesse. Le premier trimestre est celui qui est le moins étudié. Les connaissances actuelles permettent toutefois de prédire la tendance générale de l'effet de la grossesse sur le devenir de plusieurs médicaments dans l'organisme.

Ce chapitre trace un portrait de l'impact des changements physiologiques liés à la grossesse sur la pharmacocinétique des médicaments administrés à la mère. Le tableau I résume les principaux changements physiologiques et pharmacocinétiques liés à la grossesse. Le tableau II présente l'influence de ces changements sur la pharmacocinétique de certains médicaments choisis en fonction de leur fréquence d'utilisation et de l'importance clinique des modifications pharmacocinétiques induites par la grossesse.

Absorption

Absorption gastro-intestinale

L'augmentation de la progestérone au cours de la grossesse entraîne la relaxation des muscles lisses gastro-intestinaux et réduit la motilité intestinale[1-4]. Le temps de transit gastro-intestinal est augmenté de 30 à 50 %[2,4]. Comme les taux de progestérone augmentent progressivement au cours de la grossesse, l'effet est d'autant plus important en fin de grossesse. Le délai d'absorption de certains médicaments peut donc entraîner une baisse de leur concentration sanguine maximale (C_{max}) et prolonger leur délai d'action[1,4].

Le ralentissement du transit gastro-intestinal prolonge le temps de contact entre la muqueuse gastro-intestinale et les médicaments, ce qui peut favoriser l'absorption de certains d'entre eux. L'augmentation du débit cardiaque et l'accroissement subséquent du flot sanguin dans le tube digestif peuvent également contribuer à l'augmentation de l'absorption de certains médicaments[4,5].

Une diminution de la production d'acide gastrique et une sécrétion accrue de mucus pendant la grossesse contribuent à une élévation du pH gastrique[1,2]. Ainsi, l'absorption de certains médicaments, en particulier les acides et les bases faibles, peut être modifiée.

Les nausées et les vomissements de la grossesse peuvent réduire l'absorption des médicaments et leur C_{max} ou faire en sorte que plusieurs doses soient omises, ce qui peut modifier la réponse au traitement[1,2,4]. Il est possible d'atténuer cet effet en conseillant aux femmes enceintes de prendre leurs médicaments au moment de la journée où les nausées et vomissements sont les moins fréquents ou en leur suggérant de prendre des antiémétiques.

Même s'il semble que l'absorption orale des médicaments ne soit pas modifiée significativement pendant la grossesse, les modifications physiologiques observées au niveau du tractus gastro-intestinal peuvent être soupçonnées en cas d'apparition d'effets indésirables ou lorsque l'efficacité d'un médicament semble modifiée. La voie parentérale (intraveineuse, intramusculaire, etc.) ou rectale peut être privilégiée lorsqu'on souhaite qu'un médicament fasse effet rapidement (analgésiques, antiémétiques, etc.)[1,4].

Absorption cutanée

L'augmentation du débit cardiaque et de la vasodilatation induite par la grossesse accroît la perfusion cutanée, ce qui peut faciliter l'absorption des médicaments[6]. L'augmentation de l'hydratation de la peau causée par l'accroissement du volume d'eau extracellulaire peut quant à elle faciliter l'absorption des médicaments hydrophiles[6]. L'absorption au niveau des membres inférieurs peut toutefois être diminuée en fin de grossesse à cause d'une baisse du flot sanguin causée par la compression exercée par l'utérus sur la veine cave inférieure[3].

Absorption pulmonaire

Au niveau pulmonaire, l'augmentation du débit cardiaque et du volume courant (volume d'air échangé à chaque respiration) se traduisent par un accroissement du débit sanguin pulmonaire et de l'hyperventilation[1]. L'absorption des médicaments administrés par inhalation peut donc être favorisée chez la femme enceinte[4].

Distribution

Volume de distribution

L'augmentation du volume plasmatique (environ 50 %) et de l'eau corporelle totale (environ 8 L), dont près de la moitié se retrouve au niveau du liquide amniotique, du placenta et du fœtus, donne lieu à un accroissement du volume de distribution (Vd) des médicaments hydrosolubles pendant la grossesse[1-4,7-9]. Cette augmentation entraîne une diminution de la C_{max} pour une dose donnée[2,7]. Il peut donc s'avérer nécessaire d'augmenter les doses pour maintenir des concentrations plasmatiques thérapeutiques, à moins que d'autres changements ne viennent contrer cet effet (voir liaison protéique). L'augmentation du Vd peut également entraîner un allongement de la demi-vie d'élimination (T½) d'un médicament si sa clairance demeure constante ou si elle est ralentie pendant la grossesse, tel qu'illustré par la formule suivante[4] :

$$T½ = \frac{Vd \times 0{,}693}{Cl}$$

Pendant la grossesse, l'augmentation de la masse adipeuse, autour de 3 à 4 kg en moyenne, entraîne un accroissement du Vd des médicaments liposolubles[1,4,5]. Comme pour les médicaments hydrosolubles, les concentrations plasmatiques peuvent être plus faibles pour une dose donnée. En général, l'impact de la modification du Vd des médicaments liposolubles n'est pas cliniquement significatif[1]. Cependant, la masse adipeuse peut agir comme réservoir et il peut y avoir un risque d'accumulation. Ainsi, une augmentation des effets thérapeutiques et indésirables des médicaments liposolubles est possible si ces derniers sont administrés pendant une période prolongée[4].

Liaison protéique

Au cours de la grossesse, la distribution des médicaments est également modifiée par une diminution de la concentration des protéines plasmatiques et de leur capacité à lier les médicaments. Ce phénomène s'observe surtout avec l'albumine, dont les concentrations diminuent de 20 à 30 % à partir du deuxième trimestre[2,4,10]. L'augmentation du volume plasmatique, plus rapide que la production d'albumine, serait la principale cause de l'hypoalbuminémie observée pendant la grossesse[2]. De plus, les hormones stéroïdiennes et placentaires ainsi que les acides gras libres,

dont les taux augmentent tout au long de la grossesse, se lient à l'albumine et peuvent déplacer les médicaments de leurs sites de liaison, ce qui crée un nouvel état d'équilibre entre la fraction liée et la fraction libre des médicaments[2,4].

On rapporte par ailleurs que l'ocytocine réduit davantage la liaison protéique de certains médicaments, ce qui favorise le passage et l'accumulation des médicaments non liés chez le fœtus pendant le travail. La concentration totale de médicament est alors diminuée et la fraction libre, responsable de l'activité pharmacologique, augmente de façon proportionnelle[10].

La fraction libre n'est cependant pas nécessairement augmentée de façon significative pour tous les médicaments à la suite d'une diminution de la liaison protéique. En cas d'administrations répétées, l'ensemble des changements physiologiques et pharmacocinétiques observés pendant la grossesse participe à la création d'un nouvel état d'équilibre et la modification de la liaison protéique peut être compensée par un métabolisme hépatique ou une élimination rénale plus importants, ou encore par des concentrations plasmatiques réduites à la suite de l'augmentation du volume de distribution[2,4]. La fraction libre d'un médicament fortement lié aux protéines administré en dose unique par voie intraveineuse pendant la grossesse peut toutefois être augmentée et produire un effet pharmacologique plus important, car la quantité de médicament non lié atteignant le site d'action est plus grande[4].

L'effet de l'augmentation de la fraction libre est significatif pour les médicaments fortement liés à l'albumine, principalement éliminés par voie hépatique et dont l'écart thérapeutique est étroit[7]. Pendant la grossesse, il est donc préférable de doser la fraction libre de ces médicaments lorsque cela est possible (par ex., phénytoïne) et de faire un suivi plus étroit des signes de toxicité[2,10]. Le dosage de la fraction libre peut également se révéler utile pour déterminer les concentrations sanguines de la digoxine, car une substance endogène (*digoxin-like protein*) produite par le fœtus et le placenta interagit avec certaines méthodes de dosage[4,7].

Les concentrations de l'alpha-glycoprotéine acide, qui lie plusieurs médicaments basiques (opiacés, antidépresseurs tricycliques, bêtabloqueurs, lopinavir), sont elles aussi diminuées pendant la grossesse[11].

D'autres protéines liant des substances endogènes, dont la thyroglobuline, sont quant à elles augmentées pendant la grossesse. Chez les patientes hypothyroïdiennes, l'augmentation de la liaison de la thyroxine à la thyroglobuline nécessite une augmentation des doses d'hormones thyroïdiennes dès le début de la grossesse (voir le chapitre 17 « Dysthyroïdies »)[4,12].

Distribution fœto-maternelle

Comme nous l'avons mentionné précédemment, le volume de distribution des médicaments est augmenté par la présence du placenta, du liquide amniotique et du fœtus. La plupart des médicaments traversent le placenta par diffusion passive (molécules de faible poids moléculaire, non liées, non ionisées, fortement

liposolubles) jusqu'à ce que des concentrations égales soient atteintes chez la mère et le fœtus. Au troisième trimestre, la diffusion passive des médicaments est favorisée par l'augmentation du flot sanguin, l'amincissement et l'augmentation de la surface du placenta[4,13].

Le taux d'albumine fœtale augmente tout au long du développement pour atteindre un niveau égal ou supérieur à celui de la mère au cours du troisième trimestre[2]. Comme seule la fraction libre des médicaments peut traverser le placenta, la diminution du taux de liaison aux protéines plasmatiques de la mère favorise leur passage transplacentaire et leur liaison aux protéines plasmatiques fœtales[2,4]. Pour certains médicaments, l'affinité des protéines fœtales est supérieure à celle des protéines maternelles, ce qui favorise leur accumulation chez le fœtus[10].

La concentration d'alpha-glycoprotéine acide est plus faible chez le fœtus que chez la mère et la fraction libre des médicaments liés à cette protéine, plus élevée chez le fœtus que chez cette dernière (par ex., propranolol). Il existe donc un risque théorique d'effets toxiques par accumulation chez le fœtus et le nouveau-né exposé en fin de grossesse[2,10].

Le pH sanguin du fœtus est légèrement plus acide que celui de la mère[1-4,13]. Les bases faibles non ionisées au pH sanguin maternel passent le placenta, s'ionisent au contact du pH du fœtus et retraversent difficilement le placenta. À l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques fœtales peuvent alors dépasser celles de la mère[1,2,4,13]. Cet effet est encore plus important lorsque le bien-être fœtal est compromis, puisque le pH sanguin fœtal est davantage diminué[13].

Des transporteurs situés de part et d'autre du placenta modulent également la distribution fœto-maternelle des médicaments.

La glycoprotéine P (Pgp) freine le passage transplacentaire de la digoxine et de certains inhibiteurs de la protéase[13-15]. On rapporte que son activité est plus importante en début de grossesse[16]. Lorsqu'une substance est administrée à la mère pour traiter une pathologie fœtale, des doses importantes peuvent être nécessaires afin d'atteindre des concentrations suffisantes chez le fœtus[13,14]. L'effet protecteur de la Pgp peut être inhibé par certaines substances comme le vérapamil[17]. Des interactions médicamenteuses sont donc possibles au niveau des transporteurs, mais leur impact clinique reste à déterminer.

D'autres transporteurs placentaires ont également été identifiés. Le transporteur d'acides aminés de type L (LAT-1) favorise le passage transplacentaire de la gabapentine, qui tend à s'accumuler dans le compartiment fœtal[18]. Il a été démontré que la protéine de résistance au cancer du sein (*breast cancer resistance protein*, BCRP) freine le passage transplacentaire du glyburide *ex vivo* (avec un modèle de placenta humain perfusé), mais ces résultats n'ont pas encore été objectivés *in vivo*[19]. L'expression de la BCRP est inhibée par la nicardipine, mais elle ne semble pas modifiée par le stade de la grossesse.

Enfin, les anticorps monoclonaux (infliximab, adalimumab, etc.) traversent le placenta grâce au même transporteur que les IgG maternels, le récepteur Fc

néonatal (*Fc receptor neonatal*, FcRn)[20]. C'est au cours du troisième trimestre de la grossesse que le transfert des anticorps par ce transporteur atteint son plus haut niveau.

Métabolisme

Métabolisme hépatique

L'augmentation du flot sanguin hépatique pendant la grossesse ne semble pas affecter de manière significative le métabolisme des médicaments. Seuls les médicaments à coefficient d'extraction hépatique élevé pourraient théoriquement voir leur clairance augmentée[4,7,8].

CYTOCHROMES P450 (CYP)

L'activité enzymatique, qui dépend de facteurs génétiques, physiologiques et environnementaux, est modifiée durant la grossesse[7]. Le rôle de l'augmentation de l'œstrogène et de la progestérone reste à déterminer pour la plupart des changements dans le métabolisme hépatique[4,7,8].

Activité augmentée

La famille des isoenzymes CYP3A est la plus nombreuse des CYP450 et métabolise plus de 50 % des médicaments. L'activité des CYP3A4, qu'on retrouve également au niveau du tractus gastro-intestinal, est augmentée pendant la grossesse[7]. Il semble que l'œstrogène et la progestérone ne soient pas responsables de cet effet, puisqu'on note plutôt une réduction de l'activité des CYP3A4 en présence de contraceptifs oraux contenant ces deux types d'hormones[16].

L'activité des CYP2A6 est également augmentée au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse. Il semble que l'œstrogène soit responsable de cet effet[21]. Ces enzymes métabolisent la nicotine et son principal métabolite, la cotinine[7]. Les doses de nicotine nécessaires dans le cadre d'une thérapie de remplacement peuvent donc être plus élevées pendant la grossesse[7]. Toutefois, comme nous l'avons mentionné précédemment, on peut observer une augmentation de l'absorption cutanée de la nicotine lorsqu'elle est administrée par timbre.

L'activité des CYP2D6 semble être principalement régulée de façon hormonale puisqu'on retrouve une concentration légèrement plus élevée (20 %) de CYP2D6 chez les femmes que chez les hommes[7]. L'expression des CYP2D6 est augmentée au troisième trimestre de la grossesse chez les métaboliseurs rapides[7]. On observe l'effet inverse chez les métaboliseurs lents, qui présentent plutôt une réduction de l'activité de ces cytochromes[22]. L'induction des CYP2D6 pendant la grossesse semble indépendante de l'activité hormonale[16].

Une augmentation de l'activité des CYP2C9 a été démontrée pendant la grossesse[7]. La progestérone peut contribuer à ce changement, qui est plus

significatif au troisième trimestre. On n'observe toutefois aucune induction des CYP2C9 chez les métaboliseurs lents[7].

Activité diminuée

L'activité des CYP1A2 est diminuée de moitié en fin de grossesse et on commence à observer cet effet dès le premier trimestre[7,23]. La T½ de la caféine, qui est métabolisée à 90 % par les CYP1A2, est significativement plus longue chez les femmes enceintes, et ce, dès le premier trimestre[7]. Il semble que cette inhibition soit indépendante des taux d'œstrogène et de progestérone[24].

L'expression des CYP2C19 est également diminuée durant la grossesse. La diminution de l'activité enzymatique est plus significative aux deuxième et troisième trimestres et il semble que l'œstrogène soit responsable de cette inhibition[7]. Ce changement ne devrait toutefois être significatif que chez les métaboliseurs rapides, puisque les CYP2C19 des métaboliseurs lents ont déjà une activité réduite[7].

Enfin, il existe une grande variabilité interindividuelle en ce qui concerne l'expression des isoenzymes hépatiques, ce qui rend l'effet de la grossesse sur le métabolisme de certains médicaments encore plus difficile à prédire. De plus, comme plusieurs médicaments sont métabolisés par différents CYP, l'inhibition d'une voie métabolique peut être compensée par l'induction d'une autre voie. Chez une patiente qui reçoit plusieurs médicaments métabolisés par différents CYP, l'inhibition ou l'induction de ces derniers peut aussi entraîner un débalancement de « l'état d'équilibre » qui prévalait entre eux avant la grossesse et se traduire par une réduction de l'effet attendu ou l'apparition d'effets indésirables[7].

Uridines diphosphates glucuronosyltransférases (UGT)

L'activité des UGT, qui catalysent la conjugaison de plusieurs médicaments au glucuronide, est augmentée durant la grossesse[7]. La clairance de la lamotrigine pourrait ainsi être augmentée de 200 à 300 % en monothérapie et de 65 à 90 % en polythérapie pendant la grossesse (voir le chapitre 41 « Épilepsie »)[7]. L'œstrogène pourrait être en partie responsable de cet effet[16].

Métabolisme plasmatique

L'activité de certaines enzymes extra-hépatiques, comme les cholinestérases, est diminuée pendant la grossesse, ce qui peut prolonger l'effet de certains bloquants neuromusculaires (mivacurium, succinylcholine)[1].

Métabolisme placentaire et fœtal

Même s'ils dépendent du système enzymatique de la mère pour métaboliser les médicaments, le fœtus et le placenta possèdent une faible quantité de plusieurs enzymes (CYP 1A1, 2E1, 3A4, 3A5, 3A7, 2C9, 2C19, 4B1, UGT, sulfotransférases) capables de métaboliser les médicaments dès la 10e semaine de la grossesse[1,4,7,13].

Le métabolisme fœtal impliquant les UGT, les CYP2C9 et les CYP2C19 pourrait atteindre jusqu'à 30 % de la valeur adulte pour certaines substances[7,16]. L'activité des CYP1A1, des CYP2E1 et des UGT placentaires peut être induite par le tabagisme et la consommation d'alcool par la mère[7,13,17].

Cinquante pour cent de la circulation fœtale est dirigée directement vers le cœur et le cerveau, et évite le foie et le « premier passage hépatique », ce qui peut favoriser l'accumulation de certains médicaments ou prolonger et accroître leur effet chez le fœtus[2].

Élimination

Élimination rénale

Le flot sanguin rénal et le taux de filtration glomérulaire (TFG) sont augmentés de 40 à 65 % et de 50 à 85 % respectivement pendant la grossesse, ce qui entraîne une augmentation de l'excrétion de la fraction libre des médicaments éliminés par cette voie dès le premier trimestre[3,5,7,16]. La clairance des médicaments excrétés inchangés dans l'urine est directement proportionnelle au TFG et à la clairance de la créatinine sérique, cette dernière atteignant son maximum vers la 34e semaine de la grossesse[4]. Le TFG diminue ensuite progressivement au cours des trois dernières semaines. Pendant la dernière semaine, le TFG atteint la valeur retrouvée en post-partum. À la fin de la grossesse, il peut être important de diminuer les doses de certains médicaments qui ont été ajustés à la hausse en ante-partum afin d'éviter la toxicité que pourrait entraîner la diminution de la clairance rénale[7].

L'effet de la grossesse sur la sécrétion et la réabsorption tubulaire n'est pas bien connu. L'augmentation de la clairance rénale pendant la grossesse oscille entre 20 et 65 % et ne corrèle pas avec l'augmentation du TFG pour tous les médicaments, ce qui permet de supposer que l'effet de la grossesse sur les transporteurs varie en fonction des médicaments[7].

Élimination biliaire

L'œstrogène possède un effet cholestatique. Ainsi, la clairance des médicaments sécrétés par voie biliaire peut être atténuée[1].

Applications cliniques

Il est difficile d'évaluer l'impact global des différents changements physiologiques de la grossesse sur la pharmacocinétique d'un médicament. Par exemple, même si le volume de distribution d'un médicament est augmenté, la demi-vie et les concentrations sanguines ne s'en trouveront pas nécessairement modifiées, car la clairance du médicament peut également fluctuer pendant la grossesse[7]. Il faut toujours évaluer l'observance au traitement lorsque des taux sériques inférieurs

à la normale sont notés chez la femme enceinte[2]. En effet, la crainte d'exposer son fœtus à des médicaments peut inciter la mère à diminuer ou à abandonner son traitement. Cette crainte est parfois justifiée, mais peut également résulter d'une incompréhension ou d'un manque d'information. Il est donc primordial d'expliquer à la mère les risques et les bénéfices d'une thérapie durant la grossesse.

Une revue de la littérature médicale portant sur les modifications apportées à la pharmacocinétique des médicaments pendant la grossesse a permis de confirmer la tendance générale de l'effet de ces changements pour plusieurs médicaments (tableaux I et II). Les études répertoriées sont toutefois hétérogènes (stades de la grossesse, groupes de comparaison, voies d'administration, etc.) ; elles ont été réalisées auprès d'un nombre restreint de patientes ; et elles font parfois état de résultats contradictoires pour les paramètres pharmacocinétiques d'un même médicament.

Il est impossible d'élaborer une stratégie d'ajustement de la pharmacothérapie convenant à l'ensemble des patientes enceintes pour un médicament donné à partir des données actuellement disponibles. Même si l'on connaît la tendance générale de l'effet de ces changements sur le devenir des médicaments dans l'organisme, plusieurs paramètres pharmacocinétiques peuvent être modifiés au même moment pour une substance donnée, ce qui rend l'évaluation de l'effet global de ces changements plus complexe. Les données publiées à ce jour, combinées à un suivi étroit de l'efficacité, des effets indésirables et, s'il y a lieu, des concentrations sanguines, peuvent permettre d'identifier les patientes pour lesquelles des ajustements de la pharmacothérapie sont nécessaires.

Post-partum

Les effets de la grossesse sur la pharmacocinétique des médicaments peuvent être encore présents de quelques semaines à quelques mois après l'accouchement. La pharmacocinétique des médicaments pendant la période du post-partum est encore très peu étudiée. Ainsi, en l'absence de données pour la plupart des médicaments, un suivi de l'efficacité des traitements et des dosages sanguins, lorsque disponibles, s'imposent.

Tableau I
Résumé des principaux changements physiologiques et pharmacocinétiques liés à la grossesse

Paramètres pharmacocinétiques	Changements physiologiques	Changements pharmacocinétiques	Exemples de médicaments potentiellement affectés (liste non exhaustive)
Absorption gastro-intestinale[5,7]	↑Temps de transit gastro-intestinal	↓ C_{max} ↑ T_{max}	Acétaminophène, opiacés, antiémétiques
	↓Motilité gastro-intestinale	↑ Absorption	Tous
		↓ Absorption	Médicaments métabolisés au niveau du tractus digestif (par ex., substrats du CYP3A4)
	↑Flot sanguin gastro-intestinal	↑Absorption	Tous
	↑PH gastrique	↑Ionisation ↓Absorption	Acides faibles (par ex., phénytoïne, phénobarbital)
		↓Ionisation ↑Absorption	Bases faibles
	• Nausées et vomissements	↓Absorption ↓ C_{max}	Tous
		↓Vd (déshydratation)	Lithium
Transcutanée[6]	↑Perfusion cutanée ↑Hydratation de la peau	↑Absorption ↑Concentration totale	Tous les médicaments administrés par voie transdermique
Pulmonaire[1,4]	↑Flot sanguin pulmonaire • Hyperventilation	↑Absorption	Gaz anesthésiants, autres médicaments administrés par inhalation
Distribution Volume de distribution[5,7,9]	↑Volume d'eau corporelle totale ↑Volume plasmatique, liquide amniotique, placenta, fœtus	↑Vd des médicaments hydrosolubles ↓ C_{max}	Aminosides, ampicilline, céphalosporines, vancomycine
	↑Masse adipeuse	↑Vd médicaments liposolubles ↓ C_{max}	Amiodarone, diazépam, fentanyl, oxazépam, ondansétron
Liaison protéique[2,4,7,8,10,12,25]	↓ Albumine ↓ Alpha-glycoprotéine acide ↓Capacité à lier les médicaments (*drug binding capacity*)	↓Concentration totale ↑ FI ↑ ↓↔ effet pharmacologique en fonction des particularités pharmacocinétiques individuelles du médicament	Acide salicylique, acide valproïque, ampicilline, alfentanyl, bupivacaïne, dexaméthasone, diazépam, fentanyl, inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine, lidocaïne, lopinavir, midazolam, phénobarbital, phénytoïne, propranol, sulfisoxazole

Liaison protéique[2,4,7,8,10,12,25] (suite)		↑Vd	Acide valproïque, phénytoïne
	↑Thyroglobuline	↓Fl	Lévothyroxine
Métabolisme hépatique[2,4,5,7,8,16-18,26,27]	↑Flot hépatique	↑Cl des médicaments à coefficient d'extraction élevé	Lidocaïne, métoprolol, midazolam, morphine, nicotine
	↑Progestérone	↑Activité CYP2C9 ↑Cl totale (T1, T2, T3) ↑Cl intrinsèque (T3)	Phénytoïne, glyburide
	↑Œstrogène	↓Activité CYP2C19 ↓Cl (T2, T3)	Lansoprazole (?), oméprazole (?), pantoprazole (?), proguanil
		↑Activité CYP2A6 ↑Cl (T2, T3)	Nicotine, cotinine
		↑Activité des UGT ↑Cl	Acétaminophène (UGT 1A1), Amitriptyline, cyproheptadine, doxépine, imipramine, lamotrigine (UGT1A4, UGT2B7), labétalol (UGT1A1), lorazépam (UGT2B7), morphine (UGT2B7), oxazépam (UGT2B7, 2B15, 1A9), prométhazine, zidovudine (UGT2B7)
	Facteur étiologique inconnu	↑Activité CYP3A4 ↑Cl (T1, T2, T3)	Carbamazépine, indinavir, lopinavir, méthadone, nifédipine, ritonavir, saquinavir
		↑Activité CYP2D6 ↑Cl (T3)	Dextrométhorphane, citalopram, fluoxétine, métoprolol, nortriptyline, paroxétine
		↓Activité CYP1A2 ↑T½ ↓Cl (T1, T2, T3)	Caféine, théophylline, clozapine (?), cyclobenzaprine (?), olanzapine (?), ondansétron (?)
Élimination rénale[2,4,5,7,26,28,29]	↑Flot sanguin rénal ↑Taux de filtration glomérulaire	↑Cl (T1, T2, T3)	Acyclovir (?), aminosides, aténolol, ß-lactamines, bupropion, daltéparine, digoxine, enoxaparine, gabapentine, lithium, metformine, sotalol, vigabatrin
	↑Sécrétion	↑Cl (T2, T3)	Amoxicilline, digoxine
Élimination biliaire[1,2]	↑Œstrogène • Cholestase	↓Clairance des médicaments sécrétés par voie biliaire	Rifampicine

? = suggéré par certains auteurs ; ↑ = augmentation ; ↓= diminution ; ↔ = inchangé ; C_{max} = concentration maximale ; Cl = clairance ; CYP = cytochrome P450 ; Fl = fraction libre ; T= trimestre ; UGT= uridines diphosphates glucuronosyltransférases ; T½ = demi-vie d'élimination ; Vd = volume de distribution

Tableau II
Aspects cliniques des changements pharmacocinétiques au cours de la grossesse (Exemples de certains médicaments couramment utilisés et pour lesquels des recommandations cliniques ont été proposées dans la documentation scientifique)

Médicament/ Substance	Changements pharmacocinétiques	Recommandations et suivi
Antidépresseurs		
ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES[30]	↑Cl (T2, T3) ↑Vd	• Une augmentation de la dose pourrait être nécessaire pour le maintien du contrôle des symptômes dans la deuxième moitié de la grossesse. • Lorsque le médicament est utilisé à des fins antidépressives, des dosages sériques, en plus d'une évaluation clinique, pourraient permettre de guider l'ajustement des doses.
INHIBITEURS SÉLECTIFS DU RECAPTAGE DE LA SÉROTONINE[31-33] - Citalopram - Fluoxétine - Paroxétine - Sertraline	↑Cl (T3) ↓Cl en post-partum	• Une augmentation de la dose pourrait être nécessaire pour le maintien du contrôle des symptômes au T3. • Reprendre la dose reçue avant la grossesse en post-partum immédiat s'il y a lieu. • Aucune donnée sur la pharmacocinétique de la fluvoxamine durant la grossesse n'a été retracée.
	• Métaboliseurs lents ou intermédiaires du CYP2D6 (étude portant sur la paroxétine) Cl (T3).	• Risque d'accumulation du médicament. • Effectuer un suivi des effets secondaires du médicament. • Réduire la dose si nécessaire.
Antiépileptiques		
ACIDE VALPROÏQUE[7,34]	↓C_{totale} ↑Fl	• Des dosages sériques sont recommandés et un ajustement de la posologie peut être requis. • Voir le tableau I du chapitre 41 « Épilepsie » pour un exposé de la magnitude des changements pharmacocinétiques attendus pour chacun des agents, et les tableaux II et III du même chapitre pour les recommandations concernant la prise en charge clinique.
CARBAMAZÉPINE[34]	↑Cl ↓T½	
LAMOTRIGINE[34-36]	↑Cl (T1, T2, T3) ↓Cl en post-partum	
LÉVÉTIRACETAM[37]	↑Cl (T1, T2, T3)	
OXCARBAZÉPINE[38]	↑Cl du métabolite actif (10-hydroxycarbazepine)	
PHÉNYTOÏNE[34]	↓Ctotale ↑Fl ↑Cl (T3) ↓T½	

Antihypertenseurs		
Clonidine[26]	↑Cl ↓T½	• Effectuer un suivi de l'efficacité du médicament. • Augmenter les doses/fréquence d'administration si nécessaire.
Labétalol[26]	↑Cl ↓T½	
Métoprolol[26]	↑Cl chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6 (seulement étudié au T3)	
Nifédipine[7,26]	↑Cl (T2, T3) ↑Fl	
Antirétroviraux		
Voir le tableau IV du chapitre 35 « Infection par le VIH » pour une discussion complète sur les changements pharmacocinétiques associés à la grossesse et les recommandations sur le suivi.		
Héparines		
Daltéparine[39]	↑Cl (T1, T2, T3)	• La dose thérapeutique est généralement administrée 2 fois par jour. • Augmenter la dose en fonction du gain de poids. • Effectuer un suivi des taux d'anti-Xa et ajuster selon les résultats (voir le chapitre 25 « Anticoagulation »).
Énoxaparine[40]	↑Cl (T1, T2, T3) ↑Vd ↓Pic anti-Xa	• Augmenter la dose en fonction du gain de poids. • Effectuer un suivi des taux d'anti-Xa et ajuster selon les résultats (voir le chapitre 25 « Anticoagulation »).
Autres		
Amoxicilline[28]	↓C_{max} ↑Cl ↓T½	• Augmenter les doses ou la fréquence d'administration ou choisir un autre antibiotique si la CMI du pathogène est élevée.
Caféine[19]	↑T½ ↓Cl (T1, T2, T3)	• Risque d'effets indésirables plus prononcés et prolongés. • Diminution de la consommation de caféine recommandée.
Digoxine[4,7,29]	↑Cl maternelle ↑Fl • Présence de Pgp placentaires	• Effectuer un suivi étroit des concentrations plasmatiques au cours de la grossesse. • Augmenter la dose du médicament si nécessaire. • Pour traiter une pathologie fœtale, des doses importantes peuvent être nécessaires afin d'atteindre des concentrations suffisantes chez le fœtus. • Une surveillance particulière des signes de toxicité devrait être effectuée au cours des premières heures de vie des nouveau-nés exposés en fin de grossesse.

LÉVOTHYROXINE[12]	↓Fl	• Augmenter la dose dès le premier trimestre. • Suivi des taux de TSH (voir le chapitre 17 « Dysthyroïdies »).
LITHIUM[4,7]	↑Cl (T1, T2, T3) ↓T½	• Des dosages sériques sont recomandés et un ajustement de la posologie peut être requis (voir le chapitre 46 « Maladie bipolaire et troubles psychotiques » pour les recommandations).
LORAZÉPAM[41]	↑Cl ↑Vd ↓T½	• Effectuer un suivi de l'efficacité du médicament. • Augmenter les doses si nécessaire.
NICOTINE[7]	↓T½ ↑Cl (T2, T3) ↑Absorption percutanée	• Des doses plus élevées peuvent être nécessaires dans le cadre d'une thérapie de remplacement, en particulier au deuxième et au troisième trimestre.

↑ = augmentation ; ↓ = diminution ; ASC = aire sous la courbe ; T½ = demi-vie d'élimination ; T1 = premier trimestre ; T2 = deuxième trimestre ; T3 = troisième trimestre ; Ctotale = concentration plasmatique totale ; Cl = clairance ; Vd = volume de distribution ; CMI : concentration minimale inhibitrice

Références

1. Dawes M, Chowienczyk PJ. « Drugs in pregnancy. Pharmacokinetics in pregnancy ». *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001 ; 15 : 819-26.
2. Loebstein R, Koren G. « Clinical relevance of therapeutic drug monitoring during pregnancy ». *Ther Drug Monit* 2002 ; 24 : 15-22.
3. Loebstein R, Lalkin A, Koren G. « Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance ». *Clin Pharmacokinet* 1997 ; 33 : 328-43.
4. Schoonover LL, Littell CL. « Pharmacokinetics of drugs during pregnancy and lactation ». In : *Drug Therapy in Pregnancy*, Yankowitz J, Niebyl J (Eds). 3rd ed. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins ; 2001.
5. Little BB. « Pharmacokinetics during pregnancy: evidence-based maternal dose formulation ». *Obstet Gynecol* 1999 ; 93 : 858-68.
6. Mattison DR. « Transdermal drug absorption during pregnancy ». *Clin Obstet Gynecol* 1990 ; 33 : 718-27.
7. Anderson GD. « Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach ». *Clin Pharmacokinet* 2005 ; 44 : 989-1008.
8. Frederiksen MC. « Physiologic changes in pregnancy and their effect on drug disposition ». *Semin Perinatol* 2001 ; 25 : 120-3.
9. Metcalfe J, Stock MK, Barron DH. « Maternal physiology during gestation ». In : *The Physiology of Reproduction.* Knobil K, Ewing L (Eds). New York : Raven Press ; 1988.
10. Perucca E, Crema A. « Plasma protein binding of drugs in pregnancy ». *Clin Pharmacokinet* 1982 ; 7 : 336-52.
11. Best BM, Stek AM, Mirochnick M, et al. « Lopinavir tablet pharmacokinetics with an increased dose during pregnancy ». *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 ; 54 : 381-8.
12. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. « Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism ». *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 241-9.
13. Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. « Drug transfer and metabolism by the human placenta ». *Clin Pharmacokinet* 2004 ; 43 : 487-514.
14. Molsa M, Heikkinen T, Hakkola J, et al. « Functional role of P-glycoprotein in the human blood-placental barrier ». *Clin Pharmacol Ther* 2005 ; 78 : 123-31.

15. van Heeswijk RP, Khaliq Y, Gallicano KD, et al. « The pharmacokinetics of nelfinavir and M8 during pregnancy and post partum ». *Clin Pharmacol Ther* 2004 ; 76 : 588-97.

16. Hodge LS, Tracy TS. « Alterations in drug disposition during pregnancy : implications for drug therapy ». *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2007 ; 3 : 557-71.

17. Weier N, He SM, Li XT, Wang LL, Zhou SF. « Placental drug disposition and its clinical implications ». *Curr Drug Metab* 2008 ; 9 : 106-21.

18. Ohman I, Vitols S, Tomson T. « Pharmacokinetics of gabapentin during delivery, in the neonatal period, and lactation: does a fetal accumulation occur during pregnancy? » *Epilepsia* 2005 ; 46 : 1621-4.

19. Pollex EK, Feig DS, Koren G. « Oral hypoglycemic therapy: understanding the mechanisms of transplacental transfer ». *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010 ; 23 : 224-8.

20. Kane SV, Acquah LA. « Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy ». *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 : 228-33.

21. Benowitz NL, Lessov-Schlaggar CN, Swan GE, Jacob P. « Female sex and oral contraceptive use accelerate nicotine metabolism ». *Clin Pharmacol Ther* 2006 ; 79 : 480-8.

22. Wadelius M, Darj E, Frenne G, Rane A. « Induction of CYP2D6 in pregnancy ». *Clin Pharmacol Ther* 1997 ; 62 : 400-7.

23. Tsutsumi K, Kotegawa T, Matsuki S, et al. « The effect of pregnancy on cytochrome P4501A2, xanthine oxidase, and N-acetyltransferase activities in humans ». *Clin Pharmacol Ther* 2001 ; 70 : 121-5.

24. Tracy TS, Venkataramanan R, Glover DD, Caritis SN. « Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy ». *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 192 : 633-9.

25. Aweeka FT, Stek A, Best BM, et al. « Lopinavir protein binding in HIV-1-infected pregnant women ». *HIV Med* 2010 ; 11 : 232-8.

26. Anderson GD, Carr DB. « Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of antihypertensive drugs ». *Clin Pharmacokinet* 2009 ; 48 : 159-68.

27. Jeong H. « Altered drug metabolism during pregnancy: hormonal regulation of drug-metabolizing enzymes ». *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010 ; 6 : 689-99.

28. Andrew MA, Easterling TR, Carr DB, et al. « Amoxicillin pharmacokinetics in pregnant women: modeling and simulations of dosage strategies ». *Clin Pharmacol Ther* 2007 ; 81 : 547-56.

29. Hebert MF, Easterling TR, Kirby B, et al. « Effects of pregnancy on CYP3A and P-glycoprotein activities as measured by disposition of midazolam and digoxin: a University of Washington specialized center of research study ». *Clin Pharmacol Ther* 2008 ; 84 : 248-53.

30. Alsthuler LL, Hendrick VC. « Pregnancy and psychotropic medication: changes in blood levels ». *J Clin Psychopharmacol* 1996 ; 16 : 78-80.

31. Heikkinen T, Ekblad U, Palo P, Laine K. « Pharmacokinetics of fluoxetine and norfluoxetine in pregnancy and lactation ». *Clin Pharmacol Ther* 2003 ; 73 : 330-7.

32. Sit DK, Perel JM, Helsel JC, Wisner KL. « Changes in antidepressant metabolism and dosing across pregnancy and early postpartum ». *J Clin Psychiatry* 2008 ; 69 : 652-8.

33. Ververs FF, Voorbij HA, Zwarts P, et al. « Effect of cytochrome P450 2D6 genotype on maternal paroxetine plasma concentrations during pregnancy ». *Clin Pharmacokinet* 2009 ; 48 : 677-83.

34. Pennell PB. « Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation ». *Neurology* 2003 ; 61 : S35-42.

35. Fotopoulou C, Kretz R, Bauer S, et al. « Prospectively assessed changes in lamotrigine-concentration in women with epilepsy during pregnancy, lactation and the neonatal period ». *Epilepsy Res* 2009 ; 85 : 60-4.

36. Pennell PB, Newport DJ, Stowe ZN, Helmers SL, Montgomery JQ, Henry TR. « The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine ». *Neurology* 2004 ; 62 : 292-5.

37. Longo B, Forinash AB, Murphy JA. « Levetiracetam use in pregnancy ». *Ann Pharmacother* 2009 ; 43 : 1692-5.

38. Wegner I, Edelbroek P, de Haan GJ, Lindhout D, Sander JW. « Drug monitoring of lamotrigine and oxcarbazepine combination during pregnancy ». *Epilepsia* 2010 ; 51 : 2500-2.

39. Ensom MH, Stephenson MD. « Pharmacokinetics of low molecular weight heparin and unfractionated heparin in pregnancy ». *J Soc Gynecol Investig* 2004 ; 11 : 377-83.

40. Lebaudy C, Hulot JS, Amoura Z, et al. « Changes in enoxaparin pharmacokinetics during pregnancy and implications for antithrombotic therapeutic strategy ». *Clin Pharmacol Ther* 2008 ; 84 : 370-7.

41. Papini O, da Cunha SP, da Silva Mathes Ado C, et al. « Kinetic disposition of lorazepam with focus on the glucuronidation capacity, transplacental transfer in parturients and racemization in biological samples ». *J Pharm Biomed Anal* 2006 ; 40 : 397-403.

Chapitre 4

Connaissances de base sur l'utilisation des médicaments au cours de l'allaitement

Josianne Malo

Introduction

Bénéfices de l'allaitement maternel

L'allaitement maternel est considéré comme le meilleur mode d'alimentation du nourrisson dans les premiers mois de vie[1]. Le lait maternel surpasse toutes les préparations lactées disponibles sur le marché tant par la qualité de ses apports nutritionnels que par ses propriétés immunologiques. Dans les six premiers mois suivant la naissance, sa composition évolue pour s'adapter aux besoins de l'enfant. Il lui assure un rythme de croissance optimal et le protège contre les agents pathogènes, principalement au niveau du tractus digestif et de l'appareil respiratoire supérieur[1,2]. L'allaitement maternel exclusif pendant au moins trois ou quatre mois semble avoir un effet protecteur contre les maladies atopiques chez les nourrissons prédisposés[1,2]. Il se peut aussi que l'allaitement maternel permette de diminuer le risque de mort subite du nourrisson, mais cette hypothèse demeure controversée[1,2]. Sur le plan psychologique, l'allaitement favorise l'établissement d'une interaction privilégiée avec la mère et participe au développement affectif, cognitif et social de l'enfant.

L'allaitement offre aussi des avantages à la mère. Il diminue le risque d'hémorragie du post-partum et crée, sous certaines conditions, une aménorrhée qui peut contribuer à prévenir l'anémie ferriprive[3,4]. L'allaitement maternel favorise l'involution de l'utérus et faciliterait le retour au poids antérieur à la grossesse,

quoique cet effet, s'il existe, est modeste[2,4]. À plus long terme, l'allaitement maternel a été associé à un risque moindre de cancer du sein et de l'ovaire en préménopause[2,4]. Il se peut que l'allaitement maternel confère une protection contre l'ostéoporose, mais cet effet n'est pas clair[2,3].

Promotion de l'allaitement maternel par les organismes officiels

En 1978, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et Santé Canada ont fait du développement de l'allaitement maternel l'un de leurs objectifs prioritaires[1]. Depuis, les initiatives internationales pour la promotion de l'allaitement se sont succédé : le Code international de commercialisation des substituts du lait maternel (OMS, 1981), les Dix conditions pour le succès de l'allaitement maternel (OMS et Unicef, 1989), la Déclaration d'Innocenti (OMS et Unicef, 1990) et la certification des hôpitaux selon l'Initiative des hôpitaux amis des bébés (OMS et Unicef, 1991)[1]. Des lignes directrices, des recommandations et des prises de position ont été émises en ce sens par la plupart des autorités de santé et associations professionnelles canadiennes, dont Santé Canada, la Société canadienne de pédiatrie, la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC), Les diététistes du Canada, l'Association des pharmaciens du Canada (APhC), l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) et l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec (OIIQ).

Physiologie de la lactation

La lactation est la dernière étape du cycle de la reproduction. Elle peut ainsi être considérée comme une prolongation de la vie intra-utérine[2,4,5]. La lactation est un phénomène biologique complexe qui dépend de nombreux facteurs hormonaux, psychologiques et nutritionnels.

Avec la grossesse, la glande mammaire entre dans ce qu'on appelle le cycle de la lactation[4]. Bien que les changements observés au cours de ce cycle surviennent de façon continue, le cycle de la lactation est schématiquement divisé en quatre étapes[2,4,5].

Mammogénèse

La mammogénèse survient en deux phases : la glande mammaire répond d'abord aux hormones de la puberté et ensuite à celles de la grossesse[2]. En début de grossesse, la glande mammaire passe par une phase de croissance intense induite par les hormones spécifiques de la gestation (en particulier la prolactine et la progestérone), et à un moindre niveau, par les hormones non spécifiques impliquées dans la différenciation cellulaire (comme le cortisol, l'insuline et l'hormone de croissance)[2,4,5]. La prolactine et la progestérone sont essentielles au développement complet des lobules et des alvéoles de la glande mammaire[2,4].

Lactogénèse

La lactogénèse se définit comme le processus par lequel la glande mammaire développe la capacité de sécréter du lait et se déroule en deux stades.

Lactogénèse I

Ce stade de la lactogénèse débute vers le milieu de la grossesse, lorsque les cellules de la glande mammaire atteignent un degré suffisant de différenciation pour produire des petites quantités de composantes particulières du lait comme le lactose[4]. La glande mammaire est alors un tissu fonctionnel dans lequel des cellules épithéliales différenciées sont organisées en une multitude d'alvéoles mammaires productrices de lait réparties en grappes autour des canaux lactifères. Malgré la capacité sécrétrice de la glande, la production de lait est inhibée par la présence de progestérone, qui exerce un effet frénateur puissant sur la sécrétion lactée pendant toute la durée de la grossesse[2,4].

Lactogénèse II

La lactogénèse II est déclenchée par la chute de la progestérone plasmatique qui suit l'expulsion du placenta alors que la prolactine, elle, demeure élevée[2,4,5]. L'inhibition exercée sur la prolactine est donc levée et les systèmes de synthèse des différentes composantes du lait sont activés. La production de lait augmente rapidement ; le premier lait sécrété est le colostrum[2,4]. Environ deux à trois jours après l'accouchement, et parfois un peu plus tard, la production lactée devient abondante ; il s'agit de la montée laiteuse[2,4].

Lactation

Cette étape, aussi nommée lactogénèse III ou galactopoïèse, correspond au maintien de la lactation assuré par la succion de l'enfant lors des tétées[2,4]. La lactation se met en place à partir du troisième ou du quatrième jour du post-partum. La succion exercée par le nouveau-né n'est cependant pas suffisante pour provoquer à elle seule l'expulsion du lait. La stimulation des récepteurs sensitifs du mamelon et de l'aréole déclenche un réflexe neuro-endocrinien qui lève l'inhibition hypothalamique. En diminuant sa sécrétion de facteur inhibiteur de la prolactine (*Prolactin Inhibiting Factor*), qui est possiblement de la dopamine, l'hypothalamus permet à l'adénohypophyse de libérer de la prolactine. L'hypothalamus envoie également des signaux à la neurohypophyse afin qu'elle libère de l'ocytocine. Les deux hormones pituitaires empruntent ensuite la voie sanguine pour atteindre la glande mammaire, où la prolactine stimule la sécrétion de lait par les cellules lactifères, tandis que l'ocytocine provoque la contraction des cellules myoépithéliales qui enserrent les alvéoles mammaires. Le lait est ainsi expulsé vers les canaux lactifères, puis éjecté au travers de 15 à 20 orifices répartis sur chaque mamelon. La décharge d'ocytocine entraîne ce qu'on appelle un réflexe d'éjection[2,4,5].

Le maintien de la lactation dépend également de facteurs maternels tels que les apports nutritifs, l'environnement endocrinien (insuline, cortisol, hormones thyroïdiennes et parathyroïdiennes, hormone de croissance), le niveau de stress et la qualité des gestes qui accompagnent la tétée et l'extraction du lait[2,5].

Après la montée laiteuse et jusqu'à l'involution, la régulation de la production lactée passe d'un mode endocrine (par les hormones) à un mode autocrine (par la consommation de lait)[4,5]. Le volume de lait sécrété par chaque sein s'ajuste aux besoins du nourrisson grâce à l'action du *Feedback Inhibitor of Lactation* (FIL), une glycoprotéine exerçant une action inhibitrice sur les cellules lactifères[2,4]. Cet inhibiteur est sécrété dans le lait au même rythme que les autres composantes ; plus le lait s'accumule, plus la présence du FIL est importante et soutenue, et plus l'action inhibitrice est marquée[2,4]. Lorsque le sein est vide, l'exposition au FIL diminue et la sécrétion de lait augmente à nouveau. Plus l'enfant boit, plus il y aura de lait. C'est la loi de l'offre et de la demande[5].

Involution

Durant cette dernière étape du cycle de la lactation, la production de lait diminue graduellement jusqu'à ce que le sevrage soit complet[4]. L'involution inclut l'apoptose des cellules lactifères, puis la dégradation et le remodelage des tissus du sein pour les ramener à l'état prégravide[2,4].

Composition du lait maternel

Dans les premiers jours de vie, le nouveau-né consomme un liquide biologique épais et jaunâtre produit par la glande mammaire : le colostrum[2,4,5]. Pendant ses 24 premières heures, le bébé en reçoit moins de 100 mL, soit environ 2 à 20 mL à chaque tétée[2,4]. Ce premier lait est un concentré salé de protéines qui permet à l'enfant de s'adapter à son nouveau milieu[2,5].

La composition du colostrum évolue pour donner un lait de transition, puis un lait mature environ deux semaines après l'accouchement[2]. La consommation de lait augmente pour atteindre une moyenne de 700 mL par jour à un mois de vie[2,5]. L'enfant en consomme en moyenne 150 mL par kg de poids et par jour pendant les six premiers mois[6]. Le lait mature est une émulsion dont la composition et quelques-unes des particularités de ses composantes sont résumées dans le tableau I.

Tableau I
Composition du lait maternel mature[2,4,5]

Composante (constituant majoritaire)	Teneur moyenne*	Avantages et particularités
Eau	88 %	• Maintien de l'hydratation. • Contribue au mécanisme de régulation de la température du nouveau-né, car 25 % de la perte de chaleur provient de l'évaporation d'eau par la peau et les poumons.
Glucides (lactose)	7 %	• Transformation en glucose et en galactose, qui sont des sources d'énergie utilisées par le cerveau en croissance rapide. • Effet prébiotique de certains oligosaccharides.
Lipides (triglycérides)	4 % (composante la plus variable du lait maternel ; la concentration varie au cours d'un boire, durant la journée, d'un sein à l'autre et d'une mère à l'autre)	• Principale source d'énergie fournie par le lait. • Acides gras polyinsaturés à longue chaîne nécessaires à la croissance et à la maturation cérébrale et rétinienne.
Protéines	0,9 %	• Source équilibrée d'acides aminés favorisant la croissance. • Aide à l'absorption, à la digestion et à l'utilisation des principaux constituants du lait par le nourrisson. • Protection infectieuse assurée par les immunoglobulines, la lactoferrine et le lysozyme. • Croissance et développement de la muqueuse intestinale et de ses fonctions grâce aux facteurs de croissance.
Minéraux	0,2 %	• Faible teneur en fer permettant de satisfaire les besoins de l'enfant en raison d'une grande biodisponibilité.
Vitamines	< 0,1 %	• Apports vitaminiques adéquats sauf pour la vitamine D (voir commentaire ci-après).

*Valeurs approximatives ; le total n'est pas égal à 100

Bien que le lait maternel soit l'un des seuls aliments naturels contenant de la vitamine D (environ 20 unités/L), il n'en renferme pas suffisamment pour couvrir les besoins de l'enfant allaité[2]. Santé Canada, la Société canadienne de pédiatrie et Les diététistes du Canada recommandent l'administration par voie orale de supplément de vitamine D de 400 unités (10 µg) par jour pour les nourrissons allaités nés à terme et jusqu'à 800 unités (20 µg) par jour pour les nourrissons vivant dans les communautés du Nord[1,7,8]. En pratique, l'administration doit débuter dès la naissance et se poursuivre jusqu'à ce que l'alimentation du nourrisson lui fournisse quotidiennement au moins 400 unités de vitamine D ou jusqu'à ce qu'il atteigne l'âge d'un an[1,7]. Étant donné la multiplicité des formulations de vitamine D disponibles sur le marché, les parents devraient demander conseil à leur pharmacien afin de prévenir les surdoses accidentelles.

Mécanismes impliqués dans le transfert des médicaments

Les mécanismes impliqués dans le transfert des médicaments du milieu sanguin maternel vers le lait maternel sont au nombre de trois : la diffusion passive, considérée comme le mécanisme principal, la diffusion intercellulaire directe et le transport actif[5,9].

Diffusion passive

Schématiquement, la diffusion passive suit les principes pharmacocinétiques applicables à un modèle bi-compartimental composé, dans le cas de l'allaitement maternel, de la circulation sanguine maternelle et du tissu mammaire (voir figure 1). Lorsque la mère prend un médicament, seules les molécules libres (non liées aux protéines plasmatiques), non ionisées et dont la masse moléculaire est inférieure à 600 daltons peuvent diffuser librement selon un gradient de concentration du compartiment le plus concentré (le sang de la mère) vers le compartiment le moins concentré (le lait maternel)[9]. Si le médicament diffuse depuis le sang vers le lait, il faut aussi admettre la possibilité d'un passage rétrograde depuis le lait vers le sang lorsque la concentration sanguine diminue en raison de l'élimination du médicament par la mère[9].

Puisque la grande majorité des médicaments répondent aux critères requis pour une diffusion passive dans le compartiment lacté, la question à se poser est rarement « Est-ce que le médicament se retrouve dans le lait ? », mais plutôt « Quelle quantité de ce médicament se retrouve dans le lait ? ».

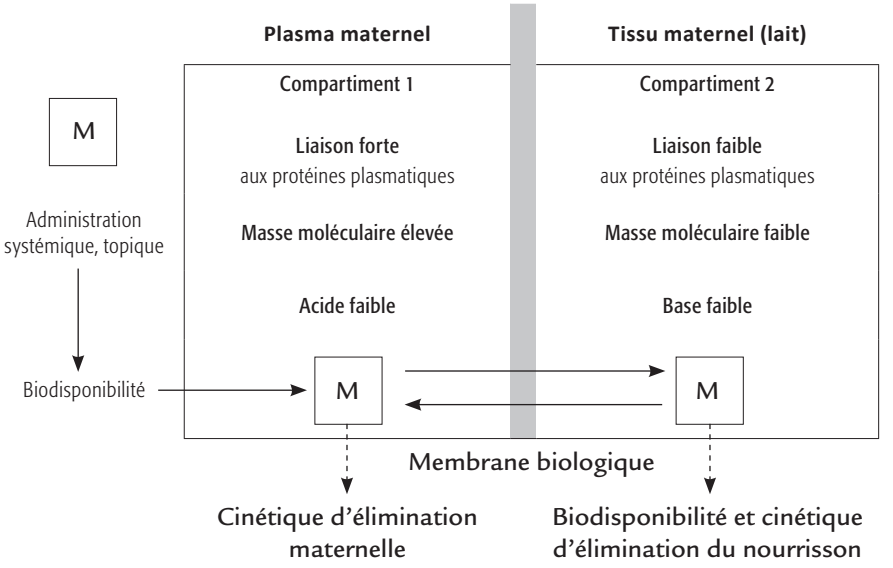
Diffusion intercellulaire directe

Les molécules dont la masse moléculaire est faible (moins de 200 daltons) peuvent passer directement dans le lait par l'espace intercellulaire[9].

Transport actif

Le processus de transport actif concerne plutôt les molécules endogènes comme les immunoglobulines[2,4,9]. Les substances exogènes qui atteignent le compartiment lacté par transport actif sont rares (voir quelques exemples, comme l'infliximab, dans le chapitre 20 « Maladies inflammatoires de l'intestin »)[9].

Figure 1
Transfert des médicaments dans le lait maternel : modèle bi-compartimental et influence des principaux paramètres pharmacocinétiques et physicochimiques du médicament (M)[2,5,6,9]



Évaluation pratique de la compatibilité d'un médicament avec l'allaitement

Avant d'évaluer le transfert d'un médicament dans le lait maternel et les risques associés pour l'enfant, le professionnel de la santé doit s'interroger sur la pertinence du traitement en période d'allaitement, sur la possibilité de le différer et sur l'existence de mesures non pharmacologiques. S'il juge qu'un traitement est nécessaire, il peut adapter la démarche logique que nous proposons ci-après au cas qui l'intéresse afin d'évaluer la sécurité d'un médicament pendant l'allaitement.

Le professionnel de la santé doit se rappeler que les motifs justifiant une suspension complète de l'allaitement maternel ou un délai dans l'administration d'un traitement médicamenteux utile sont rares[9]. Lorsqu'elle n'est pas nécessaire, l'interruption de l'allaitement est tout aussi inappropriée que la poursuite de l'allaitement lorsque la mère reçoit un médicament contre-indiqué[2].

Première question : existe-t-il des données cliniques permettant d'évaluer le niveau d'exposition du nourrisson au médicament par l'allaitement maternel ?

Concentration plasmatique chez l'enfant

La concentration du médicament dans le sang du nourrisson est une excellente mesure objective de l'exposition au médicament par le lait[10]. Il s'agit du paramètre

ultime permettant d'évaluer le niveau d'exposition de l'enfant. D'ailleurs, les données cliniques sur le passage du médicament dans le lait de la mère peuvent être considérées comme une estimation de la concentration éventuelle du médicament dans la circulation sanguine de l'enfant, un paramètre étroitement lié à l'effet du médicament. Si la concentration plasmatique mesurée chez l'enfant tient compte du passage du médicament dans le lait, elle est également affectée par la quantité réelle de lait consommée ainsi que par les caractéristiques pharmacocinétiques du médicament chez le nourrisson. Le dosage obtenu peut être comparé à la valeur maternelle simultanée ou aux niveaux thérapeutiques connus[10]. Si, à l'état d'équilibre, la concentration plasmatique d'un médicament chez le nourrisson est supérieure à 25 % de la limite basse de l'index thérapeutique, ce médicament est considéré comme incompatible avec l'allaitement par certains auteurs[11]. Dans de tels cas, une prise en charge individualisée considérant les facteurs propres à la mère et à l'enfant doit être effectuée avant de permettre ou de contre-indiquer l'allaitement. Pour des raisons pratiques et de consentement parental, les données de concentration plasmatique de l'enfant ne sont disponibles qu'occasionnellement[10].

POURCENTAGE DE LA DOSE MATERNELLE AJUSTÉE AU POIDS (DMAP) ET POURCENTAGE DE LA DOSE PÉDIATRIQUE

Durant les six premiers mois de vie, le nourrisson consomme en moyenne 150 mL de lait maternel par kilogramme de poids corporel par jour. Il est donc possible d'estimer le niveau d'exposition de l'enfant à une molécule prise par la mère si sa concentration dans le lait est connue[6,9,11]. La méthode de calcul de la dose relative reçue par l'enfant par rapport à la dose maternelle et à la dose utilisée en pédiatrie est détaillée à l'aide d'un exemple dans le tableau II.

Tableau II
Calcul de la dose relative reçue par l'enfant par rapport à la dose maternelle et à la dose utilisée en pédiatrie – application au cas de l'acyclovir[6,9-12]

Étape	Données issues de la littérature médicale	Calculs
ÉTAPE 1 Calcul de la dose maternelle quotidienne par unité de poids de la mère (mg/kg/jour).	Dose quotidienne prise par la mère : - 800 mg par voie orale 5 fois par jour. - Poids estimé de la mère : 70 kg.	Dose quotidienne de médicament reçue par la mère ajustée au poids : - 800 mg/dose x 5 doses/jour ÷ 70 kg = 57,1 mg/kg/jour.
ÉTAPE 2 Calcul de la dose apportée quotidiennement à l'enfant par le lait maternel par unité de poids de l'enfant (mg/kg/jour).	Concentration lactée maximale : - 5,81 mg/L*. Consommation de lait estimée : - 150 mL/kg/jour (ou 0,15 L/kg/jour).	Dose quotidienne de médicament reçue par l'enfant : - 5,81 mg/L x 0,15 L/kg/jour = 0,87 mg/kg/jour.

Étape 3 Calcul de la proportion de la dose prise par la mère à laquelle le nourrisson est quotidiennement exposé par le lait maternel (%).		Pourcentage de la DMAP : - 0,87 mg/kg/jour ÷ 57,1 mg/kg/jour x 100 = 1,5 %.
Étape 4 Calcul de la proportion de la dose pédiatrique à laquelle le nourrisson est quotidiennement exposé par le lait maternel (%).	Dose quotidienne préconisée en néonatologie : - 20 mg/kg/dose par voie intraveineuse toutes les 8 heures.	Pourcentage de la dose pédiatrique néonatale : - 0,87 mg/kg/jour ÷ (20 mg/kg/dose x 3 doses/jour) x 100 = 1,5 %.

*L'utilisation de la concentration lactée moyenne donne une approximation réaliste de l'exposition de l'enfant, tandis que les résultats obtenus avec la concentration maximale sont généralement rassurants et offrent une plus grande marge de sécurité.

Le pourcentage de la DMAP est considéré comme une bonne valeur prédictive de l'importance de l'exposition de l'enfant au médicament pris par la mère[6,9,11]. Dans le cas d'un médicament ayant une indication en pédiatrie, le pourcentage de la dose pédiatrique est un indicateur à privilégier, car la dose pédiatrique tient compte des particularités pharmacocinétiques de l'enfant. La communauté scientifique admet généralement que si un médicament passe dans le lait dans une proportion inférieure à 10 % de la DMAP ou de la dose pédiatrique, il est peu probable qu'il occasionne des effets indésirables chez le nourrisson né à terme et en santé[2,6,10,11]. Pour la grande majorité des médicaments, ces calculs permettent de conclure que la dose qu'on retrouve dans le lait maternel est trop faible pour craindre des effets cliniquement significatifs pour le nourrisson.

Le seuil d'acceptabilité de 10 % est arbitraire et il doit être ajusté selon le profil d'innocuité de chaque médicament. Par exemple, le métronidazole se caractérise par un passage important dans le lait maternel, mais il est globalement considéré comme compatible avec l'allaitement parce qu'il est bien toléré (voir chapitre 29 « Anti-infectieux durant l'allaitement »). À l'inverse, le profil de tolérance de l'azathioprine suscite l'inquiétude, même si elle passe faiblement dans le lait maternel (voir chapitre 20 « Maladies inflammatoires de l'intestin »)[6].

Il est important de savoir à quel moment de l'allaitement les mesures des concentrations lactées relevées dans la littérature médicale ont été effectuées. En effet, les concentrations mesurées dans le colostrum sont affectées par les caractéristiques de la glande mammaire (larges espaces entre les cellules alvéolaires) et les changements pharmacocinétiques liés à la grossesse (voir chapitre 3 « Impacts des changements physiologiques sur la pharmacocinétique ») et peuvent différer des concentrations qu'on retrouve dans le lait mature[2,6].

Ratio lait/plasma

Le ratio lait/plasma correspond à la concentration du médicament dans le lait divisée par la concentration du médicament dans le plasma de la mère[6]. Un ratio faible (< 1) est un bon indicateur d'un transfert minimal dans le lait[6]. Toutefois, même si le ratio est élevé (> 1 à 5), les quantités transférées dans le lait demeurent

minimes si la concentration dans le sang de la mère est faible[6]. Ainsi, un ratio élevé donne souvent la fausse impression que des quantités importantes de médicament passent dans le lait[6]. Si le ratio lait/plasma permet de confirmer le passage du médicament dans le compartiment lacté, il ne permet cependant pas d'évaluer son innocuité[2].

Le calcul du ratio lait/plasma avec des données ponctuelles présume que la relation entre les deux concentrations demeure constante, ce qui n'est pas le cas[2,9,10]. En effet, une variation dans le temps de l'ordre de deux à trois fois a été rapportée pour certains médicaments[10]. Le meilleur moyen de déterminer la valeur du ratio lait/plasma est sans doute le rapport des aires sous la courbe[9,10].

Pour toutes les limites identifiées ici, le ratio lait/plasma est très peu utile cliniquement. Il est recommandé de faire preuve de prudence dans l'interprétation de ce paramètre.

Systèmes de classification

Depuis 1983, le comité des médicaments de l'American Academy of Pediatrics (AAP) publie périodiquement des tableaux faisant état de sa position sur l'usage des médicaments pendant l'allaitement. La dernière version, datant de 2001, est un outil facilement accessible par les professionnels de la santé[13]. Une nouvelle édition de cette liste devrait bientôt paraître[2]. D'autres sociétés savantes et auteurs attribuent à chaque médicament des niveaux de sécurité par rapport à leur usage en période d'allaitement[2,6]. Les auteurs des différents systèmes de classification mettent les professionnels de la santé en garde contre l'usage trop facile et systématique de ces seules cotes de sécurité. Les décisions thérapeutiques doivent en effet aussi tenir compte d'autres facteurs individuels propres à l'enfant ou à la mère.

Corrélation entre les données d'innocuité pour la grossesse et l'allaitement

Le fœtus reçoit une plus grande quantité de médicament par la circulation sanguine que le nourrisson, qui ne reçoit que la quantité qui se trouve dans le lait maternel[2]. Néanmoins, la prudence est de mise lorsqu'on extrapole des données d'innocuité d'un contexte à l'autre, car le fœtus et le nourrisson n'en sont pas au même stade de développement. Ainsi, certains médicaments considérés comme sécuritaires pendant la grossesse peuvent être problématiques pendant l'allaitement, et vice versa[2].

Données animales

Les données rapportant le passage des médicaments dans le lait d'autres mammifères que l'humain ne sont pas utiles dans la pratique. En effet, le lait humain est spécifique à son espèce, tant au niveau de la qualité que de la teneur de ses différentes composantes[2,4]. Les différences inter-espèces empêchent toute généralisation[11].

Deuxième question : dispose-t-on d'une expérience clinique favorable de l'utilisation du médicament en allaitement ou en pédiatrie ?

Selon les principes énoncés précédemment, les professionnels de la santé devraient avoir certaines réserves à utiliser des médicaments diffusant dans le lait maternel à plus de 10 % de la DMAP ou de la dose pédiatrique. Cependant, certains médicaments suscitent peu de craintes en raison de leur bonne tolérance en pédiatrie ou de leur usage relativement fréquent en période d'allaitement. C'est notamment le cas du fluconazole, pour lequel le nourrisson peut recevoir jusqu'à 21 % de la dose pédiatrique la plus faible[6,12]. Le fluconazole est fréquemment utilisé pour traiter la candidose mammaire réfractaire chez la femme qui allaite (voir chapitre 50 « Difficultés liées à l'allaitement maternel »), et il est bien toléré par les enfants (y compris par les nouveau-nés prématurés).

Troisième question : que suggèrent les caractéristiques pharmacocinétiques et physicochimiques du médicament ?

En l'absence de données cliniques permettant d'évaluer le niveau d'exposition du nourrisson, les caractéristiques pharmacocinétiques et physicochimiques d'une molécule peuvent être utilisées pour avoir une idée de la facilité avec laquelle elle passe dans le lait maternel. La figure 1 schématise l'influence des critères physicochimiques des médicaments sur leur passage dans le lait maternel et leur absorption par l'enfant allaité. Ces données ne peuvent cependant, en aucun cas, remplacer les études cliniques qui ont quantifié l'importance de ce passage.

Biodisponibilité

La biodisponibilité d'un médicament conditionne sa concentration dans la circulation sanguine maternelle, et donc la quantité de médicament retrouvée dans le lait et à laquelle l'enfant est exposé. Chez la mère, la voie d'administration influence la biodisponibilité du médicament. Les taux retrouvés dans le lait sont d'autant plus bas que l'absorption du médicament chez la mère est faible. Il est donc préférable, dans la mesure du possible, d'avoir recours à des formes locales ou topiques plutôt qu'à des formes systémiques. Il est conseillé par ailleurs de privilégier les médicaments oraux dont la biodisponibilité est faible.

Chez l'enfant, la biodisponibilité orale du médicament influence son taux circulant et le potentiel d'effets indésirables qui pourrait en découler. Vu le manque de données pédiatriques, on estime souvent que la biodisponibilité orale d'un médicament chez l'enfant allaité est la même que celle d'un adulte. Si les médicaments peu absorbés entraînent moins d'effets indésirables systémiques, ils peuvent néanmoins provoquer des troubles gastro-intestinaux chez l'enfant[6]. C'est d'ailleurs ce qui est craint avec la plupart des antibiotiques, même si, en pratique, ces effets sont incommodants mais peu sévères[6,12].

LIAISON AUX PROTÉINES PLASMATIQUES

Seule la fraction non liée aux protéines plasmatiques peut diffuser du sang de la mère dans le lait maternel[2,5,6,9]. Ainsi, plus une molécule est fortement liée aux protéines plasmatiques (au-delà de 95 %), moins il est probable qu'elle diffuse en quantité importante dans le lait. La liaison aux protéines plasmatiques est le déterminant le plus important du passage d'un médicament dans le lait[6]. Ainsi, l'ibuprofène et la warfarine, qui se lient à 99 % aux protéines plasmatiques, se retrouvent en très faible quantité dans le lait maternel[6,12]. En revanche, le lithium, dont la liaison aux protéines plasmatiques est presque nulle, passe très facilement dans le lait maternel[6,12].

Le lait maternel contient peu de protéines par rapport au sang. La présence de protéines dans le lait maternel n'est donc pas un facteur qui favorise la rétention des médicaments dans le lait[2,5,9].

DEMI-VIE D'ÉLIMINATION

La vitesse d'élimination est un critère très important dans l'évaluation de l'exposition de l'enfant allaité à une molécule prise par la mère. En général, il est préférable de recourir à des médicaments dont la demi-vie est courte[5,6]. Selon les principes généraux de la pharmacocinétique, on estime qu'une molécule est éliminée du plasma maternel à 97 % de sa concentration maximale après cinq demi-vies d'élimination. Pour quelques médicaments ayant une demi-vie d'élimination très courte (moins de 3 heures), on peut, selon la fréquence des boires, conseiller à la mère de prendre sa médication immédiatement après la tétée. La majorité du médicament sera alors éliminée de l'organisme maternel avant la prochaine mise au sein[6]. Ainsi, même si les études montrent un faible passage de l'ibuprofène et du naproxène dans le lait, on a tendance à préférer l'ibuprofène en raison de sa demi-vie d'élimination plus courte (1,8 à 2,5 heures contre 12 à 15 heures pour le naproxène)[6,12]. Il est cependant impossible d'établir un horaire stratégique visant à minimiser l'exposition du nourrisson lorsqu'on utilise un médicament de courte demi-vie sous une forme à libération prolongée, car la libération du médicament dépend alors de sa formulation.

Les médicaments de longue demi-vie comportent un risque d'accumulation et d'effets indésirables chez l'enfant[5]. Dans ce contexte, il est également pertinent de s'interroger sur l'activité des métabolites qui peuvent être responsables de la manifestation d'effets indésirables. La norfluoxétine, un métabolite actif de la fluoxétine, possède une très longue demi-vie (environ 360 heures) et a été retrouvée en quantité faible à modérée dans le plasma d'enfants allaités[6,12,14]. Ce métabolite pourrait être impliqué dans la manifestation d'effets indésirables (irritabilité, difficultés d'alimentation, troubles du sommeil) chez certains bébés allaités dont les mères sont traitées avec la fluoxétine (voir chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux »)[14].

Masse moléculaire

Plus la masse moléculaire d'un médicament est faible, plus il a tendance à diffuser librement dans le lait maternel. La plupart des médicaments ont une masse moléculaire inférieure à 600 daltons et peuvent diffuser facilement dans le compartiment lacté[9]. En revanche, dès que la masse moléculaire dépasse 600 daltons, le transfert dans le lait est freiné. C'est notamment le cas des héparines (masse moléculaire variant entre 12 000 et 15 000 daltons) qui peuvent être utilisées sans crainte chez la mère allaitante (voir chapitre 25 « Anticoagulation »)[6].

Liposolubilité

Les molécules à caractère lipophile ont tendance à diffuser plus facilement et plus rapidement au travers des membranes des alvéoles mammaires[2,5,6,9]. Les médicaments passant facilement la barrière hématoencéphalique, tels que les antidépresseurs ou les benzodiazépines, passent assez facilement dans le lait maternel[6]. Dans la pratique, la quantité retrouvée dans le lait maternel demeure généralement faible, sauf pour quelques cas particuliers comme la fluoxétine (voir chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux »).

Les médicaments liposolubles ont une grande capacité de concentration dans la fraction lipidique du lait. La concentration en lipides du lait augmente au cours de la tétée. Ainsi, certains auteurs considèrent que la concentration d'un médicament liposoluble dans le lait pourrait doubler entre le début et la fin du boire[14]. Il est intéressant de savoir si les prélèvements ont été effectués en début, milieu ou fin de tétée pour interpréter la mesure d'un médicament dans le lait maternel.

Caractéristiques acido-basiques

Seules les molécules non ionisées peuvent diffuser librement selon un gradient de concentration du compartiment sanguin maternel vers le compartiment lacté[9]. L'état d'ionisation d'une molécule est fonction de son caractère acido-basique, qui est défini par son pKa et par le pH du milieu où elle se trouve. Puisque le lait est légèrement plus acide (pH moyen de 7,0) que le plasma (pH moyen de 7,4), les bases faibles non ionisées diffusent du plasma maternel vers le lait, où elles ont tendance à s'ioniser et à être séquestrées sans rediffusion possible vers le plasma maternel[2,5,6,9]. Ce phénomène fait craindre une concentration des bases faibles dans le lait. Le milieu relativement alcalin du plasma favorise au contraire l'ionisation des acides faibles qui diffusent donc en moindre quantité dans le lait[2,9]. Leur état majoritairement non ionisé dans le compartiment lacté leur permet aussi de rediffuser vers le plasma maternel.

Quatrième question : quel potentiel d'effets indésirables peut-on craindre chez l'enfant exposé au médicament par le lait maternel ?

En règle générale, les notifications de cas ponctuels dont on dispose ne permettent pas d'associer avec certitude le médicament pris par la mère aux manifestations observées chez l'enfant. Une revue détaillée de la littérature médicale illustre bien cette réalité. Dans cette revue, le lien de causalité entre l'exposition médicamenteuse et l'effet toxique manifesté par l'enfant n'a pu être démontré avec certitude dans aucun des 100 cas d'effets indésirables rapportés chez des nourrissons dont la mère prenait au moins un médicament[15]. L'association a été définie comme « probable » dans 47 % des cas et comme « possible » dans 53 % des cas[15]. Les notifications de cas ponctuels ne doivent donc pas inciter les professionnels de la santé à décourager systématiquement l'allaitement. Il faut plutôt les considérer comme des mises en garde permettant d'orienter la vigilance du professionnel de santé sur la survenue possible d'un type d'effet indésirable particulier. En connaissant le potentiel d'effets indésirables associés aux médicaments, il est possible de sélectionner le traitement le mieux toléré pour la mère et l'enfant.

La plupart des effets indésirables imputables à l'exposition à un médicament par le lait maternel sont peu spécifiques : somnolence, irritabilité, troubles digestifs ou encore diminution de la prise alimentaire avec retentissement sur la courbe de poids.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été évalués dans une étude de cohorte prospective réalisée auprès de 838 enfants âgés pour la plupart de moins de 4 mois et exposés à différentes classes médicamenteuses par l'allaitement[16]. Les quatre classes de médicaments les plus fréquemment pris par les mères étaient des analgésiques ou des narcotiques (23 %), des antibiotiques (20 %), des antihistaminiques (10 %) et des sédatifs (5 %). Seulement 11 % des enfants ont manifesté des effets indésirables et ces effets étaient tous transitoires et de sévérité mineure (tableau III). Aucun n'a nécessité de consultation médicale ou d'arrêt momentané de l'allaitement.

Tableau III
Effets indésirables les plus fréquemment observés chez l'enfant exposé à des médicaments par l'allaitement[16]

Classe thérapeutique	Système cible	Fréquence des effets indésirables
Analgésiques ou narcotiques	Système nerveux central	11 % (principalement somnolence)
Antibiotiques	Système gastro-intestinal	19 % (principalement diarrhée)
Antihistaminiques	Système nerveux central	9 % (principalement irritabilité)
Sédatifs, antidépresseurs ou antiépileptiques	Système nerveux central	7 % (principalement somnolence)

Les effets à long terme d'un traitement chronique pris par la mère sur le développement de l'enfant allaité sont mal connus. Les études cliniques sont peu nombreuses et les cohortes étudiées sont trop petites pour pouvoir tirer des conclusions. Il est à noter que la diversification assez rapide de l'alimentation (dès 6 mois selon Santé Canada) contribue à limiter l'exposition prolongée de l'enfant aux médicaments pris par la mère[1]. Les maigres données disponibles dans la littérature médicale s'intéressent principalement aux antidépresseurs et à leurs effets potentiels sur le développement neurologique et comportemental des enfants exposés. L'ensemble des données suggère un développement comparable à celui des enfants non exposés pendant l'allaitement (voir chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux »).

Cinquième question : quels sont les facteurs liés à l'enfant qui influencent son exposition au médicament par le lait maternel ?

L'âge de l'enfant, son état de santé et le type d'allaitement sont autant de facteurs à considérer pour évaluer les risques posés par l'exposition à un médicament par l'allaitement. Ces éléments influencent en effet la fréquence et la durée des tétées, et donc la quantité absolue de médicament ingérée par l'enfant. Ainsi, plus l'enfant allaité est âgé, moins le lait maternel occupe de place dans son alimentation. À l'inverse, le nourrisson allaité de manière exclusive reçoit une dose plus forte de médicament, sauf en période postnatale immédiate, où il consomme un volume relativement faible de lait.

À la naissance, le nouveau-né présente diverses immaturités fonctionnelles physiologiques. Puisque ces immaturités se répercutent à différents niveaux sur la pharmacocinétique des médicaments, toute démarche ayant pour objectif l'évaluation de l'innocuité d'un médicament durant l'allaitement devrait tenir compte de l'âge gestationnel et postnatal du nourrisson. Les particularités liées à l'immaturité physiologique des nouveau-nés et leurs implications sur la cinétique du médicament apporté par le lait maternel sont résumées dans le tableau IV.

Tableau IV
Particularités pharmacocinétiques néonatales[2,9,17]

Phase	Particularités néonatales	Impact clinique
Absorption	• pH gastrique relativement élevé, améliorant la biodisponibilité orale de certains médicaments instables en milieu acide. • Présence réduite des sels biliaires dans l'intestin, limitant la biodisponibilité orale de certains médicaments liposolubles. • Immaturité de la vidange gastrique, de la motilité intestinale et de la perfusion splanchnique, entraînant globalement un ralentissement de l'absorption des médicaments (retard dans l'atteinte de la concentration sanguine maximale).	Absorption orale peu prévisible.

DISTRIBUTION	• Teneur corporelle en eau plus importante, augmentant le volume de distribution des médicaments hydrosolubles. • Niveau réduit de protéines plasmatiques, présence d'albumine fœtale d'affinité moindre pour les acides faibles et quantité plus importante de substances endogènes (bilirubine non conjuguée et acides gras libres) pouvant déplacer les médicaments des sites de liaison de l'albumine, résultant globalement en une augmentation de la fraction libre des médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques. • Perméabilité accrue de la barrière hématoencéphalique, favorisant le passage des molécules dans le système nerveux central.	Vulnérabilité accrue aux effets thérapeutiques ou toxiques.
MÉTABOLISME	• Maturation retardée de la majorité des enzymes de phase I et II, augmentant le risque d'accumulation des médicaments requérant une biotransformation pour leur élimination.	En cas d'exposition prolongée, potentiel augmenté d'effets thérapeutiques ou toxiques.
ÉLIMINATION	• Immaturité des fonctions glomérulaire et tubulaire, augmentant le risque d'accumulation des médicaments éliminés par voie rénale.	En cas d'exposition prolongée, potentiel augmenté d'effets thérapeutiques ou toxiques.

Vu la diversité des particularités physiologiques de l'enfant, il apparaît difficile de prévoir le devenir d'un médicament apporté par le lait maternel. Il est donc important que la mère allaitante qui reçoit un médicament soit informée des effets indésirables qu'elle pourrait observer chez son enfant, surtout s'il s'agit d'un prématuré ou d'un enfant âgé de moins de 2 mois.

En pratique, les médicaments transférés dans le lait s'y retrouvent généralement en quantité insuffisante pour qu'on puisse réellement craindre une accumulation entraînant des manifestations d'effets toxiques chez l'enfant. Dans certains cas, le nouveau-né a été exposé au médicament *in utero* et devra éliminer le médicament par lui-même après sa naissance, même s'il continue d'y être exposé par le lait maternel[2,9]. L'exposition anténatale à certains médicaments, comme le phénobarbital, est associée à une augmentation du métabolisme du nouveau-né[2].

Sixième question : les facteurs maternels génèrent-ils des craintes vis-à-vis de l'allaitement ?

Vu l'absence d'étude clinique sur leurs effets à long terme, il est déconseillé, dans la mesure du possible, d'instaurer certains traitements chroniques durant l'allaitement (par ex., statines en cas de troubles lipidiques modérés). Cependant, il est important d'envisager les risques liés au non-traitement de la mère, et notamment l'exacerbation potentielle d'une condition préexistante (par ex., troubles psychiatriques). Il faut aussi relativiser l'exposition de l'enfant allaité lorsque la pathologie de la mère a justifié l'instauration ou la poursuite d'un médicament pendant sa grossesse. Souvent, l'exposition du fœtus *in utero* est quantitativement plus importante que l'exposition au même médicament en période d'allaitement[2]. Ceci constitue souvent un argument rassurant pour les mères atteintes de pathologies chroniques (par ex., troubles psychiatriques, maladies inflammatoires intestinales, etc.).

On hésite aussi à administrer des doses très élevées aux mères qui allaitent un nouveau-né ou un bébé prématuré. Par exemple, l'AAP recommande une interruption de l'allaitement pour une période allant de 12 à 24 heures lorsque la mère se voit prescrire une dose unique de 2 g de métronidazole par voie orale[13], mais cette recommandation ne fait pas l'unanimité des experts. Le recours à une posologie sur plusieurs jours ne requiert toutefois aucune précaution vis-à-vis de l'allaitement[6,12]. De façon générale, l'utilisation de la dose minimale efficace est recommandée afin de limiter l'exposition du nourrisson sans toutefois compromettre l'efficacité du traitement pour la mère.

Plus que le traitement médicamenteux lui-même, l'état pathologique de la mère peut susciter certaines réticences par rapport à l'allaitement. Dans les pays industrialisés, une mère séropositive pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ne devrait pas allaiter[2,5].

Dans d'autres situations, l'allaitement maternel est permis dans la mesure où certaines précautions sont respectées. En cas de pathologie infectieuse complexe, un médecin spécialisé en pédiatrie et en maladies infectieuses devrait être consulté. Par exemple, une mère atteinte de tuberculose active peut allaiter après deux semaines de traitement efficace et selon les résultats des cultures d'expectorations. Si la présence d'une tuberculose active non traitée justifie une séparation temporaire de la mère et l'enfant, le lait exprimé pendant cette période (manuellement ou à l'aide d'un appareil) peut cependant être utilisé (voir chapitre 39 « Tuberculose »). Pour la varicelle, les précautions à prendre varient selon le moment auquel l'infection se déclare. L'allaitement n'est pas contre-indiqué chez les femmes atteintes d'herpès, à moins qu'elles aient des lésions au niveau des seins (voir chapitre 32 « Infections transmissibles sexuellement et par le sang »). Dans le cas de l'hépatite B, l'administration d'immunoglobulines spécifiques et l'initiation précoce du schéma vaccinal de l'enfant sont recommandées (voir chapitre 22 « Pathologies hépatiques »). Enfin, l'allaitement n'est pas contre-indiqué chez les femmes qui souffrent d'une banale infection virale respiratoire ou gastro-intestinale, à condition de respecter les mesures d'hygiène de base (éternuement dans le pli du coude, lavage des mains, etc.)[2,5].

Septième question : la mère reçoit-elle des médicaments susceptibles d'affecter sa production de lait ?

Les données concernant les médicaments ou les substances susceptibles d'affecter la production lactée sont présentées dans le chapitre 50 « Difficultés liées à l'allaitement maternel ».

Médicaments problématiques durant l'allaitement

La majorité des médicaments pris par la mère se retrouvent dans le lait maternel, mais les quantités transférées dépassent rarement 1 % de la dose ingérée[2,5,6]. Les médicaments problématiques sont donc peu nombreux et il existe généralement d'autres options thérapeutiques[5,9]. Le tableau V présente une liste non exhaustive de médicaments déconseillés pendant l'allaitement ou nécessitant un suivi de l'état de santé de l'enfant.

Tableau V
Médicaments ou classes thérapeutiques déconseillés pendant l'allaitement ou nécessitant une surveillance particulière de l'enfant

Médicament ou classe thérapeutique	Données et recommandations
AMIODARONE	Exposition peu prévisible pouvant être importante (niveaux sériques chez les nourrissons allant de non détectable à 50 % des concentrations maternelles simultanées) ; longue demi-vie d'élimination (atteignant 100 jours) ; potentiel de toxicité thyroïdienne et cardiaque (1 cas possible d'hypothyroïdie transitoire chez un nourrisson)[6,12]. Monitoring thyroïdien et cardiaque recommandé pour le nourrisson.
ANTINÉOPLASIQUES	Peu de données disponibles sur leur utilisation pendant l'allaitement ; craintes liées au potentiel d'effets défavorables sur les tissus en développement et les lignées sanguines du nourrisson[14].
BÊTABLOQUANTS (voir chapitre 11 « Hypertension artérielle »)	Passage dans le lait maternel fortement déterminé par la liaison aux protéines plasmatiques ; agents peu liés (acébutolol et aténolol) transférés de façon plus importante (jusqu'à 13 et 29 % de la DMAP, respectivement) comparativement aux autres agents de la classe[6,12]. Accumulation chez le bébé déterminée par la fraction du médicament éliminée par voie rénale ; effets indésirables (bradycardie, hypotension, tachypnée transitoire, cyanose, léthargie, hypothermie) rapportés pour l'acébutolol et l'aténolol, qui sont principalement excrétés dans l'urine[6,12]. Aucune donnée sur le passage dans le lait du bisoprolol, qui est lui aussi peu lié aux protéines plasmatiques et éliminé par voie rénale[6,12]. Données plus favorables disponibles pour le labétalol, le métoprolol et le propranolol[6,12].
DROGUES ILLICITES (voir chapitre 10 « Toxicomanie »)	Risques pour le nourrisson ainsi que pour la santé physique et émotionnelle de la mère[2].
IODE 131	Longue demi-vie d'élimination de l'agent radioactif (8 jours), transport actif dans le lait maternel et accumulation dans la thyroïde de la mère et de l'enfant ; selon la dose utilisée, des experts recommandent d'interrompre l'allaitement pour une période allant de 1 à 3 mois ou de mettre fin à l'allaitement[2,6,12]. Si possible, attendre que la mère n'allaite plus pour effectuer un test électif à visée diagnostique ou favoriser d'autres agents[12].

Lamotrigine (voir chapitre 41 « Épilepsie »)	Passage modéré à élevé dans le lait maternel (concentrations plasmatiques chez l'enfant allaité équivalant à environ 10 à 50 % des concentrations maternelles simultanées) ; expérience clinique favorable (sur plus d'une centaine de bébés allaités, peu d'effets indésirables ont été rapportés)[12]. Suivi recommandé des effets indésirables potentiels (sédation, rash, difficultés alimentaires).
Lithium (voir chapitre 46 « Maladie bipolaire et troubles psychotiques »)	Exposition peu prévisible pouvant être importante (lithémies chez l'enfant variant de 11 à 56 % des valeurs maternelles simultanées) ; potentiel de toxicité pour le nourrisson (3 cas d'effets indésirables rapportés, dont cyanose, léthargie, anomalie à l'ECG et perturbation de la fonction thyroïdienne)[6,12]. Monitoring de la lithémie, des fonctions rénale et thyroïdienne, de l'état d'hydratation et des symptômes de toxicité recommandés pour le nourrisson.
Tétracyclines (voir chapitre 29 « Anti-infectieux durant l'allaitement »)	Aucun effet indésirable lié à l'allaitement maternel rapporté à ce jour ; crainte théorique d'une altération des dents et de la croissance osseuse en cas d'utilisation prolongée (> 3 semaines)[6,12].

Sources d'information complémentaires à cet ouvrage

Le tableau VI présente des sources de données complémentaires pour l'évaluation du risque associé à l'utilisation de médicaments durant l'allaitement.

Tableau VI
Quelques sources de données pour l'évaluation du risque

Sites Internet (plusieurs de ces sites renvoient aussi à d'autres sites Internet d'intérêt) :
- LactMed : http://toxnet.nlm.nih.gov/lactmed/
- Centre IMAGe (Info-médicaments en allaitement et grossesse) : http://image.chu-sainte-justine.org
- Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) : www.lecrat.org
- Motherisk : www.motherisk.org
- Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) : www.otispregnancy.org

Base de données (abonnement nécessaire) :
- Reprotox : www.reprotox.org

Ouvrages de référence :
- Briggs GG, Friedman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk*. 9th ed. Philadelphia : Williams & Wilkins ; 2011. Mises à jour trimestrielles pour les abonnés des Briggs Updates.
- Hale TW. *Medications and mothers' milk*. 15th ed. Amarillo : Hale Publishing ; 2012.
- Schaefer C, Peters BWJ, Miller RK. *Drugs During Pregnancy and Lactation, Treatment options and risk assessment*. 2nd ed. Amsterdam ; Boston : Elsevier Academic Press ; 2007.

Centre d'information offrant un service téléphonique pour les professionnels de la santé du Québec :
- Centre IMAGe (Info-médicaments en allaitement et grossesse) : 514-345-2333
  - Informations sur l'utilisation des médicaments durant la grossesse et l'allaitement
  - Réservé aux professionnels de la santé

Rôle du professionnel de la santé en période d'allaitement

Face à la fréquence des prescriptions de médicaments pendant l'allaitement, il est primordial que les différents professionnels de la santé soient en mesure de fournir à leurs patientes une information de qualité et actualisée sur le sujet. L'interruption de l'allaitement, même temporaire, n'est pas une mesure anodine, car elle risque de compromettre définitivement l'allaitement, privant ainsi l'enfant du meilleur aliment qui soit.

Références

1. Société canadienne de pédiatrie, Les diététistes du Canada, Santé Canada. *La nutrition du nourrisson né à terme et en santé - Énoncé du groupe de travail mixte suivant : Société canadienne de pédiatrie, Les diététistes du Canada et Santé Canada, 2005.* www.hc-sc.gc.ca/fn-an/pubs/infant-nourrisson/nut_infant_nourrisson_term-fra.php#vit-1 [consulté le 8 avril 2012]
2. Lawrence RA, Lawrence RM. *Breastfeeding: A Guide for the medical profession.* 7th ed. Maryland Heights : Elsevier Mosby ; 2011.
3. Ministère de la Santé et des Services sociaux. *L'allaitement maternel au Québec : lignes directrices, 2001.* http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2001/01-815-01.pdf [consulté le 8 avril 2012]
4. Beaudry M, Chiasson S, Lauzière J. *Biologie de l'allaitement : Le sein, le lait, le geste.* Québec : Presses de l'Université du Québec ; 2006.
5. Riordan J, Auerbach KG. *Breastfeeding and Human Lactation.* 2nd ed. Toronto : Jones and Bartlett Publishers, Inc ; 1999.
6. Hale TW. *Medications and Mothers' Milk.* 15th ed. Amarillo : Hale Publishing ; 2012.
7. Société canadienne de pédiatrie. « Les suppléments de vitamine D : Recommandations pour les mères et leur nourrisson au Canada ». *Paediatr Child Health* 2007 ; 12 : 591-8.
8. Les diététistes du Canada. *Vitamin D: What you need to know, 2010.* www.dietitians.ca/Nutrition-Resources-A-Z/Factsheets/Vitamins/Vitamin-D--What-you-need-to-know.aspx [consulté le 8 avril 2012]
9. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. « Évaluation thérapeutique : Médicaments et allaitement ». *Dossier du CNHIM* 1996 ; 17 : 5-206. www.cnhim.org/Dossier%20du%20CNHIM%20-%20PDF/dossiers/DOSSIER%201996%20n%C2%B05-6.pdf [consulté le 8 avril 2012]
10. Begg EJ, Duffull SB, Hackett LP, Ilett KF. « Studying drugs in human milk: time to unify the approach ». *J Hum Lact* 2002 ; 18 : 323-32.
11. Bennett PN. *Drugs and Human Lactation.* 2nd ed. Amsterdam : Elsevier Science BV ; 1996.
12. Anderson PO, Sauberan J. *LactMed (Drugs and Lactation Database)* http://toxnet.nlm.nih.gov/lactmed [consulté le 8 avril 2012]
13. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. « Transfer of drugs and other chemicals into human milk ». *Pediatrics* 2001 ; 108 : 776-89.
14. Ilett KF, Kristensen JH. « Drug use and breastfeeding ». *Expert Opin Drug Saf* 2005 ; 4 : 745-68.
15. Anderson PO, Pochop SL, Manoguerra AS. « Adverse drug reactions in breastfed infants: less than imagined ». *Clin Pediatr* (Phila) 2003 ; 42 : 325-40.
16. Ito S, Blajchman A, Stephenson M, Eliopoulos C, Koren G. « Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication ». *Am J Obstet Gynecol* 1993 ; 168 : 1 393-9.
17. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. « Developmental Pharmacology - Drug disposition, action, and therapy in infants and children ». *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1 157-67.

Chapitre 5

Communication du risque et conseils sur l'utilisation des médicaments

Caroline Morin

Introduction

La communication du risque et des bienfaits liés à l'utilisation d'un médicament durant la grossesse peut constituer un véritable défi pour un professionnel de la santé, notamment parce que :

- Les données peuvent être limitées ou contradictoires ;
- La prise d'un médicament durant la grossesse est source d'anxiété pour plusieurs femmes ainsi que pour leurs professionnels de la santé ;
- Plusieurs éléments influencent la perception du risque associé à la prise de médicaments durant la grossesse. Le plus souvent, on surestime le risque d'anomalie associé à la prise de médicaments et on sous-estime le risque associé à l'absence de traitement d'une maladie ;
- Une part importante de la population éprouve des difficultés à interpréter correctement les chiffres et les probabilités.

La communication a pour but de transmettre des données précises pour aider la patiente à prendre une décision éclairée pour sa santé et celle de son bébé. Ces données doivent inclure des informations concernant les risques de base d'anomalies dans la population générale, les risques et les bienfaits associés à la médication ainsi que ceux associés à l'absence de traitement de la maladie. Si les données sur la probabilité du risque sont de première importance pour le professionnel de la santé, pour la patiente, elles s'inscrivent dans un processus plus global qui intègre d'autres éléments contextuels.

Dans ce chapitre, nous dresserons d'abord un portrait du profil d'utilisation des médicaments durant la grossesse et l'allaitement, ainsi que les sources d'information les plus souvent consultées par les femmes enceintes pour se renseigner sur l'innocuité de leurs traitements. Nous aborderons ensuite les divers éléments qui peuvent affecter la communication et la perception du risque et nous terminerons en suggérant une approche à adopter lors d'une consultation pour un traitement durant la grossesse ou l'allaitement. Au-delà de la cueillette de données, de la recherche et de l'analyse de l'information, les éléments permettant une communication efficace sont d'une importance cruciale, puisqu'ils influencent directement la décision de traiter ou non une pathologie ou de poursuivre ou non une grossesse.

Profil d'utilisation des médicaments

Grossesse

De multiples études sur la fréquence d'utilisation et le type de médicaments utilisés durant la grossesse ont été publiées. Elles proviennent de différents pays et utilisent des méthodologies et des sources de données variées. Si on se limite aux données nord-américaines, on constate qu'entre 55 et 95 % des femmes prennent au moins un médicament durant leur grossesse (vitamines et minéraux exclus)[1-5]. Jusqu'à deux tiers des femmes prennent au moins un médicament vendu sans ordonnance durant leur grossesse (vitamines et minéraux exclus)[1,3]. Chez les femmes qui prennent des médicaments, le nombre moyen de médicaments pris durant la grossesse varie entre deux et quatre[1,3-5].

Selon une étude récente, la proportion de femmes prenant quatre médicaments ou plus durant la grossesse est passée de 23 à 50 % au cours des 30 dernières années (de 10 à 28 % si on considère seulement le premier trimestre)[5].

Les médicaments les plus fréquemment utilisés durant la grossesse sont : les vitamines et les minéraux, les analgésiques (par ex., acétaminophène, ibuprofène), les antibiotiques (par ex., amoxicilline, azithromycine, nitrofurantoïne), les antiacides, les antiémétiques, les laxatifs, les inhalateurs pour l'asthme (par ex., salbutamol, fluticasone, salmétérol), la progestérone, la lévothyroxine, les antidépresseurs, les médicaments contre le rhume et la grippe, les médicaments contre les allergies (par ex., cétirizine, loratadine) et les préparations topiques (antifongiques, antibiotiques et corticostéroïdes)[1-6].

Dans un sondage réalisé auprès de femmes sélectionnées à partir d'un registre des grossesses au Québec, 9 % des répondantes ont affirmé avoir utilisé des produits de santé naturels (PSN) durant leur grossesse (entre 1998 et 2003)[7]. Dans ce registre, l'utilisation globale des PSN diminuait durant la grossesse (15 % d'utilisatrices avant la grossesse), mais demeurait similaire d'un trimestre à l'autre. Dix-huit pour cent des utilisatrices prenaient trois PSN ou plus. Plus de 10 % des utilisatrices faisaient usage des PSN suivants : camomille, thé vert, menthe et lin.

Entre 5 et 10 % des utilisatrices faisaient usage des PSN suivants : aloès, ail, ginseng, luzerne, gingembre, réglisse, séné, persil et ergot de seigle.

Les données provenant de deux études américaines rapportent quant à elles 6 à 9 % d'utilisatrices de PSN durant la grossesse, les plus fréquemment utilisés étant le gingembre, l'éphédrine (cessée une fois la grossesse connue), la camomille, l'échinacée, les huiles de poisson et la canneberge[8,9].

Allaitement

Peu d'études se sont intéressées à l'utilisation de médicaments chez les femmes qui allaitent. La plus importante étude à ce sujet a été menée aux Pays-Bas[10]. Elle évaluait la prise de médicaments dans les six mois post-partum. Environ 66 % des femmes qui ont allaité ont pris au moins un médicament pendant cette période, contre 80 % de celles qui n'ont jamais allaité. Les médicaments les plus utilisés par les femmes qui allaitaient étaient, en ordre décroissant de fréquence d'utilisation, les vitamines, les analgésiques oraux, les suppléments de fer, les anti-infectieux, les produits homéopathiques, les contraceptifs oraux, les analgésiques topiques, les médicaments contre la toux, le rhume et la grippe et les laxatifs. L'utilisation de vitamines et de produits homéopathiques était plus fréquente chez les femmes qui allaitaient, alors que l'utilisation de contraceptifs oraux, de suppléments de fer, de médicaments pour les malaises gastriques, d'antidépresseurs, de sédatifs/hypnotiques ainsi que de médicaments contre l'hémorragie du post-partum était moins fréquente. Environ 12 % des femmes qui n'allaitaient pas ont dit avoir opté pour ce choix en raison de la prise d'un médicament. Neuf pour cent des femmes ont cessé l'allaitement ou la prise d'un médicament en raison de craintes liées à l'innocuité de l'agent pour le nourrisson.

Dans une étude américaine menée auprès de 45 femmes ayant allaité leur enfant, 96 % d'entre elles ont dit avoir pris un ou plusieurs médicaments pendant l'allaitement, le tiers étant des médicaments sur ordonnance et les deux tiers des médicaments en vente libre[11]. Le nombre moyen de médicaments par femme était de cinq (quatre en excluant les vitamines et les minéraux). Les médicaments les plus souvent utilisés, en ordre d'importance, étaient les multivitamines, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'acétaminophène, les progestatifs, les antimicrobiens, les décongestionnants, les antitussifs, les opiacés, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, le calcium et les laxatifs.

Sources d'information

Choix des sources d'information par les femmes enceintes

Dans une étude publiée en 2000, les sources d'information les plus souvent consultées par les femmes enceintes étaient, par ordre d'importance, les médecins

(surtout les omnipraticiens), les amis/membres de la famille, les livres, les magazines, les pharmaciens et le service de consultation téléphonique de leur hôpital[12]. Vingt-quatre pour cent des femmes interrogées avaient consulté plus de cinq sources. Le service de consultation téléphonique de l'hôpital était jugé le plus utile, suivi des professionnels de la santé, alors que les amis et les membres de la famille étaient considérés comme les sources les moins utiles. Les feuillets, les magazines, les livres et Internet étaient jugés très utiles (environ au même niveau que les professionnels de la santé)[12].

Dans cette étude, l'inquiétude liée aux torts possibles pour le bébé était citée comme la principale raison de l'arrêt d'un médicament durant la grossesse. L'amélioration du problème de santé de la patiente était également citée. Plus de la moitié (54 %) des décisions d'arrêter les médicaments sur ordonnance avaient été prises sans consulter de source d'information (incluant un professionnel de la santé)[12].

Une deuxième étude a été conduite en Norvège auprès de 1 793 femmes qui ont répondu à un questionnaire portant, entre autres, sur les sources les plus souvent utilisées par les femmes enceintes pour s'informer sur les effets d'expositions diverses[13]. Près de 80 % des femmes ont rapporté avoir eu besoin d'informations durant leur grossesse. Les sources les plus fréquemment consultées étaient les médecins, les feuillets d'information sur les médicaments et les pharmaciens. Les autres sources incluaient Internet, les sages-femmes, la famille et les amis. Vingt-cinq pour cent des femmes ont rapporté que les informations étaient souvent contradictoires d'une source à l'autre, 60 % ont indiqué que les informations étaient semblables d'une source à l'autre, et 15 % ont retrouvé exactement les mêmes informations.

Internet

Une étude plus récente conduite en Italie s'est intéressée spécifiquement à l'utilisation d'Internet par les patientes. Cinquante-sept pour cent des femmes enceintes ayant contacté leur centre d'information avaient auparavant consulté Internet pour tenter de trouver une réponse à leurs questions[14]. L'information trouvée sur Internet par ces femmes a été jugée adéquate par les chercheurs dans 60 % des cas, inquiétante alors qu'elle aurait dû être rassurante dans 18 % des cas et trop rassurante dans 4 % des cas. Les autres femmes n'ont pas trouvé d'informations pertinentes ou n'ont pas été en mesure de les interpréter. Presque toutes les femmes (81 %) n'ont rien lu au sujet des risques de base d'anomalies dans la population générale. Trente pour cent des femmes ont été inquiétées par l'information trouvée, ce qui s'est traduit par une surestimation du risque tératogène (risque estimé à 30 sur une échelle de 0 à 100 chez les femmes exposées à un agent non tératogène). Les auteurs ont conclu que les informations disponibles sur le Web, bien que parfois pertinentes, ne pouvaient en aucun cas remplacer une consultation avec un professionnel de la santé. On peut cependant envisager d'orienter les femmes vers des sites Web de qualité après une consultation professionnelle.

Médias

Plus de 70 % des 130 femmes ayant contacté Motherisk, un centre d'information en tératologie basé à Toronto, au cours de la pandémie à influenza A (H1N1) ont indiqué que les renseignements déroutants et alarmants émis par les médias étaient à l'origine de leur inquiétude et les avaient poussées à appeler le centre[15]. Plus de 60 % ont trouvé utile l'information fournie par leur professionnel de la santé ou par Motherisk et plus de 65 % ont trouvé confuse et inutile l'information fournie par les médias.

Communication du risque

L'un des principaux objectifs de la communication du risque est d'aider les femmes et les professionnels de la santé à comprendre et à utiliser l'information disponible sur la prise de médicaments durant la grossesse afin de prendre des décisions éclairées.

Une perception erronée du risque peut entraîner des conséquences importantes telles que[13,16-18] :

- Anxiété, détresse psychologique ;
- Atteinte à la santé de la mère (symptômes de retrait, réapparition de la maladie si un médicament nécessaire est cessé) ;
- Malformations (si exposition à un agent tératogène) ;
- Arrêt d'une grossesse autrement désirée ;
- Inobservance médicamenteuse ou dosage sous-optimal.

Il faut se rappeler que les individus n'agissent pas en fonction du risque qui leur est présenté, mais plutôt en fonction de leur perception du risque[19]. Or, plusieurs éléments autres que la valeur numérique du risque affectent la perception de ce dernier et, conséquemment, les actions qui sont entreprises en regard du traitement de la patiente ou de la poursuite de la grossesse, ainsi que les diverses émotions vécues par la patiente. Dans un premier temps, nous passerons en revue les études ayant tenté de mesurer la perception du risque tératogène. Nous verrons ensuite quelles variables peuvent affecter la perception du risque et de quelle façon nous pouvons adapter nos techniques de transmission de l'information et nos conseils pour minimiser les perceptions erronées et améliorer la compréhension.

Perception du risque tératogène

Plusieurs études ou sondages ont montré que la perception du risque associé à la prise de médicaments durant la grossesse est souvent exagérée chez les femmes enceintes et chez les professionnels de la santé.

Dans une première étude, publiée il y a plus de 20 ans, les patientes exposées à un produit non tératogène estimaient le risque de malformation majeure chez leur

enfant à 24 % avant d'obtenir les conseils appropriés d'un centre d'information spécialisé (Motherisk). Après avoir reçu les informations sur l'innocuité du médicament, le risque perçu diminuait à 14 %, mais demeurait bien supérieur au risque de base observé dans la population générale. Elles estimaient pourtant mieux le risque de base dans la population générale, soit autour de 6 %[20].

La même équipe a publié une deuxième étude une dizaine d'années plus tard avec des résultats semblables. Après avoir été informées de l'innocuité d'un médicament non tératogène, les femmes estimaient leur risque d'avoir un enfant ayant une malformation congénitale entre 3,2 et 3,4 sur une échelle de 1 à 5[21]. Les professionnels de la santé interrogés au sujet des risques associés à des médicaments non tératogènes estimaient quant à eux le risque d'anomalie congénitale entre 1,7 et 2,3. Ainsi, la surestimation du risque, bien que moins importante que celle observée chez les patientes, est aussi présente chez les professionnels de la santé et peut donner lieu à une interprétation erronée de l'information[21,22].

Les femmes enceintes et les mères d'enfants de moins de 5 ans interrogées dans le cadre d'un sondage en ligne réalisé en 2008 considéraient l'exposition aux agents suivants comme plus risquée que l'exposition à la thalidomide (en termes de pourcentage d'enfants ayant des malformations) : tabac, alcool au premier trimestre, sédatifs, anxiolytiques et antidépresseurs[13]. Le risque d'anomalie associé à tous ces agents, mise à part la thalidomide, est pourtant inférieur à 5 % (similaire au risque de base dans la population générale), et près de 90 % des femmes estimaient correctement le risque de base de malformation dans la population générale (≤ 5 %). Le risque était surestimé pour toutes les expositions présentées dans le questionnaire. La perception du risque était similaire chez les femmes enceintes et chez les femmes non enceintes.

Près de la moitié des femmes enceintes et des mères d'enfants de moins de 5 ans ayant répondu à un autre questionnaire en ligne étaient d'avis que tous les médicaments pouvaient être dangereux pour le fœtus. Une proportion similaire a cependant répondu qu'il était mieux pour le fœtus que la mère prenne un médicament et soit en santé plutôt que d'avoir une maladie non traitée durant sa grossesse[23].

Le counselling offert par les professionnels de la santé est associé à une diminution de la surestimation du risque. Dans une étude menée auprès de 413 femmes, dont près de la moitié étaient enceintes, la plupart au premier trimestre, la perception du risque tératogène est passée de 22,3 % avant le counselling à 15,7 % après la remise de conseils[18]. Le risque de base était aussi mieux évalué, passant de 6,3 à 3,6 %. Le désir d'interrompre la grossesse diminuait avec la baisse de la perception du risque (de 17,3 à 7,1 %).

Une étude publiée antérieurement avait aussi observé une diminution du nombre attendu d'interruptions de grossesse après la remise de conseils appropriés[24]. Dans cette étude, les femmes avaient une tendance de plus de 50 % (échelle de 0 à 100) à vouloir terminer leur grossesse avant la remise d'information. Après l'entretien,

61 femmes sur 78 avaient décidé de poursuivre leur grossesse et les 17 autres avaient choisi de l'interrompre. Parmi les 17 femmes, 2 seulement avaient été exposées à un médicament tératogène. Si d'autres raisons ont pu motiver leur choix, il est intéressant de noter qu'une des femmes exposées à un médicament non tératogène a dit avoir interrompu sa grossesse à la suite des informations reçues, que huit autres ont eu peur malgré les informations transmises et que deux autres ont interrompu leur grossesse à la suite de l'avis de leur médecin, même si le médicament auquel elles avaient été exposées n'était pas tératogène.

La perception de la gravité de la maladie influence aussi les comportements. Dans une étude sur la perception des risques associés au vaccin contre l'influenza A (H1N1) pandémique menée auprès de 130 femmes, 80 % ont accepté de recevoir le vaccin à la suite de leur appel à Motherisk. Pourtant, seulement 35 % des femmes ayant accepté le vaccin antigrippal pandémique ont affirmé qu'elles prendraient aussi le vaccin contre l'influenza saisonnière[15].

Variables pouvant influencer la perception du risque

La perception du risque est complexe. Il est envisagé différemment d'une personne à l'autre et il dépend d'une multitude de variables autres que les probabilités[16]. Les émotions, l'intuition, les valeurs et les croyances apparaissent comme des déterminants puissants de la perception du risque et de la prise de décision[25,26]. Certains auteurs ont classifié les variables influençant la perception du risque sous différents thèmes : les incertitudes et les limites des connaissances scientifiques, la relation de confiance entre la patiente et la personne qui communique l'information, l'influence des médias, les biais, les croyances et les perceptions propres à chaque personne, la nature et la sévérité de l'issue potentielle ainsi que la façon dont est transmise l'information[27].

Incertitudes et limites des connaissances scientifiques

Le manque de recherche sur l'innocuité des médicaments durant la grossesse, les variations dues à la chance et les limites des données actuelles font qu'il est virtuellement impossible d'affirmer hors de tout doute qu'un médicament n'est pas tératogène (comme il est impossible d'affirmer hors de tout doute qu'un médicament ne causera aucun effet indésirable ; le risque zéro n'existe pas). Ces incertitudes augmentent l'anxiété des patientes et peuvent donner lieu à une prise en charge non optimale de la grossesse ou même à l'interruption d'une grossesse désirée[27-29]. La prudence extrême des compagnies pharmaceutiques et de certains professionnels de la santé contribue probablement aux craintes associées à l'utilisation des médicaments durant la grossesse.

Relation de confiance

Des événements hautement médiatisés comme le scandale de la thalidomide, un médicament recommandé par les médecins qui a provoqué des malformations

importantes chez de nombreux enfants, ont ébranlé la confiance de la population. Certaines personnes ont ainsi tendance à considérer les professionnels de la santé comme des adversaires potentiels. Plus une personne semble crédible et digne de confiance toutefois, plus on est susceptible d'accepter les risques qu'elle nous communique[27].

Influence des médias

Les médias ont aussi un rôle à jouer dans la distorsion entre la perception du risque et le risque réel. Ils ont tendance à rapporter les événements rares ou spectaculaires. Ils mettent plus souvent l'accent sur les risques et rapportent rarement les bienfaits de l'utilisation de médicaments durant la grossesse, contribuant ainsi à creuser l'écart entre le risque réel et le risque perçu[20,27]. L'information qu'on retrouve dans les médias peut aussi avoir été mal interprétée ou être mal présentée. Les professionnels de la santé peuvent aussi, dans certains cas, contribuer à la perpétuation des mythes concernant l'utilisation de médicaments durant la grossesse[20,29].

Difficultés à interpréter les données numériques

Les données numériques présentent plusieurs avantages : elles sont précises, elles ont une aura de crédibilité scientifique, elles peuvent être converties en plusieurs formats (par ex., 10 % = 1 sur 10), leur précision peut être vérifiée si l'on dispose de suffisamment d'observations, etc.[26]. Toutefois, environ 20 à 30 % des individus, même ceux ayant un niveau d'instruction élevé, ont de la difficulté à comprendre les probabilités ainsi qu'à obtenir, à analyser et à comprendre les informations dans le domaine de la santé[30,31]. Les personnes qui ont de la difficulté à interpréter les données numériques sont susceptibles de prendre de mauvaises décisions parce qu'elles ne comprennent pas les informations fournies[32].

Il est pourtant nécessaire de communiquer les informations quantitatives. Différentes stratégies ont été suggérées pour améliorer la compréhension des données numériques[19,26,30] :

- Être constant dans le format numérique utilisé[26] ;
- Éviter d'utiliser les risques relatifs. Leur utilisation entraîne souvent une surestimation du risque. Indiquer plutôt le risque absolu et le risque de base auquel il se compare, et préciser la période spécifique pendant laquelle ces risques s'appliquent[19,26]. Si on ne connaît pas le risque de base, on ne peut pas savoir, par exemple, si une augmentation du risque de 10 % est importante ou non[26] ;
- Utiliser le même dénominateur pour comparer les risques absolus afin de faciliter les comparaisons et de diminuer l'effort cognitif[26,33] ;
- Arrondir les chiffres et éviter si possible l'utilisation de décimales[26] ;
- Se rappeler que les chiffres près de zéro (par ex., 1 % ou moins) peuvent être interprétés, à tort, comme représentant une absence de risque[26] ;

- Utiliser à la fois la forme positive et négative[33] (par ex., 3 bébés sur 100 avec une malformation majeure, soit 97 bébés sur 100 sans malformation majeure) ;
- Utiliser des graphiques et autres supports visuels[26,32,33] ;
- Fournir des informations au sujet d'autres risques (par ex., risque de base de malformation dans la population générale, comparer à d'autres risques plus familiers) afin de faciliter l'évaluation de l'ampleur du risque[32]. Les patientes peuvent ne pas savoir si un risque présenté seul constitue un risque élevé ou non ;
- Demander aux patientes si elles ont de la difficulté à comprendre les chiffres et adapter la communication en conséquence.

Biais personnels

Les biais, les croyances et les perceptions propres à chaque individu font aussi varier la façon dont l'information est reçue. Plusieurs éléments contextuels influencent la perception du risque, notamment les expériences personnelles, l'histoire familiale, les préjugés, la situation socio-économique, la prévalence d'une anomalie dans la population, les lois en vigueur et la culture[16,34].

Les gens ont plus de facilité à accepter un risque s'ils sentent qu'ils ont un certain contrôle sur ce dernier. On considère généralement que l'embryon est vulnérable et qu'on ne peut contrôler tout à fait son développement. Dans ce contexte, un risque théorique, même très faible, devient inacceptable[27]. Le risque est plus acceptable s'il est bien distribué dans la population (risque « naturel » ou « spontané ») ou s'il est contrebalancé par certains bienfaits et que les différentes options possibles ont été évaluées[27]. Il est difficile pour une patiente de comparer les risques et les bienfaits, en particulier lorsque le risque s'accompagne d'incertitudes. L'être humain a en effet tendance à rechercher davantage les variables dichotomiques[27]. Lorsque les fournisseurs de soins de santé ont des opinions divergentes, la tâche devient encore plus difficile. Enfin, les gens acceptent difficilement de prendre un médicament qui a une chance sur un million de causer une malformation alors qu'ils acceptent le risque de base de malformation majeure de 2 à 3 % présent dans toute grossesse[29]. On peut comprendre qu'une personne soit réticente à vivre dans la culpabilité d'avoir causé une malformation, d'où l'importance d'aborder les risques associés à l'absence de traitement d'une maladie.

Nature et sévérité de l'anomalie ou de la complication

Le terme de risque est souvent utilisé comme un synonyme de probabilité, mais la probabilité subjective dépend aussi de la nature et de la sévérité de l'issue[30]. En ce sens, une faible probabilité d'anomalie sévère peut être perçue comme plus risquée qu'une probabilité élevée d'anomalie peu sévère. Les événements mieux compris (par ex., ce qui est déjà familier) peuvent être perçus comme moins à risque et écartés plus facilement que les situations ou les conséquences moins

bien connues. La probabilité numérique seule ne veut pas dire grand-chose sans le contexte de la nature de l'issue[16]. La compréhension du risque numérique n'est pas le premier objectif des femmes enceintes. Même si le risque numérique est faible, elles cherchent d'abord à voir comment elles pourront s'adapter si l'enfant naît avec l'anomalie en cause[16].

Attitudes de la patiente

Les réactions et les sentiments suivant la communication du risque varient d'une personne à l'autre[34] :

- Culpabilité : à la suite de la prise d'un médicament durant la grossesse, face à la nécessité d'utiliser un médicament pour un problème de santé chronique ou à la suite de la naissance d'un enfant ayant une anomalie ;
- Anxiété : se rencontre chez à peu près toutes les femmes enceintes et est probablement renforcée par la pression de la société pour avoir « une grossesse et des enfants parfaits », mais aussi par les mauvaises informations ;
- Colère : face à une situation qu'on ne peut pas changer ;
- Confusion : si la patiente a reçu des informations contradictoires ou si elle n'a pas bien compris l'information qui lui a été transmise. Certaines patientes vont demander plusieurs avis ;
- Indifférence : cette attitude peut aussi être une manifestation de l'anxiété de la patiente.

Façon dont l'information est transmise

La façon dont le risque est présenté peut aussi influencer la perception de ce dernier et la décision de la patiente. La perception du risque varie donc en fonction de la stratégie de communication utilisée, et l'effet est modulé par la capacité de la patiente à comprendre les données numériques (voir section « Difficultés à interpréter les données numériques »)[32].

Des qualificatifs verbaux tels que « rare », « possible » ou « risque élevé » peuvent être utilisés pour lier une probabilité à un cadre de référence et ajuster les perceptions individuelles, mais il faut éviter d'expliquer les risques seulement en termes descriptifs, car leur signification varie grandement d'une personne à l'autre[16,19,33].

La séquence de remise des informations est importante. Les éléments reçus en premier peuvent être les plus déterminants. Dans une étude conduite à Motherisk auprès de 100 femmes traitées avec un antidépresseur, 15 % ont dit avoir cessé leur traitement après avoir reçu des informations se voulant rassurantes de la part d'un conseiller. Les principaux déterminants de leur prise de décision étaient les informations reçues avant d'appeler Motherisk, les conseils de leur famille et de leurs amis et Internet. Toutes celles qui ont cessé le médicament avaient d'abord eu des informations négatives qui suggéraient l'arrêt du traitement[25].

L'élément le plus important dans la communication du risque est adopter une approche à la fois professionnelle et de compétence, mais aussi une approche de

soins centrés sur le patient[33]. C'est l'aspect de conseils et de soutien qui est le plus important pour les patients[16]. Les informations transmises doivent aussi être exactes, claires, compréhensibles, utiles et adaptées au cas précis de la patiente[26].

Consultation auprès d'une femme enceinte

Il existe principalement trois types de patientes :

- La femme qui planifie une grossesse et qui prend un médicament de façon chronique ;
- La femme qui est enceinte et qui veut savoir quel traitement elle peut prendre pour un problème de santé particulier ;
- La femme qui a déjà été exposée à un médicament et qui se demande à quels risques son enfant a été exposé.

Cueillette de données

Le tableau I présente les informations qu'il convient de recueillir auprès de la patiente. Ces informations permettent de considérer les autres facteurs de risque potentiels afin d'estimer le plus précisément possible les risques encourus, d'aider la patiente à prendre la meilleure décision et d'évaluer si ses traitements conviennent à son état. La cueillette de données permet également d'établir une relation de confiance avec l'interlocuteur, de cerner ses inquiétudes et sa perception du risque et d'évaluer ses connaissances sur le sujet et ses sources d'information.

Il faut tout d'abord s'informer de l'âge de la patiente. En effet, certains risques comme la prématurité, le retard de croissance intra-utérine et les anomalies chromosomiques varient en fonction de l'âge[35,36].

Il est important d'obtenir des informations sur les grossesses antérieures, incluant les avortements spontanés et les avortements thérapeutiques. Ces données influencent le risque et la perception du risque de la patiente. Il est également essentiel de déterminer le stade de la grossesse où l'exposition a eu lieu et l'âge gestationnel précis, car les risques varient en fonction du moment d'exposition. Il importe aussi de demander à la patiente si l'exposition a déjà eu lieu, car le professionnel de la santé ne lui communiquera pas les informations de la même manière.

Une histoire pharmacothérapeutique complète est essentielle. Si la femme est enceinte et que l'exposition a déjà eu lieu, il est important d'en déterminer les dates exactes. La posologie utilisée ainsi que les ajustements effectués doivent être notés. L'utilisation d'autres médicaments et d'autres substances potentiellement tératogènes (drogues, alcool) doit être recherchée. Il faut aussi questionner la patiente au sujet de ses problèmes de santé. Plusieurs symptômes et problèmes de santé doivent être maîtrisés durant la grossesse pour assurer la santé de la mère, mais aussi le développement embryonnaire et fœtal optimal. Comme un médicament peut avoir plusieurs indications, il est important de connaître la raison pour laquelle il est utilisé. Dans certains cas, les médicaments peuvent être

remplacés par d'autres dont l'innocuité durant la grossesse est mieux attestée. Les antécédents familiaux pourront être discutés avec le médecin.

Tableau I
Renseignements à recueillir auprès d'une femme enceinte

Données démographiques	• Âge. • Origine ethnique (par ex., dose plus élevée d'acide folique recommandée dans certains cas).
Données obstétricales	Antécédents obstétricaux • Nombre de grossesses, incluant le nombre d'avortements spontanés, d'avortements thérapeutiques ou d'interruptions volontaires de grossesse. • Nombre d'enfants et état de santé. • Complications lors des grossesses antérieures. Grossesse actuelle • Stade de la grossesse (déterminé par la date du premier jour de la dernière menstruation ou par échographie si les dates sont incertaines ou si le cycle est irrégulier). • Déroulement de la grossesse (normal ?). • Résultats des échographies ou d'autres tests de dépistage, s'il y a lieu.
Antécédents médicaux et problèmes de santé actuels	• Problèmes de santé actuels et antérieurs. • Histoire familiale d'anomalies congénitales.
Antécédents médicamenteux et pharmacothérapie actuelle	• Tous les médicaments sur ordonnance et en vente libre, incluant les produits naturels et les suppléments de vitamines et de minéraux. • Posologies, moments d'exposition et modifications de la posologie.
Habitudes de vie	• Alcool, tabac, drogues, caféine.

Recherche et évaluation de l'information

La littérature médicale est souvent difficile à interpréter. Certains médicaments sont très documentés, tandis que les données sont contradictoires ou absentes pour d'autres. Il est important d'utiliser des informations basées sur des preuves pour diminuer l'anxiété non justifiée de la patiente et assurer autant que possible un traitement sécuritaire et efficace durant la grossesse[13]. Certaines sources d'information sont à privilégier. Pour en savoir davantage, se référer au chapitre 2 « Connaissances de base sur l'utilisation des médicaments au cours de la grossesse ». Si le professionnel de la santé n'a pas les informations dont il a besoin sous la main, il peut proposer à la patiente de la rappeler plus tard. En effet, il est préférable qu'il prenne son temps plutôt que de fournir à la patiente des informations incomplètes ou erronées.

Remise de l'information

La communication du risque est la transmission de l'information sur le risque, mais aussi sur les incertitudes entourant l'estimation de ce risque[29]. Les renseignements sont présentés dans le cadre d'un processus visant à transmettre les informations de

façon précise, objective, balancée et adaptée à la patiente afin de la guider dans son processus décisionnel en l'aidant à soupeser les risques potentiels des médicaments par rapport aux risques connus dans la population générale et aux risques liés à l'absence de traitement de la maladie. Comme cette évaluation se fait sur une base individuelle, la présence ou l'absence de facteurs de risque doit être considérée.

Un exemple de démarche, incluant les principales informations devant être transmises et l'ordre de présentation des données, est proposé dans le tableau II. Les éléments présentés précédemment dans le chapitre doivent être pris en compte au moment de la consultation afin de diminuer l'anxiété de la patiente et de s'assurer qu'elle perçoit le plus justement possible l'information qu'on lui transmet.

Tableau II
Exemple de démarche lors de la remise d'information sur l'exposition à un médicament durant la grossesse[27,29,34,37,39]

- Vérifier les connaissances de la patiente, ses sources d'information, s'il y a lieu, et sa perception du risque :
  - Clarifier ses inquiétudes et sa vision de la situation ;
  - Tenter de ramener ses croyances le plus près possible de la réalité et corriger les mauvaises perceptions ainsi que les mauvaises informations reçues ;
  - S'il y a des informations contradictoires, expliquer les raisons des divergences.
- Aborder les bienfaits du traitement pour la santé de la mère, le déroulement de la grossesse et le développement du bébé, s'il y a lieu :
  - Préciser les raisons du traitement et revoir s'il y a indication de traiter dès maintenant ;
  - Évaluer les risques associés à l'absence de traitement de la maladie. Ne pas sous-estimer les risques de l'absence de traitement. Se rappeler qu'il est possible de traiter la majorité des problèmes de santé durant la grossesse.
- Rappeler à la patiente qu'il existe un risque de base de 2 à 3 % d'anomalie majeure qui ne peut être contourné :
  - Rassurer la patiente en rappelant qu'on n'observe aucune anomalie majeure dans 97 à 98 % des cas, mais souligner que le risque zéro n'existe pas, que l'on prenne ou non un médicament ;
  - Rappeler à la patiente que les médicaments sont une cause mineure d'anomalie congénitale. Malgré les incertitudes scientifiques, les médicaments qui sont reconnus comme étant tératogènes sont rares. Aussi, bien que les gens aient souvent tendance à incriminer les médicaments, ces derniers sont responsables de moins de 1 % des anomalies congénitales (cet élément peut entre autres aider les parents à comprendre et à s'ajuster si leur enfant naît avec une anomalie).
- Expliquer d'où proviennent les informations sur les médicaments et aborder les incertitudes et les limites des données.
- Transmettre les données sur l'innocuité du médicament en communiquant des informations précises sur les risques potentiels :
  - Discuter du moment de la grossesse où l'exposition a eu lieu ou aura lieu (période du tout ou rien, embryogenèse, fœtogenèse). Dans certains cas, il peut être possible d'éviter la période critique d'exposition menant à un risque accru d'anomalie ;
  - S'il n'y a pas d'augmentation du risque jusqu'à présent et que cette information s'appuie sur une bonne documentation, rassurer la patiente (« la prise de ce médicament n'augmente pas le risque d'avoir un enfant ayant une malformation comparativement à une femme enceinte qui ne prend pas ce médicament ») ;
  - S'il y a augmentation du risque, préciser de quel type de malformation ou de toxicité il s'agit, le quantifier, le comparer au risque de base et déterminer la période critique d'exposition pour cette anomalie. S'il y a lieu, discuter des tests de dépistage et de diagnostic prénatal possibles ou adresser la patiente aux personnes compétentes pour assurer le suivi ;
  - Mettre les données en perspective en présentant aussi les risques connus dans la population générale ;
  - Ne pas transmettre les hypothèses non confirmées.

- Discuter des options de traitement possibles.
- Conseiller sur les façons de limiter les risques, s'il y a lieu. À titre d'exemple :
  - Si indiqué, suggérer la prise d'un supplément d'acide folique selon le stade de la grossesse ou lors de la planification d'une grossesse ;
  - Suggérer des modifications aux habitudes de vie.
- Évaluer la possibilité de remplacer un traitement par un médicament dont l'innocuité chez la femme enceinte est mieux attestée.
- Discuter des autres facteurs de risque, s'il y a lieu. Si la patiente ne présente pas d'autres facteurs de risque, se servir de cet élément pour la rassurer.
- Évaluer la compréhension de la patiente (peut être fait après la présentation des données de chaque médicament s'il y en a plus d'un). Réévaluer sa perception du risque.
- À la fin de la séance, résumer l'information, déterminer un plan d'action si nécessaire et rester ouvert aux questions. Contacter les autres intervenants au besoin.
- Documenter la consultation.

Il arrive parfois que les patientes soulèvent certains problèmes à la suite de leur entretien avec un professionnel de la santé, notamment elles déplorent de ne pas recevoir une information juste et complète, de recevoir une information transmise de façon inadéquate ou de ne pas être aidées pour résoudre leur problème de santé. Certaines disent aussi que leur point de vue a été dévalorisé ou que le professionnel n'a pas tenté de le comprendre[27].

Le professionnel de la santé doit impliquer la patiente dans sa démarche, car un sentiment de contrôle dans le processus décisionnel contribue à diminuer l'anxiété. La patiente comprendra que le plan de traitement est optimal pour elle et que les différentes options ont été évaluées.

Enfin, le professionnel de la santé ne doit pas prendre la décision à la place de la patiente ou donner d'avis personnel. La décision est basée sur plusieurs facteurs (sociaux, professionnels, psychologiques, religieux, etc.) autres que ceux liés au questionnement initial[28]. Les biais liés aux expériences personnelles et les préjugés du professionnel de la santé ne devraient pas se refléter dans sa conversation avec la patiente[28,34]. Son rôle est en effet d'offrir son soutien à la patiente et de s'assurer que sa perception du risque est la plus juste possible.

Choix des données d'innocuité à transmettre

Le professionnel doit identifier les besoins de la patiente, ne pas se limiter à lui remettre toute l'information qu'il a trouvée et utiliser sa perception de sa compréhension pour décider de la quantité d'information à transmettre au fur et à mesure de l'entretien[37]. Il n'est souvent pas nécessaire de transmettre les données animales. Les hypothèses non confirmées et les notifications de cas isolées ne devraient pas être transmises à la patiente[38]. Pour les notifications de cas, le professionnel peut, par exemple, mentionner l'absence de patron dans les anomalies rapportées au lieu de décrire chaque exposition[37]. Si plusieurs études d'exposition ont été publiées, il peut les résumer en disant, par exemple, qu'il y a eu plus de 2 000 femmes traitées sans qu'une augmentation du risque de base de malformation majeure soit observée[37].

Difficultés – zones grises ou prises de décision en l'absence de données

Le professionnel de la santé n'est pas responsable du manque de données disponibles. L'information retrouvée vaut quand même quelque chose et il peut servir de guide à la patiente en lui transmettant certains éléments, par exemple en lui rappelant le risque de base de malformation dans la population générale et la place des médicaments dans l'étiologie des anomalies et en discutant de la possibilité de faire une échographie détaillée[29,34].

Enfin, il peut aussi expliquer pourquoi il n'y a pas d'information disponible : médicament récemment commercialisé, médicament rarement utilisé chez les femmes enceintes, absence d'étude précommercialisation chez les femmes enceintes, etc.[29,34].

Suivi et plan d'action à la suite de la transmission des informations

À la fin de l'entretien, le professionnel de la santé doit éviter de laisser partir la patiente sans avoir convenu avec elle d'un plan d'action pour la suite des événements. En cas d'avis divergents, les professionnels en cause devraient discuter de la situation plutôt que de laisser la patiente avec des avis contradictoires.

Le professionnel de la santé doit par ailleurs aborder, lorsqu'indiqué, la possibilité de détecter certaines anomalies fœtales. Certains cas nécessitent des tests de diagnostic prénatal supplémentaires (par ex., échographie précoce, échocardiographie fœtale)[38,39]. Les procédures invasives telles que l'amniocentèse ou le prélèvement de villosités chorioniques sont rarement nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition médicamenteuse[37,38]. Les spécialistes en imagerie fœtale devraient être informés de l'exposition médicamenteuse lorsqu'elle est associée à un risque accru d'anomalie. Ils pourront ainsi procéder à un examen échographique ciblé pour détecter les anomalies associées à l'exposition.

D'autres interventions peuvent aussi être suggérées. La patiente qui prend de la drogue ou de l'alcool peut, par exemple, être adressée à une clinique pour changement de comportement[39]. Le professionnel de la santé peut également faire certaines suggestions aux femmes qui planifient une grossesse.

Situations cliniques

Planification de grossesse

Une évaluation préconception permet d'identifier les éléments comportementaux, psychosociaux, génétiques et médicaux pouvant constituer des facteurs de risques supplémentaires pendant la grossesse. On peut ainsi éviter ou atténuer les problèmes potentiels identifiés. Le bilan de santé est particulièrement important chez les patientes qui présentent un problème de santé chronique, car il permet de compléter les investigations s'il y a lieu et d'évaluer l'impact de la grossesse

sur l'évolution de la maladie, et l'impact de la maladie sur le déroulement de la grossesse[40]. C'est aussi l'occasion de discuter de la prise d'acide folique pour la prévention des anomalies congénitales, de l'atteinte d'un poids santé, de l'adoption de bonnes habitudes de vie et de compléter la vaccination si nécessaire. Des traitements peuvent aussi être modifiés ou remplacés par d'autres dont l'innocuité est mieux établie. Il faut veiller à maintenir la santé de la mère tout en évitant de mettre en danger le développement de l'enfant.

PATIENTE DÉJÀ ENCEINTE

Les éléments abordés au paragraphe précédent sont aussi à considérer lorsque la patiente est déjà enceinte. Les femmes enceintes ont généralement une mauvaise perception du risque tératogène et il est plus difficile de favoriser l'observance lorsqu'un traitement est essentiel durant la grossesse[39]. Dans ce contexte, il convient de mettre l'accent sur les bienfaits du traitement pour la mère et pour le déroulement de la grossesse et d'expliquer quels sont les risques encourus. Les patientes qui ont été exposées à un médicament songent souvent à interrompre leur grossesse, même lorsque le médicament en cause n'est pas tératogène. Le professionnel de la santé doit alors corriger les perceptions de la patiente tout en veillant à ne pas prendre les décisions à sa place.

Consultation auprès d'une femme qui allaite

Cueillette de données

Les informations à recueillir pour juger de l'innocuité d'un traitement pris par une femme qui allaite pour le nourrisson sont présentées dans le tableau III. Là encore, il est essentiel de questionner la patiente sur ses problèmes de santé, la prise d'autres médicaments, ses habitudes de vie et la façon dont elle voit la situation afin de mieux évaluer les bienfaits et les risques.

Tableau III
Renseignements à recueillir auprès d'une femme qui allaite

Données démographiques au sujet du nourrisson	• Âge de l'enfant. • Né à terme (37 semaines ou plus) ou prématurément ? • S'il est prématuré, de combien de semaines ? • Poids à la naissance (si nouveau-né).
Données sur l'allaitement	**Est-ce que l'allaitement maternel est la seule source d'alimentation du nourrisson ?** • Si préparations lactées ou aliments solides, à quelle proportion correspond l'allaitement maternel, et combien y a-t-il de tétées par jour ?
Antécédents médicaux et médicamenteux du nourrisson	• Problèmes de santé. • Médicaments.

Antécédents médicaux de la mère	• Histoire obstétricale. • Antécédents médicaux et problèmes de santé actuels.
Antécédents médicamenteux et pharmacothérapie actuelle de la mère	• Tous les médicaments sur ordonnance et en vente libre, incluant les produits naturels et les suppléments de vitamines et de minéraux. • Posologies et moments d'exposition.
Habitudes de vie de la mère	• Alcool, tabac, drogues, caféine.

Recherche et évaluation de l'information

Pour plus d'informations sur l'évaluation de l'innocuité d'un traitement, le lecteur peut se référer au chapitre 4 « Connaissances de base sur l'utilisation des médicaments au cours de l'allaitement ».

Remise de l'information

Les trois principaux éléments à considérer sont les bienfaits et l'urgence du traitement, les bienfaits multiples de l'allaitement et les inquiétudes par rapport aux impacts potentiels de la médication sur le nourrisson. À ce stade-ci, les inquiétudes ne sont plus liées au risque de malformation, mais à celui d'effets indésirables, de toxicité ou d'impact sur le développement à long terme.

Le tableau IV présente les différentes étapes de la démarche proposée pour communiquer les renseignements sur l'utilisation d'un médicament à une patiente qui allaite.

Tableau IV
Exemple de démarche lors de la remise d'information sur la prise d'un médicament chez une femme qui allaite

- Vérifier les connaissances de la patiente, ses sources d'information, s'il y a lieu, et sa perception du risque :
  - S'il y a des informations contradictoires, expliquer les raisons des divergences.
- Aborder les bienfaits du traitement pour la santé de la mère :
  - Préciser les raisons du traitement et revoir s'il y a indication de traiter dès maintenant ;
  - Évaluer les risques associés à l'absence de traitement de la maladie.
- Transmettre les données sur l'innocuité du médicament :
  - En termes de pourcentage de la dose pédiatrique reçue par le nourrisson (ou, en l'absence de dose pédiatrique, en termes de dose maternelle ajustée au poids) ;
  - Préciser l'importance des informations disponibles dans la documentation scientifique ou l'expérience clinique, s'il y a lieu ;
  - Préciser si des effets indésirables ont été notifiés chez des nourrissons exposés par le lait maternel au médicament en question ;
  - Transmettre, si nécessaire, des éléments de suivi chez le nourrisson.
- Discuter des options de traitement possibles.
- Conseiller sur les façons de limiter les risques, s'il y a lieu. À titre d'exemple :
  - Prendre le médicament après une tétée si la patiente n'allaite pas souvent (par ex., lorsque le nourrisson est plus âgé) ;

- Pour un médicament ayant un potentiel élevé d'effets indésirables, on peut discuter de la possibilité d'instaurer un allaitement mixte.

- Conseiller sur la façon de limiter les risques si d'autres facteurs de risque d'effets indésirables chez le nourrisson sont présents.
- Évaluer la compréhension de la patiente.
- À la fin de la séance, résumer l'information, déterminer un plan d'action si nécessaire et rester ouvert aux questions de la patiente. Contacter les autres intervenants au besoin.
- Documenter la consultation.

Références

1. Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, et al. « Prescription drug use in pregnancy ». *Am J Obstet Gynecol* 2004 ; 191 : 398-407.
2. Garriguet D. « Medication use among pregnant women ». *Health Rep* 2006 ; 17 : 9-18.
3. Refuerzo JS, Blackwell SC, Sokol RJ, et al. « Use of over-the-counter medications and herbal remedies in pregnancy ». *Am J Perinatol* 2005 ; 22 : 321-4.
4. Splinter MY, Sagraves R, Nightengale B, Rayburn WF. « Prenatal use of medications by women giving birth at a university hospital ». *South Med J* 1997 ; 90 : 498-502.
5. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernandez-Diaz S. « Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008 ». *Am J Obstet Gynecol* 2011 ; 205 : 51.e1-8.
6. Werler MM, Mitchell AA, Hernandez-Diaz S, Honein MA. « Use of over-the-counter medications during pregnancy ». *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 193 : 771-7.
7. Moussally K, Oraichi D, Berard A. « Herbal products use during pregnancy: prevalence and predictors ». *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009 ; 18 : 454-61.
8. Broussard CS, Louik C, Honein MA, Mitchell AA. « Herbal use before and during pregnancy ». *Am J Obstet Gynecol* 2010 ; 202 : 443 e1-6.
9. Louik C, Gardiner P, Kelley K, Mitchell AA. « Use of herbal treatments in pregnancy ». *Am J Obstet Gynecol* 2010 ; 202 : 439 e1-10.
10. Schirm E, Schwagermann MP, Tobi H, de Jong-van den Berg LT. « Drug use during breastfeeding. A survey from the Netherlands ». *Eur J Clin Nutr* 2004 ; 58 : 386-90.
11. Stultz EE, Stokes JL, Shaffer ML, Paul IM, Berlin CM. « Extent of medication use in breastfeeding women ». *Breastfeed Med* 2007 ; 2 : 145-51.
12. Henry A, Crowther C. « Sources of advice on medication use in pregnancy and reasons for medication uptake and cessation during pregnancy ». *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000 ; 40 : 173-5.
13. Nordeng H, Ystrom E, Einarson A. « Perception of risk regarding the use of medications and other exposures during pregnancy ». *Eur J Clin Pharmacol* 2010 ; 66 : 207-14.
14. De Santis M, De Luca C, Quattrocchi T, et al. « Use of the Internet by women seeking information about potentially teratogenic agents ». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010 ; 15 : 154-7.
15. Sakaguchi S, Weitzner B, Carey N, et al. « Pregnant women's perception of risk with use of the H1N1 vaccine ». *J Obstet Gynaecol Can* 2011 ; 33 : 460-7.
16. Austin JC. « Re-conceptualizing risk in genetic counseling: implications for clinical practice ». *J Genet Couns* 2010 ; 19 : 228-34.
17. Jasper JD, Goel R, Einarson A, Gallo M, Koren G. « Effects of framing on teratogenic risk perception in pregnant women ». *Lancet* 2001 ; 358 : 1237-8.
18. Walfisch A, Sermer C, Matok I, Einarson A, Koren G. « Perception of teratogenic risk and the rated likelihood of pregnancy termination: association with maternal depression ». *Can J Psychiatry* 2011 ; 56 : 761-7.
19. O'Doherty K, Suthers GK. « Risky communication: pitfalls in counseling about risk, and how to avoid them ». *J Genet Couns* 2007 ; 16 : 409-17.
20. Koren G, Bologa M, Long D, Feldman Y, Shear NH. « Perception of teratogenic risk by pregnant women exposed to drugs and chemicals during the first trimester ». *Am J Obstet Gynecol* 1989 ; 160 : 1190-4.

21. Pole M, Einarson A, Pairaudeau N, Einarson T, Koren G. « Drug labeling and risk perceptions of teratogenicity: a survey of pregnant Canadian women and their health professionals ». *J Clin Pharmacol* 2000 ; 40 : 573-7.

22. Sanz E, Gomez-Lopez T, Martinez-Quintas MJ. « Perception of teratogenic risk of common medicines ». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001 ; 95 : 127-31.

23. Nordeng H, Koren G, Einarson A. « Pregnant women's beliefs about medications--a study among 866 Norwegian women ». *Ann Pharmacother* 2010 ; 44 : 1478-84.

24. Koren G, Pastuszak A. « Prevention of unnecessary pregnancy terminations by counselling women on drug, chemical, and radiation exposure during the first trimester ». *Teratology* 1990 ; 41 : 657-61.

25. Bonari L, Koren G, Einarson TR, Jasper JD, Taddio A, Einarson A. « Use of antidepressants by pregnant women: evaluation of perception of risk, efficacy of evidence based counseling and determinants of decision making ». *Arch Womens Ment Health* 2005 ; 8 : 214-20.

26. Lipkus IM. « Numeric, verbal, and visual formats of conveying health risks: suggested best practices and future recommendations ». *Med Decis Making* 2007 ; 27 : 696-713.

27. Polifka JE, Faustman EM, Neil N. « Weighing the risks and the benefits: a call for the empirical assessment of perceived teratogenic risk ». *Reprod Toxicol* 1997 ; 11 : 633-40.

28. Elefant E, Boyer M, Boyer P, Galliot B, Roux C. « Teratogenic Agent Information Centre: fifteen years of counseling and pregnancy follow-up ». *Teratology* 1992 ; 46 : 35-44.

29. Scialli AR. « Risk assessment and counseling ». In : Scialli AR, ed. *A Clinical Guide to Reproductive and Developmental Toxicology*. Boca Raton : CRC Press ; 1992 : 231-55.

30. Pighin S, Bonnefon JF, Savadori L. « Overcoming number numbness in prenatal risk communication ». *Prenat Diagn* 2011 ; 31 : 809-13.

31. Headley AJ, Harrigan J. « Using the Pregnancy Perception of Risk Questionnaire to assess health care literacy gaps in maternal perception of prenatal risk ». *J Natl Med Assoc* 2009 ; 101 : 1041-5.

32. Keller C, Siegrist M. « Effect of risk communication formats on risk perception depending on numeracy ». *Med Decis Making* 2009 ; 29 : 483-90.

33. Paling J. « Strategies to help patients understand risks ». *BMJ* 2003 ; 327 : 745-8.

34. Haun J, Cook L, Duquette D, Gold R, Ludowese C, Ormond K. « Psychological reactions to teratogen counseling ». In : Haun J, Ormond K, eds. *Clinical Teratology Educational Modules*. Madison : Great Lakes Regional Genetics Group ; 2000 : 211-20.

35. Klein D, Committee on Adolescence. « Adolescent pregnancy: current trends and issues ». *Pediatrics* 2005 ; 116 : 281-6.

36. March of Dimes Foundation. *A mommy after 35*. www.marchofdimes.com/printableArticles/getready_after35.html [consulté le 24 septembre 2012]

37. Matthews A, Ormond K. « The teratogen counseling session ». In : Haun J, Ormond K, eds. *Clinical Teratology Educational Modules*. Madison : Great Lakes Regional Genetics Group ; 2000 : 200-10.

38. Schaefer C, Hannemann D, Meister R. « Post-marketing surveillance system for drugs in pregnancy 15 years experience of ENTIS ». *Reprod Toxicol* 2005 ; 20 : 331-43.

39. Briggs G. « Drug effects on the fetus and breast-fed infant ». *Clin Obstet Gynecol* 2002 ; 45 : 6-21.

40. Mahone M, Weber F. « Les médicaments et la grossesse : problème en vue ? » *Le Clinicien* 2004 : 41-6.

Chapitre 6

Nutrition, suppléments vitaminés, hygiène de vie et contraception

Isabelle Boucoiran, Ema Ferreira et Catherine Gagné

Les soins préconceptionnels et prénatals sont un ensemble d'actions permettant d'offrir aux futurs parents des stratégies pour prévenir des maladies qui posent des risques durant la grossesse et de les encourager à adopter des habitudes de vie pour optimiser la santé de la mère et de l'enfant à naître[1]. Les stratégies incluent le dépistage des risques, la promotion de la santé et l'éducation ainsi que les interventions pour diminuer les risques identifiés[1]. Puisque le moment le plus critique pour le développement embryonnaire se situe entre la 4e et la 10e semaine de grossesse, les soins prénatals qui débutent à la 11e ou 12e semaine, comme dans la majorité des cas, arrivent trop tard pour prévenir certains problèmes. Plusieurs interventions telles que le sevrage tabagique, le contrôle de l'obésité, la supplémentation en acide folique et l'ajustement de certains médicaments devraient idéalement être débutées bien avant la confirmation de la grossesse[1]. Le tableau I résume quelques interventions suggérées. Une femme qui planifie une grossesse devrait consulter son médecin avant de tomber enceinte afin d'identifier les risques et d'optimiser les mesures préventives.

Ce chapitre résume les recommandations liées à l'hygiène de vie et à la prise de suppléments vitaminiques pour optimiser le déroulement de la grossesse. Le retour à la fertilité à la suite de la grossesse et la contraception post-partum seront également abordés à la fin du chapitre.

Tableau I
Résumé des interventions recommandées pour optimiser les issues de grossesse[1-3]

Intervention	Effet positif anticipé
Prise d'acide folique avant la grossesse et durant l'organogenèse	• Diminution des anomalies du tube neural et autres malformations congénitales
Vaccination avant la grossesse si indiquée (incluant la rubéole, l'hépatite B, la varicelle, la coqueluche, etc.)	• Diminution du risque d'anomalie congénitale • Prévention de la transmission verticale et néonatale • Diminution des risques maternels de la maladie (voir chapitre 31 « Immunisation »)
Maîtrise du diabète	• Diminution du risque d'anomalie congénitale • Diminution des complications maternelles et néonatales
Dépistage du virus d'immunodéficience humaine (VIH)	• Traitement efficace de la mère • Diminution de la transmission verticale
Dépistage des infections transmissibles sexuellement	• Diminution des grossesses ectopiques, de l'infertilité et des douleurs pelviennes chroniques • Diminution de la transmission verticale et des infections néonatales
Phénylcétonurie (gestion de la maladie)	• Diminution du risque de retard mental associé à la maladie chez le bébé
Hypothyroïdie (gestion de la maladie)	• Développement neurologique normal du bébé
Gestion de la prise des médicaments tératogènes (incluant les antiépileptiques, l'isotétrinoïne, la warfarine, etc.)	• Diminution du risque d'anomalie congénitale (voir chapitre 2 « Connaissances de base sur l'utilisation des médicaments au cours de la grossesse »)
Sevrage tabagique	• Diminution du risque de travail prétermе, de faible poids à la naissance et d'autres issues défavorables incluant les malformations congénitales (voir chapitre 9 « Tabac »)
Élimination de l'alcool et des substances illicites	• Diminution du risque des effets du syndrome d'alcoolisation fœtale et d'autres malformations (voir chapitre 8 « Alcool ») • Diminution des effets néfastes associés à la prise de drogues d'abus (voir chapitre 10 « Toxicomanie »)
Contrôle de l'obésité	• Diminution des anomalies du tube neural, du taux de césariennes et des complications maternelles (diabète, hypertension, thromboembolie, etc.)
Identification des pathologies maternelles et des antécédents médicaux et obstétricaux	• Traitement, prophylaxie, dépistage et prise en charge appropriés selon la pathologie ou l'antécédent
Sérologie de la toxoplasmose (recommandation française), de la varicelle et de l'herpès, si indiqué	• Diminution du risque de transmission fœto-maternelle et de la sévérité de l'atteinte fœtale
Détermination du groupe sanguin	• Détermination du groupe sanguin du conjoint si le Rhésus est négatif chez la femme • Administration d'immunoglobulines à la mère lorsque nécessaire pour prévenir l'allo-immunisation fœto-maternelle.
Bonne santé buccodentaire	• Prévention de la prématurité

Approche nutritionnelle

Alimentation saine

Pour favoriser la santé des femmes enceintes et réduire les risques de complications (retard de croissance intra-utérine, prématurité, mortalité périnatale, problèmes chroniques durant l'enfance, etc.), certaines habitudes de vie doivent être modifiées avant et pendant la grossesse[4]. Le régime alimentaire en est un bon exemple. Une alimentation saine basée sur les recommandations du *Guide alimentaire canadien* permet à la femme enceinte de combler ses besoins nutritionnels et ceux de son bébé tout en prenant du poids adéquatement[4,5].

De façon générale, les femmes enceintes doivent avoir une alimentation variée et équilibrée et consommer toutes les catégories d'aliments : produits céréaliers, produits laitiers et substituts, viandes, poissons ou substituts, fruits et légumes[6-9].

On retrouve en effet dans la littérature scientifique une association entre les troubles de l'alimentation, et notamment les régimes pour perdre du poids, et le risque d'anomalie de fermeture du tube neural, de fausse couche, de faible poids de naissance et de dépression du post-partum[10].

Si la femme enceinte ne doit pas « manger pour deux », elle doit, selon la maxime de Santé Canada, « avoir une alimentation deux fois plus saine ».

Les recommandations concernant l'alcool, le fer et la prévention de l'anémie seront abordées aux chapitres 8 « Alcool » et 24 « Anémie », respectivement.

Apport calorique

Selon l'OMS, les coûts énergétiques supplémentaires associés à la grossesse sont, respectivement, de 85, 285 et 475 kcal par jour pour chaque trimestre[11]. Ces besoins correspondent à l'augmentation du métabolisme basal liée à la grossesse, notamment l'accroissement de l'activité des systèmes cardiovasculaire, rénal et respiratoire et la synthèse des tissus maternels et fœtaux. On recommande généralement d'augmenter les apports caloriques à partir du deuxième trimestre[4,10], car les besoins au premier trimestre sont faibles. Les recommandations varient cependant légèrement d'un organisme à l'autre (tableau II). En pratique, le *Guide alimentaire canadien* recommande aux femmes enceintes d'ajouter deux ou trois portions par jour à leur alimentation aux deuxième et troisième trimestres. On considère que l'apport énergétique est suffisant lorsque le gain de poids maternel et la croissance fœtale sont adéquats[10].

Tableau II
Apport énergétique supplémentaire quotidien recommandé au cours de la grossesse (en kcal)

	Canada[a9]	OMS[b11]	Grande-Bretagne[10]
Premier trimestre	+ 0	+ 0	+ 0
Deuxième trimestre	+ 340	+ 360	+ 0
Troisième trimestre	+ 452	+ 475	+ 200

a Valeurs approximatives calculées pour des femmes sédentaires en utilisant les poids et tailles médians des Canadiennes avec un indice de masse corporelle normal.
b Organisation mondiale de la Santé

Vitamines et minéraux durant la grossesse

Acide folique

Rôles de l'acide folique durant la grossesse

L'acide folique est une vitamine hydrosoluble qui intervient dans l'expression des gènes, la synthèse des protéines et les processus liés à la multiplication des cellules et à la croissance des tissus[12]. L'acide folique se retrouve dans les légumineuses (haricots rouges, romains et blancs ; fèves de soya ; pois chiches ; lentilles), les légumes vert foncé (asperges, brocolis, laitue romaine, épinards, choux de Bruxelles), les pâtes alimentaires et les farines enrichies, les oranges et le jus d'orange, les mandarines, le cantaloup et les graines de tournesol[13]. Au cours de la grossesse, il joue un rôle de premier plan dans la croissance des tissus maternels et fœtaux et la prévention des anomalies du tube neural (ATN)[12,14,15]. En effet, les études démontrent que la prise d'acide folique avant la conception et pendant les premières semaines de la grossesse réduit de 36 à 85 % l'incidence d'ATN[12,14,15]. L'acide folique semble également réduire l'incidence de récurrence d'ATN de près de 72 %[15,16]. De plus, l'apport d'acide folique durant l'organogenèse pourrait prévenir d'autres anomalies congénitales telles que les malformations cardiaques, les anomalies de l'appareil urinaire, les fentes orofaciales, les anomalies des membres et l'hydrocéphalie congénitale[15]. On estime que 50 % des anomalies de naissance peuvent être prévenues par un apport suffisant d'acide folique chez la femme en âge de concevoir[15]. Depuis 1998, le Canada oblige les fabricants de farine blanche, de pâtes alimentaires et de semoule de maïs à enrichir leurs produits avec de l'acide folique pour augmenter l'apport quotidien et diminuer l'incidence d'ATN chez la femme enceinte[15]. Les produits enrichis en acide folique ont permis de rehausser l'apport quotidien de 100 à 200 µg[15]. Une étude a démontré que cet enrichissement avait permis de diminuer l'incidence d'ATN de 1,58 à 0,86 cas par 1000 grossesses[17]. La fortification alimentaire n'est pas pratiquée en France[2].

Anomalies du tube neural (ATN)

Les anomalies du tube neural (*spina bifida*, anencéphalie, encéphalocèle, etc.) sont dues à un défaut de fermeture de l'extrémité supérieure ou inférieure du tube neural au cours de la 3e et de la 4e semaine de grossesse après conception (du 26e au 28e jour post-conception)[17]. Chaque année, environ 400 enfants naissent avec une ATN au Canada, ce qui représente environ un cas pour 1 000 naissances[18]. L'incidence d'ATN a cependant diminué au cours des dernières décennies[17]. Cette diminution s'explique notamment par l'utilisation accrue du diagnostic prénatal, l'interruption de grossesse en présence de résultats positifs et l'utilisation plus fréquente de suppléments vitaminiques[15,17]. La majorité des ATN sont d'origine multifactorielle. Elles résultent de l'effet combiné des facteurs génétiques et environnementaux (région géographique, origine ethnique, expositions tératogènes, etc.)[12]. Les ATN peuvent donner lieu à des avortements spontanés, des mortinaissances, des handicaps de gravité variable (paralysie, hydrocéphalie, déformation des membres, trouble d'apprentissage, incontinence urinaire, etc.) ou des décès durant la petite enfance[12,15].

Recommandations canadiennes pour la supplémentation en acide folique afin de prévenir les anomalies congénitales

Prévention des récurrences d'anomalies congénitales

La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) recommandait auparavant une dose de 4 à 5 mg d'acide folique pour les femmes ayant eu un enfant atteint d'une ATN[17]. Si une dose de 5 mg est toujours recommandée pour prévenir une récurrence d'ATN, elle est maintenant recommandée pour prévenir plusieurs autres anomalies, soit l'hydrocéphalie congénitale, les cardiopathies structurelles, les anomalies des membres, les fentes orofaciales ainsi que les anomalies des voies urinaires. De plus, il est maintenant suggéré d'associer cette dose à une multivitamine (tableau III)[15].

Prévention d'une première manifestation d'anomalie congénitale

Les nouvelles directives pour les femmes en bonne santé qui ont une bonne observance du traitement et qui planifient une grossesse sont présentées au tableau III et restent sensiblement similaires aux anciennes recommandations. Une dose plus élevée est cependant requise chez les femmes qui présentent les facteurs de risque suivants : épilepsie, diabète insulinodépendant (et non gestationnel), obésité (indice de masse corporelle ≥ 35 kg/m^2), antécédents familiaux d'ATN (1er, 2e ou 3e degré tant du côté de la mère que du père ; cette précision provient des recommandations de 2003[16]) ou appartenance à un groupe ethnique à risque (les femmes sikhes et celtiques ainsi que les femmes provenant du nord de la Chine) (tableau III). Rappelons également qu'il est recommandé que les femmes recevant de l'acide valproïque ou de la carbamazépine pour le traitement d'autres maladies telles que le trouble bipolaire prennent la dose de 5 mg d'acide folique comme c'était le cas auparavant[16].

Bien que seul le diabète insulinodépendant soit cité dans les recommandations finales, un diabète maternel préexistant de type 2 est aussi associé à un risque plus élevé d'ATN et d'autres anomalies. Une récente étude épidémiologique a démontré que la prévalence d'anomalies congénitales chez les bébés dont les mères étaient atteintes de diabète de type 1 ou de type 2 était similaire. L'augmentation du risque dans ces populations était notamment associée aux ATN et aux malformations cardiovasculaires[19]. Dans cette optique, toutes les femmes souffrant de diabète préexistant (type 1 ou type 2) pourraient bénéficier de la dose quotidienne de 5 mg d'acide folique.

Cette dernière est aussi recommandée pour les femmes obèses. Une méta-analyse a associé l'obésité maternelle à une augmentation de 1,7 fois du risque d'ATN et l'obésité morbide, à une augmentation de plus de 3 fois[20].

Les recommandations de la SOGC s'appliquent également aux femmes chez qui l'on suspecte une faible observance au traitement ou qui présentent des problèmes liés à leur mode de vie : régime alimentaire variable, aucun moyen de contraception, abus de substances tératogènes comme l'alcool, le tabac et les drogues (tableau III).

Réduction des risques de malformations congénitales autres que les ATN

Les directives de la SOGC recommandent également la prise d'acide folique pour la prévention d'autres anomalies congénitales. En effet, une réduction de l'hydrocéphalie congénitale, des fentes orales, des anomalies cardiovasculaires ainsi que de celles du tractus urinaire et des membres a été montrée par des études cas-témoins. En ce qui a trait aux fentes palatines, seules les doses supérieures à 1 mg d'acide folique permettraient de diminuer les récurrences. Les résultats relatifs aux anomalies cardiovasculaires et à celles des membres ont également été reproduits lors d'études cliniques contrôlées avec répartition aléatoire. La réduction de ces autres anomalies a été corroborée par une méta-analyse se limitant aux études portant sur les suppléments vitaminiques contenant de l'acide folique (et non l'acide folique seul) qui comportaient un groupe témoin[21].

RECOMMANDATIONS FRANÇAISES POUR LA SUPPLÉMENTATION EN ACIDE FOLIQUE AFIN DE PRÉVENIR LES ANOMALIES CONGÉNITALES

La Haute Autorité de Santé française recommande une supplémentation en acide folique de 0,4 mg par jour de la 4e semaine avant la conception jusqu'à la 12e semaine d'aménorrhée (âge gestationnel). Une posologie plus importante (dose non mentionnée) est recommandée pour les femmes à risque, c'est-à-dire celles qui ont des antécédents de *spina bifida*, qui souffrent de diabète ou qui prennent un traitement antiépileptique[2].

Tableau III
Recommandations canadiennes sur la prise d'acide folique pour la prévention des anomalies congénitales[15]

Type de femmes	Dose d'acide folique
Prévention d'une première manifestation d'anomalie congénitale	
En santé, bonne observance, grossesse planifiée	0,4 à 1 mg par jour en association avec une multivitamine 2 à 3 mois avant la conception, pendant toute la grossesse et jusqu'à 4 à 6 semaines post-partum (ou tant que l'allaitement se poursuit)
Épilepsie, diabète préexistant, obésité (IMC ≥ 35 kg/m^2), antécédents familiaux d'ATN, groupe ethnique à risque (femmes sikhes et celtiques, femmes provenant du nord de la Chine)	5 mg par jour en association avec une multivitamine 3 mois avant la conception et jusqu'à la 12e ou 14e semaine après les dernières menstruations (10e ou 12e semaine post-conception), puis 0,4 à 1 mg par jour en association avec une multivitamine jusqu'à 4 à 6 semaines post-partum (ou tant que l'allaitement se poursuit)
Faible observance du traitement, problèmes liés au mode de vie (régime alimentaire variable, aucun moyen de contraception, abus de substances tératogènes – alcool, tabac, drogues, médicaments à des fins récréatives)	
Prévention d'une récurrence	
Femme ayant eu un enfant souffrant d'une anomalie congénitale (ATN, hydrocéphalie congénitale, cardiopathie structurelle, anomalies des membres, fentes orofaciales, anomalie des voies urinaires)	5 mg par jour en association avec une multivitamine 3 mois avant la conception et jusqu'à la 12e ou 14e semaine après les dernières menstruations (10e ou 12e semaine post-conception), puis 0,4 à 1 mg en association avec une multivitamine jusqu'à 4 à 6 semaines post-partum (ou tant que l'allaitement se poursuit)

IMC : indice de masse corporelle

Calcium et vitamine D

Le calcium est essentiel au bon fonctionnement du système nerveux et du cœur et il est indispensable pour la contraction musculaire et la coagulation du sang. Il joue également un rôle fondamental dans le développement du squelette fœtal et le maintien de l'intégrité de l'os. La vitamine D facilite l'absorption intestinale du calcium et son utilisation par l'organisme. Elle est produite à partir du 7-déhydrocholestérol présent dans la peau sous l'effet de la lumière. Elle peut aussi être obtenue par l'absorption d'aliments enrichis (par ex., le lait et les produits laitiers faits à partir de lait enrichi) ou non (par ex., le saumon). Les apports recommandés pendant la grossesse sont de 1 000 à 1 300 mg de calcium et de 600 unités de vitamine D par jour[4,9,22].

La déficience en vitamine D est associée à des issues défavorables pour la mère et le fœtus : prééclampsie et diabète gestationnel pour la mère, retard de croissance intra-utérine, pathologies squelettiques, hypocalcémie néonatale et crises convulsives chez le nouveau-né[10,23]. Bien qu'il existe des preuves physiologiques suggérant un lien de causalité, il est malaisé d'établir si la carence en vitamine D n'indique pas seulement un problème sous-jacent causal.

Les femmes défavorisées sur le plan socio-économique, les adolescentes et les végétariennes sont les plus à risque de souffrir d'une carence en calcium.

La déficience en vitamine D est plus fréquente chez les femmes qui portent régulièrement des vêtements couvrant la majeure partie de leur peau, qui habitent dans des régions septentrionales durant les mois d'hiver, qui s'exposent peu au soleil ou qui ont une pigmentation de peau foncée, notamment les personnes d'origine asiatique[4]. Une étude canadienne indique que 64 % des femmes enceintes vivant à des latitudes boréales présentent une insuffisance en vitamine D (concentrations sériques de moins de 75 mmol/L) l'été et 89 % l'hiver. Selon d'autres données, la déficience en vitamine D est plus faible chez les femmes de race blanche et chez celles qui consomment plus de lait[24]. À la suite de ces enquêtes, Santé Canada a augmenté les apports quotidiens recommandés en vitamine D durant la grossesse à 600 unités tout en fixant l'apport maximal quotidien à 4 000 unités[25].

L'intérêt d'une supplémentation en vitamine D pendant la grossesse n'a pas été prouvé par des essais comparatifs randomisés (revue Cochrane en cours)[4]. La plupart des sociétés savantes préconisent d'abord une augmentation de l'apport alimentaire en calcium et en vitamine D[4,9]. En Grande-Bretagne, une supplémentation en vitamine D de 10 µg (400 unités) par jour est recommandée pendant la grossesse[7,10]. En France, une dose unique de 100 000 unités est proposée aux femmes à risque de carence au début du 6e ou du 7e mois lorsque la supplémentation n'a pas été entreprise dès le début de la grossesse[26,27].

Autres vitamines et minéraux

Un apport supplémentaire en vitamine A (ou rétinol) est nécessaire pendant la grossesse, en particulier au troisième trimestre, pour soutenir la croissance du fœtus et des tissus maternels. Les besoins sont augmentés d'environ 10 % durant la grossesse. Une association entre un faible niveau de vitamine A chez la mère et un retard de croissance intra-utérine a été rapportée chez les populations à risque de déficience en vitamine A (comme les adolescentes)[5]. Une méta-analyse réalisée par le groupe Cochrane a prouvé que la supplémentation prénatale en vitamine A réduit le risque d'anémie maternelle pour les femmes qui vivent dans des zones où l'avitaminose A est fréquente ou qui sont porteuses du VIH. Cette supplémentation aurait aussi un effet bénéfique sur le risque d'infection maternelle, mais les données à ce sujet sont de faible qualité[28]. Dans les pays industrialisés toutefois, l'inquiétude porte surtout sur les apports excessifs de vitamine A, car elle devient tératogène à forte dose[10,27]. Il est suggéré de ne pas dépasser 10 000 unités par jour en vitamine A (n'incluant pas les apports en bêtacarotène)[26]. Le foie et les produits à base de foie peuvent contenir de grandes quantités de vitamine A ; les femmes enceintes devraient donc éviter de les consommer[7,10,27].

Les femmes enceintes ont aussi besoin de plus grandes quantités d'autres nutriments comme le zinc, le magnésium et les vitamines B_1, B_2, B_6 et C. La diminution de l'excrétion rénale de certains nutriments comme la vitamine B_2[10], une réponse adaptative de l'organisme à la grossesse, permet de prévenir les carences. On n'observe pas de déficience de ces nutriments chez les femmes nord-américaines en bonne santé[22].

Les supplémentations multivitaminiques

L'intérêt d'une supplémentation multivitaminique systématique au cours de la grossesse par rapport à la supplémentation simple en acide folique et en fer recommandée par l'OMS n'a pas été prouvé[29,30]. Une méta-analyse récente tend cependant à montrer qu'une supplémentation plus complète incluant des compléments multivitaminés permet de réduire la fréquence des naissances d'enfants de faible poids (risque relatif = 0,83, IC95 % : 0,74-0,93)[31]. De plus, la plupart des études sur lesquelles se base la méta-analyse ont été réalisées dans des pays en voie de développement et leurs résultats ne sont probablement pas transposables à nos populations.

Il faut souligner que certaines substances présentes dans les multivitamines, comme la vitamine A, peuvent être dangereuses à forte dose. Il convient donc de conseiller aux femmes d'éviter la prise de plusieurs doses quotidiennes de multivitamines[9].

En France et en Grande-Bretagne, seul l'apport complémentaire en acide folique est recommandé aux femmes qui ont une alimentation variée et équilibrée[7,27]. Au Canada, la prise d'une multivitamine contenant 0,4 mg d'acide folique et 16 à 20 mg de fer est conseillée[9] (se référer au chapitre 24 « Anémie » pour plus d'information sur les besoins en fer durant la grossesse). Le tableau IV présente quelques exemples des besoins en nutriments de la femme enceinte.

Tableau IV
Besoins quotidiens de la femme enceinte en nutriments

Vitamines et minéraux	États-Unis et Canada[4,9]
Calcium (mg)	1 000-1 300*
Fer élémentaire (mg)	27
Folate (µg)	600**
Iode (mg)	220
Riboflavine B_2 (mg)	1,4
Thiamine B_1 (mg)	1,4
Vitamine A (µg)	770
Vitamine B_{12} (mg)	2,6
Vitamine C (mg)	85
Vitamine D (mg)	5 (200 unités) et 15 (600 unités)
Zinc (mg)	11-12

* 1300 mg pour les femmes de 18 ans et moins
**Besoins pour la femme enceinte : se référer à la section acide folique pour la dose recommandée pour la prévention des anomalies congénitales

Les acides gras essentiels

Les acides gras essentiels (AGE), c'est-à-dire l'acide linoléique et l'acide linolénique, sont fondamentaux pour le bon développement nerveux et visuel du fœtus. Les acides gras polyinsaturés (AGPI) à longue chaîne, l'acide arachidonique (AA) et l'acide docosahexanoïque (ADH) sont les dérivés des AGE les plus recherchés pendant la grossesse[10]. En effet, l'AA et l'ADH s'accumulent dans le cerveau du fœtus, en particulier pendant la deuxième moitié de la grossesse[32].

Les apports recommandés en ADH sont d'au moins 200 mg par jour[32]. Ils peuvent être comblés en consommant une à deux portions de poisson de mer par semaine, y compris les poissons gras comme le saumon, la sardine ou le maquereau, qui sont d'excellentes sources d'AGPI[9,10,32]. La consommation de cette quantité de poisson ne fait généralement pas dépasser la dose tolérable de contaminants de l'environnement. Les autres sources d'AGPI sont les aliments enrichis et les suppléments diététiques. Les AGE alimentaires, précurseurs de l'ADH et de l'AA, se retrouvent en premier lieu dans les huiles végétales (par ex., l'huile de canola ou de soja), les margarines à base d'huile non hydrogénée, de même que dans certaines noix ou graines. Ils sont beaucoup moins efficaces que la consommation directe d'ADH pour le stockage dans le cerveau du fœtus[32]. L'AA se retrouve en quantité modérée dans la viande de bœuf et de porc, et dans les œufs. La modification des habitudes alimentaires, idéalement avant et pendant les six premiers mois de la grossesse et particulièrement en ce qui concerne les poissons et les huiles, est le moyen le plus efficace de couvrir les besoins du fœtus en AGPI[8].

Certaines études montrent que l'apport complémentaire en AGPI sous la forme d'huile de poisson influence positivement le poids à la naissance et la durée de la grossesse[10,32]. Les résultats recensés dans la littérature sont cependant contradictoires et la supplémentation n'est pas recommandée en pratique[4]. De plus, l'huile de foie de morue est déconseillée pendant la grossesse, car elle peut contenir des niveaux élevés de vitamine A[10].

Les données d'innocuité des suppléments d'AGPI sont présentées au chapitre 7 « Produits de santé naturels ».

L'iode

Les besoins en iode de la femme augmentent d'environ 50 µg par jour au cours de la grossesse en raison d'une augmentation de la clairance rénale de l'iode chez la mère, du transfert fœtoplacentaire de l'iode et d'une stimulation de la thyroïde maternelle[8]. L'apport total en iode recommandé est de 220 µg par jour pendant la grossesse[4,5].

La carence en iode peut entraîner une hypothyroïdie et l'apparition d'un goitre. Ces problèmes peuvent avoir des conséquences importantes sur la maturation du cerveau fœtal et être associés à des troubles du développement neurocognitif chez l'enfant[5].

La consommation d'aliments riches en iode est donc conseillée pendant la grossesse : lait et produits laitiers, crustacés, poissons de mer (frais, surgelés ou congelés), œufs et sel iodé.

Le fait d'habiter en zone endémique de goitre, le tabagisme, les grossesses rapprochées, les régimes restrictifs ou particuliers (végétarisme, végétalisme), les nausées ou vomissements limitant les apports alimentaires sont des facteurs de risque de déficience en iode. Dans ces situations, une supplémentation orale de 100 µg par jour peut être indiquée (habituellement contenue dans les multivitamines prénatales)[8,26].

Les probiotiques

Les données sur les probiotiques sont présentées au chapitre 7 « Produits de santé naturels ».

La sécurité alimentaire

Le poisson

La consommation de poisson pendant la grossesse pose actuellement un dilemme. Comme nous l'avons vu, le poisson est une source importante d'AGPI, mais il peut aussi être contaminé par le méthylmercure et les biphényles polychlorés, des substances qui sont potentiellement nocives pour le développement du fœtus.

Plusieurs études d'observation ont établi un lien entre une consommation accrue de poisson et une légère augmentation de la durée de la gestation et de meilleurs indices de développement neurologique chez l'enfant[9].

On recommande actuellement de consommer deux portions de poisson cuit par semaine (150 g/portion), dont l'une de poisson gras, sans toutefois dépasser deux portions de poisson gras par semaine. Les poissons gras comprennent le thon frais (pas en conserve), le saumon, le maquereau, la sardine et la truite. Les femmes enceintes devraient éviter de consommer de grands poissons prédateurs comme le requin, l'espadon, le siki et le marlin, qui sont plus susceptibles d'être contaminés par le méthylmercure, et limiter la quantité de thon blanc en conserve ou frais à deux boîtes de taille moyenne par semaine ou à un ou deux steaks de thon frais (150 g) par mois[6,8-10,32]. Il n'existe aucune limite de consommation pour le thon pâle en conserve[13,33].

La prévention des allergies[8,10]

La prévalence des allergies (alimentaires ou non) est en augmentation. Le risque pour un enfant de présenter une allergie est augmenté de 20 et 32 % respectivement en cas d'allergie chez un parent ou dans la fratrie.

Des études ont montré le passage d'allergènes alimentaires à travers le placenta ainsi que la capacité du fœtus de se sensibiliser à ces allergènes. Si ces résultats plaident en faveur de la mise en place de mesures diététiques d'éviction pour prévenir le développement d'allergies chez l'enfant à naître, le bénéfice de telles mesures n'a cependant pas encore été démontré.

En Grande-Bretagne et en France, on recommande actuellement d'éviter la consommation d'arachides et de produits dérivés pendant la grossesse en cas d'antécédents familiaux de maladie atopique (c'est-à-dire si l'un des parents ou un enfant de la fratrie souffre d'allergie saisonnière, d'asthme, d'eczéma ou d'autres allergies). En effet, l'arachide est un aliment accessoire dans l'alimentation occidentale et peut déclencher des réactions allergiques sévères.

La caféine

Une consommation importante de caféine a été associée à un délai de conception prolongé et à un risque augmenté d'avortement spontané et de faible poids à la naissance[34]. Les études qui ont rapporté ces associations comportaient souvent des failles méthodologiques importantes. Dans l'ensemble, une prise inférieure à 300 mg par jour ne semble pas avoir d'effet néfaste sur le déroulement de la grossesse. Aucun effet néfaste malformatif ou fœtotoxique n'a été associé à la caféine[4,8,34]. Dans des situations de consommation excessive, des troubles du rythme cardiaque fœtal résolutifs ont été décrits.

La caféine est présente en proportion variable dans un grand nombre de boissons et aliments : café, thé, chocolat, certains sodas, boissons énergisantes, etc.

On recommande généralement aux femmes enceintes de limiter leur consommation de caféine à 200-300 mg par jour (environ 3 tasses de café)[6,8,35].

Les édulcorants

La consommation de quantités modérées d'édulcorants artificiels (y compris ceux présents dans les médicaments), ces substituts de sucre qu'on retrouve dans une grande variété de produits alimentaires et de boissons, n'est pas déconseillée durant la grossesse[4,36]. Ainsi, le recours occasionnel à l'acésulfame de potassium, l'aspartame et le sucralose est considéré comme sûr pendant la grossesse. Les femmes enceintes doivent cependant être mises en garde contre la consommation excessive de produits qui contiennent des édulcorants artificiels, car ils risquent de remplacer des aliments riches en nutriments qui constituent une source d'énergie de qualité. La dose journalière maximale d'aspartame reconnue internationalement est de 40 mg/kg de poids corporel[36]. Cette quantité correspond à 18 canettes de 355 ml de cola « diète » par jour pour une personne de 60 kg[37]. Santé Canada recommande d'éviter la saccharine et les cyclamates pendant la grossesse[13].

Dans une vaste étude de cohortes réalisée récemment, la consommation d'édulcorants a été associée à un risque accru d'accouchement prématuré

provoqué médicalement, sans qu'un lien de causalité ait cependant pu être établi[38]. Ce résultat doit être complété par d'autres études avant de pouvoir en tirer des conséquences cliniques. Par mesure de précaution, une consommation faible à modérée d'édulcorants devrait être privilégiée au cours de la grossesse.

Les boissons énergisantes

La sécurité de la consommation par les femmes enceintes et allaitantes de boissons désignées sous le terme de « boissons énergisantes », qui contiennent des concentrations souvent très variables de caféine (240-320 mg/L), de taurine (300-4 000 mg/L) et de glucuronolactone (2 000-2 400 mg/L), n'a pas été directement évaluée[39,40].

La teneur en caféine de ces boissons étant cependant très élevée, leur consommation peut entraîner le dépassement de la dose maximale de caféine recommandée chez la femme enceinte, qui est de 300 mg par jour. De plus, un récent essai contrôlé restreint a mis en évidence une hausse de la pression artérielle, une augmentation de l'agrégation plaquettaire et une déficience de la fonction endothéliale une heure après la consommation d'une boisson contenant de la caféine, de la taurine et du glucurolactone[41].

Par conséquent, la consommation de boissons « stimulantes » ou « énergisantes » est déconseillée chez la femme enceinte[40]. Santé Canada a d'ailleurs publié des recommandations pour l'étiquetage de ces boissons et demandé d'inscrire qu'elles sont déconseillées aux femmes enceintes[40].

Les phyto-œstrogènes

Parmi les différents composants du soja, on retrouve les phyto-œstrogènes, dont les plus connues sont les isoflavones. Ces molécules présentent de fortes similarités avec l'œstradiol.

Des études expérimentales chez l'animal ont associé l'exposition *in utero* aux phyto-œstrogènes à des anomalies de développement des organes génitaux et à des troubles de la fertilité et du comportement sexuel[42,43]. Même si aucune anomalie de ce type n'a été décrite chez l'homme, ces résultats incitent à la prudence, d'autant plus qu'il a été prouvé que les phyto-œstrogènes traversent le placenta et que leur concentration est nettement plus élevée dans le sérum du cordon ombilical que dans le sérum maternel[44,45]. Par ailleurs, une étude expérimentale chez l'animal a montré que la consommation de phyto-œstrogènes pendant la grossesse protège le bébé contre l'hypertrophie cardiaque à l'âge adulte[46], mais ces données ne peuvent être transférées à l'homme pour l'instant.

On recommande à la population de ne pas consommer plus de 1 mg/kg/jour de phyto-œstrogènes. Les femmes enceintes ou qui allaitent devraient se plier à cette recommandation et éviter d'utiliser des produits de santé naturels contenant des phyto-œstrogènes. Les femmes qui sont intolérantes au lactose ou qui n'aiment

pas les produits laitiers devraient toutefois consommer un minimum de deux verres de lait ou de boisson de soja enrichie chaque jour pour obtenir les apports recommandés en calcium et en vitamine D[13,46].

La prévention du risque infectieux alimentaire

Listériose

La listériose est une maladie causée par une bactérie appelée *Listeria monocytogenes* qui se présente sous la forme d'un syndrome pseudogrippal. Elle peut provoquer une fausse couche, une mortinaissance, un accouchement prématuré ou une atteinte fœtale sévère. Elle se transmet généralement par des aliments contaminés. La *Listeria monocytogenes* est détruite par la chaleur, mais elle peut continuer à croître au froid[13].

Pour prévenir la listériose, la femme enceinte devrait éviter de consommer des fromages et d'autres produits laitiers non pasteurisés, des fromages à pâte molle non cuits (brie, camembert), des fromages frais (par ex., Queso Fresco®, Blanco®, etc.), des charcuteries froides non séchées, des poissons et des coquillages crus ou fumés réfrigérés, des graines germées crues, des saucisses fumées crues et des plats tout prêts du commerce, en particulier ceux qui ne doivent pas être réchauffés (salades, quiches, etc.). Pour les charcuteries comme les pâtés, les rillettes, les produits en gelée, le jambon, etc., il faut préférer les produits préemballés et les consommer rapidement après l'achat[7,8,10,13,27]. Pour plus de sûreté, il est recommandé, lorsqu'approprié, de cuire ou de bien réchauffer les aliments avant de les consommer[13].

Salmonellose

La salmonelle est une bactérie qui provoque une infection alimentaire sévère avec diarrhées et vomissements. On la trouve habituellement dans l'eau et les aliments crus ou mal cuits tels que la volaille, les œufs, le lait et la viande. Les animaux domestiques comme les tortues et les oiseaux peuvent aussi en être porteurs.

La salmonellose peut provoquer une fausse couche ou déclencher le travail préterme chez la femme enceinte.

Pour la prévenir, la femme enceinte devrait éviter de manger des œufs crus ou des aliments contenant des œufs crus ou partiellement cuits comme la mayonnaise maison. Les œufs devraient de préférence être cuits jusqu'à ce que le blanc et le jaune soient solides. Toutes les viandes, en particulier les volailles, doivent être bien cuites et les femmes enceintes devraient se laver soigneusement les mains après la manipulation de ces aliments. Les aliments crus et cuits devraient être manipulés et entreposés séparément dans le réfrigérateur (de sorte que les aliments crus ne puissent tomber sur les aliments cuits) afin d'éviter le risque de contamination croisée[7,8,10,27].

Toxoplasmose

La toxoplasmose est causée par le parasite *Toxoplasma gondii*. Ce parasite est largement répandu chez les animaux, principalement sous forme de kystes dans les muscles. Chez l'homme, la toxoplasmose peut se traduire par une fièvre, des adénopathies et une asthénie, mais elle est généralement asymptomatique. Une fois infecté, le sujet développe des anticorps qui lui confèrent une immunité contre de nouvelles infections.

La principale source d'infection est la consommation d'aliments crus ou insuffisamment cuits. La toxoplasmose peut aussi être transmise par l'ingestion d'ovocytes excrétés par les chats et de sol ou d'eau contaminés (par ex., les fruits mal lavés).

La toxoplasmose congénitale peut entraîner des mortinaissances, des fœtopathies graves et des séquelles invalidantes (retard psychomoteur, choriorétinite). Si le risque de transmission mère-enfant augmente avec l'âge gestationnel au moment du contage, les conséquences de la toxoplasmose sont plus graves lorsque l'âge gestationnel de contage est faible.

Pour la prévenir, la femme enceinte non immunisée devrait bien laver les fruits et les légumes et éviter la consommation de viande crue ou mal cuite et de produits laitiers non pasteurisés. En outre, elle devrait éviter tout contact avec le sol ou les litières pour chats (porter des gants pour jardiner ou pour changer la litière)[7,8,10,27].

Dans certains pays comme la France et la Grande-Bretagne, le suivi du statut sérologique des femmes non immunisées est préconisé pendant toute la grossesse.

La prise de poids

La prise de poids pendant la grossesse est physiologique. Elle correspond au poids du fœtus, du liquide amniotique et du placenta (35 % du gain total) ainsi qu'à l'augmentation du volume extracellulaire et du volume plasmatique maternel, au développement de certains tissus (seins, utérus) et à l'accumulation de graisses[9].

Cette prise de poids est déterminée par l'indice de masse corporelle (IMC) prégrossesse, mais aussi par des facteurs génétiques, socioculturels et économiques[9].

L'évolution de la prise de poids au cours de la grossesse est exponentielle (figure 1). Environ 5 % de la prise de poids totale se fait au premier trimestre de la grossesse et le poids augmente ensuite d'environ 0,42 kg par semaine en fonction de l'IMC prégrossesse (tableau V).

Il existe une relation linéaire directe entre la prise de poids maternelle et le poids de naissance du nouveau-né en fonction de l'âge gestationnel[47]. Selon les recommandations françaises[8] et de l'OMS, une prise de poids maternelle de 12 kg est associée à une croissance optimale du fœtus et au plus faible risque de complication durant la grossesse et à l'accouchement. Les femmes maigres sont encouragées à prendre plus de 12 kg tandis que pour les femmes en surcharge pondérale, une prise de poids plus modérée mais jamais inférieure à

7 kg est conseillée[8]. Les recommandations américaines et canadiennes sont plus détaillées en fonction de catégories d'IMC prégrossesse (tableau V), sans données spécifiques à l'âge (adolescentes) ou au groupe ethnique[9,47]. En cas de grossesse multiple, la prise de poids conseillée est supérieure (tableau V)[8-10,47], mais les données disponibles ne permettent pas de spécifier la prise de poids optimale en cas de grossesse triple ou plus.

Tableau V
Recommandations américaines concernant la prise de poids en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) prégrossesse[9,47]

	Grossesse unique		Grossesse gémellaire
Catégorie de poids avant la grossesse (IMC en kg/m²)	Prise de poids totale *étendue en kg*	Prise de poids aux 2e et 3e trimestres* *moyenne (étendue) en kg/semaine*	Prise de poids totale *étendue en kg*
Faible poids (< 18,5)	12,5-18	0,5 (0,44-0,58)	**
Poids normal (18,5-24,9)	11,5-16	0,4 (0,35-0,50)	17-25
Surpoids (25,0-29,9)	7-11,5	0,3 (0,23-0,33)	14-23
Obésité (≥ 30,0)	5-9	0,2 (0,17-0,27)	11-19

* En supposant une prise de poids de 0,5-2 kg au 1er trimestre
** Les données disponibles ne permettent pas d'établir de lignes directrices pour les femmes de poids insuffisant enceintes de jumeaux

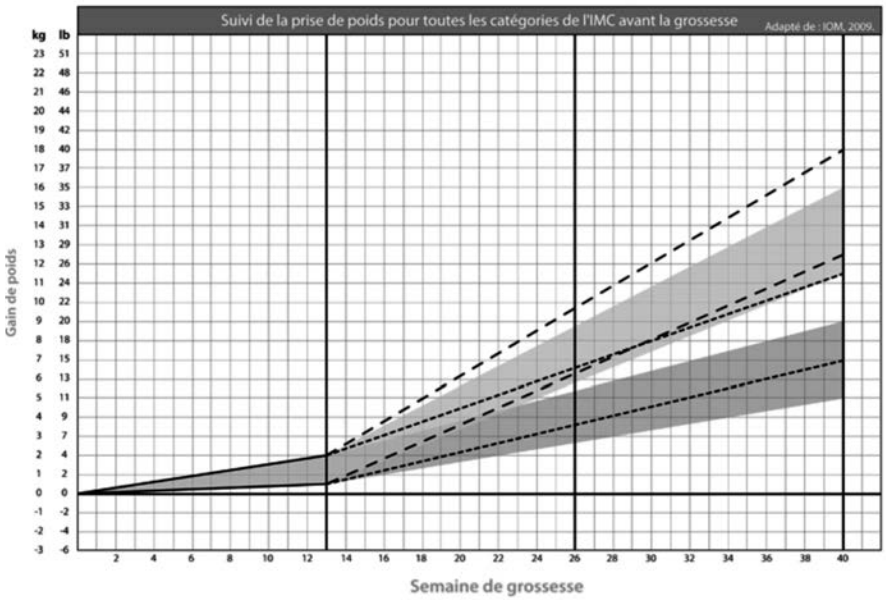
Les troubles hypertensifs de la grossesse et le diabète gestationnel sont des complications majeures pour lesquelles l'excès de prise de poids pendant la grossesse a été mis en cause[10,47]. De plus, une prise de poids excessive est associée à la macrosomie fœtale et à ses complications (dystocie, traumatisme obstétrical, asphyxie du nouveau-né, césarienne, mortalité périnatale, excès de poids et diabète de type 2 chez l'enfant). Une prise de poids extrême pendant la grossesse est aussi liée à une plus importante rétention de poids après l'accouchement susceptible de mener au surpoids et à l'obésité dans la période du post-partum[4,10,47].

Une faible prise de poids pendant la grossesse est associée à un risque augmenté d'accouchement prématuré[10,47] (courbe en U de faible amplitude) et d'enfant de faible poids de naissance, en particulier chez les femmes maigres ou de poids normal avant la grossesse[10,47]. La corrélation entre un retard de croissance intra-utérine à la naissance et le développement d'hypertension artérielle, de maladie coronarienne et de diabète de type 2 à l'âge adulte est à la base de la théorie de la « programmation fœtale »[47]. L'échec de l'allaitement maternel peut parfois être attribué à une prise de poids insuffisante[47].

Une évaluation du poids et de l'IMC est nécessaire au début du suivi d'une grossesse. Les autorités de santé britanniques ne recommandent pas la surveillance systématique de la prise de poids à chaque consultation lors du suivi[7,48], car aucune intervention n'a réellement prouvé son efficacité en cas de prise de poids anormale. Les recommandations américaines[47], canadiennes[9] et françaises[8] préconisent de

surveiller le poids maternel (figure I) afin d'identifier une évolution anormale et de proposer une prise en charge.

Figure 1
Évolution du poids au cours de la grossesse en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) prégrossesse[9,47]



Légende	IMC avant la grossesse	Intervalle de gain de poids total recommandé
— — — — — —	< 18,5	12,5 – 18 kg (28 – 40 lb)
	18,5 – 24,9	11,5 – 16 kg (25 – 35 lb)
- - - - - - - - - - - -	25,0 – 29,9	7 – 11,5 kg (15 – 25 lb)
	≥ 30	5 – 9 kg (11 – 20 lb)

L'activité physique[4,9,49-51]

L'activité physique aide les femmes enceintes à contrôler leur prise de poids et à accepter plus facilement les changements physiques qui accompagnent la grossesse. Une activité physique régulière de faible intensité chez la femme enceinte n'est pas associée à un risque de complications obstétricales et participe à la prévention du diabète gestationnel, notamment chez les femmes obèses. Elle pourrait aussi prévenir les douleurs musculo-squelettiques, notamment lombaires, qui sont fréquentes en fin de grossesse. L'efficacité de l'activité physique pour prévenir la prééclampsie n'a pas été démontrée[52].

En l'absence de contre-indications (tableau VI), une activité physique régulière (30 minutes par jour) est recommandée aux femmes enceintes, qu'elles soient habituellement sédentaires ou non. Les exercices physiques doivent être adaptés à la condition de la patiente, et il est préférable d'éviter les activités à risque de traumatisme abdominal ou de chute. Les activités les mieux adaptées à la femme

enceinte sont la marche, la nage, le vélo stationnaire et l'aquaforme, car leur but est de maintenir ou d'atteindre une bonne condition physique sans réaliser de performances sportives. Il est en effet préférable d'éviter les efforts trop intenses ou trop prolongés, car il existe une relation inverse entre le poids de naissance et le niveau d'activité physique[8]. La plongée sous-marine est contre-indiquée en raison du risque de malformation fœtale ou d'accident de décompression[27].

Les relations sexuelles pendant la grossesse ne sont associées à aucune complication[7,27].

Tableau VI
Contre-indications aux activités physiques pendant la grossesse[50]

Contre-indications absolues	Contre-indications relatives
Rupture des membranes	Avortement spontané antérieur
Travail prétermе	Naissance prématurée antérieure
Hypertension gestationnelle	Trouble cardiovasculaire léger ou modéré
Béance cervico-isthmique	Trouble respiratoire léger ou modéré
Retard de croissance fœtale	Anémie (Hb < 100 g/L)
Grossesse multiple (≥ triplets)	Malnutrition ou trouble alimentaire
Placenta prævia (> 28 semaines)	Grossesse gémellaire (> 28 semaines)
Saignements persistants durant le 2e ou 3e trimestre	Autres problèmes médicaux importants
Diabète de type 1 non maîtrisé, pathologie thyroïdienne ou autre pathologie cardiovasculaire, respiratoire ou générale grave	

Cas particuliers

Femmes végétariennes[4,8,10]

La prise en charge de l'alimentation d'une femme enceinte végétarienne peut être un défi de taille, surtout lorsqu'elle est végétalienne et ne consomme aucun produit d'origine animale. En règle générale, un régime végétarien ou végétalien peut répondre aux demandes accrues d'énergie et de protéines au cours de la grossesse, mais les apports recommandés en certaines vitamines et en minéraux sont parfois difficiles à atteindre. En fonction du régime qu'elles pratiquent, les patientes végétariennes peuvent manquer de riboflavine, de vitamine B_{12}, d'iode, de fer, de zinc (végétalien), de calcium (pas de produits laitiers) et de vitamine D (pas de poisson). Même si les apports alimentaires en fer sont adéquats, son absorption est inhibée par les tanins (dans le thé), les phytates (dans les céréales et les légumineuses) et les fibres, des aliments qui sont généralement privilégiés par les végétariens. Les patientes qui consomment certains produits d'origine animale (par ex., les lacto-ovo-végétariennes) souffrent rarement de déficiences nutritionnelles.

Une supplémentation en iode (100 µg par jour) peut leur être conseillée (habituellement contenue dans les multivitamines prénatales).

En conclusion, les femmes enceintes végétariennes devraient être dirigées vers un nutritionniste pour évaluer leurs apports et, éventuellement, pour les adapter ou conseiller une supplémentation.

Adolescentes enceintes[4,5,8-10]

La grossesse chez les adolescentes est associée à un gain de poids inférieur et un risque accru d'hypertension gestationnelle, de travail prétermе, d'enfant de faible poids de naissance, d'anémie et de mortalité maternelle.

Souvent, les adolescentes n'ont pas une alimentation qualitativement adéquate pour couvrir leurs besoins, d'autant plus qu'il peut exister une compétition entre les besoins liés à la grossesse et ceux liés à la croissance et au développement. Ainsi, les besoins en calcium sont plus importants chez les adolescentes du fait de la croissance osseuse, et elles devraient consommer trois à quatre portions de lait ou de produits laitiers par jour.

Il faut donc s'assurer que les besoins en calcium, en acide folique, en zinc et en fer de l'adolescente enceinte sont couverts par son alimentation. Leur prise de poids pendant la grossesse devrait correspondre à l'extrémité supérieure de la fourchette recommandée en fonction du poids prégrossesse (tableau V).

Santé Canada recommande aux adolescentes de prendre une multivitamine pendant toute la durée de la grossesse.

Femmes obèses

L'obésité est un facteur de risque indépendant d'anomalies du tube neural, de mortalité fœtale, d'hypertension gestationnelle, de diabète gestationnel, d'accouchement prématuré, d'enfant de faible poids de naissance et de complications maternelles périnatales, y compris anesthésiques et péri-opératoires[4,10,53]. L'incidence de ces complications est proportionnelle à l'IMC prégrossesse.

Le poids et la taille de chaque patiente doivent être mesurés et l'IMC calculé en début de grossesse. La prise en charge médicale au cours de la grossesse doit être l'occasion de conseiller la patiente obèse en terme de nutrition et d'activité physique et de la référer à un professionnel de la nutrition[6,53].

La patiente doit aussi être informée des risques associés à l'obésité lors d'une grossesse et des moyens mis en œuvre pour les prévenir et les surveiller.

Les programmes de perte de poids ne sont pas conseillés pendant la grossesse, car ils entraînent une lipolyse et donc une acidocétose qui est inversement corrélée aux scores de développement neurologique[6]. Cette acidocétose peut être prévenue par l'adoption d'un régime riche en glucides à faible indice glycémique (lentilles et autres légumes secs, céréales en grain). Une telle alimentation peut être recommandée aux femmes enceintes obèses, car elle permet en outre de diminuer le risque de développement d'un diabète gestationnel[6].

Les patientes qui ont subi une chirurgie bariatrique doivent éviter de tomber enceintes dans les 12 à 18 mois suivant la chirurgie. En cas d'anneau gastrique, elles doivent être suivies par une équipe chirurgicale à cause du risque de migration en cours de grossesse. Elles sont à risque de développer un déficit en fer, en vitamine B_{12}, en calcium et en acide folique et doivent donc faire l'objet d'un suivi nutritionnel pendant la grossesse[53].

Période du post-partum

Perte de poids

La perte de poids après l'accouchement varie d'une femme à l'autre. Certaines reprennent leur poids prégrossesse (plus ou moins 1 ou 2 kg) un an après l'accouchement. Environ 20 à 30 % des femmes pèseront 4 ou 5 kg de plus au même moment[9].

Besoins énergétiques

Les besoins nutritionnels durant l'allaitement sont plus importants que durant la grossesse. Dans les quatre à six premiers mois de vie, les bébés doublent leur poids de naissance et l'énergie fournie par le lait de la mère durant les quatre premiers mois équivaut à la quantité d'énergie requise durant toute la grossesse[5].

Les femmes qui allaitent doivent prendre un surplus d'énergie équivalent à 500 kcal (2 100 kJ) par jour pour répondre aux besoins de l'allaitement[2]. Après 6 mois, les besoins additionnels diminuent avec la production de lait et n'atteignent plus que 400 kcal (1 600 kJ) par jour[5].

Besoins en vitamines et minéraux

À l'exception du fer, les besoins en vitamines et minéraux sont plus importants durant l'allaitement[5,22]. On peut consulter les recommandations canadiennes pour les apports nutritionnels de référence endossés par Santé Canada[22,25].

Les femmes qui allaitent peuvent continuer à prendre leur supplément prénatal. Des carences en calcium, en magnésium, en zinc, en vitamine B_6 et en acide folique ont été notées chez les femmes dont l'apport énergétique est inférieur aux recommandations. Les patientes qui ne consomment pas de produits laitiers devraient prendre 400 unités de vitamine D et 1 000 mg de calcium par jour et combler avec les sources alimentaires pour atteindre au moins 600 unités par jour[25]. Par ailleurs, les femmes végétaliennes devraient prendre un supplément quotidien de 2,6 µg de vitamine B_{12}[5]. Chez les femmes à risque de carence alimentaire, un supplément vitaminique peut être recommandé.

Contraception post-partum

Contraception

Les femmes qui allaitent ont souvent besoin d'une méthode de contraception supplémentaire, car la méthode d'aménorrhée attribuable à la lactation repose sur des critères stricts qui sont difficiles à respecter. En fait, pour qu'elle soit efficace à 98-99 %, on doit s'assurer que la femme n'est pas menstruée, que l'enfant allaité est âgé de moins de 6 mois, que l'intervalle minimal entre les tétées soit inférieur à 4 heures le jour et à 6 heures la nuit et que l'enfant ne reçoive pas plus de 5 à 10 % de ses boires en suppléments[54].

Les recommandations concernant l'utilisation des contraceptifs en post-partum se subdivisent en deux grandes catégories selon que la femme allaite ou non. Il est important de se rappeler que le risque de thromboembolie veineuse (TEV) est augmenté en post-partum dans les deux cas[55]. Le risque de grossesse pendant les 21 premiers jours en post-partum est faible, mais il augmente à partir de ce point, l'ovulation pouvant se produire avant le retour des menstruations et aussi tôt que 25 jours après l'accouchement[55,56]. Entre 21 et 42 jours après l'accouchement, les femmes qui ne présentent aucun risque de TEV peuvent débuter les contraceptifs hormonaux combinés (CHC). Toutefois, en présence d'un risque de TEV (par ex., césarienne récente, tabagisme, ≥ 35 ans, etc.), il faut attendre au moins 42 jours en post-partum avant de débuter les CHC[56]. Si la femme allaite, il faut aussi considérer les effets des CHC sur la production de lait et il est préférable d'attendre six semaines après l'acouchement[55]. Le tableau VII résume les recommandations pour débuter les moyens de contraception en post-partum.

Selon la SOGC, l'administration de progestatifs dans les 72 heures suivant l'accouchement pourrait théoriquement interférer avec la chute sérique de progestérone responsable du déclenchement de la lactogénèse. Une étude prospective a toutefois démenti ce fait et les experts s'entendent pour dire que la faible quantité d'hormones stéroïdiennes qui passe dans le sang n'est pas suffisante pour affecter l'état de santé du nourrisson. Les recommandations canadiennes considèrent d'ailleurs que les comprimés de noréthindrone et l'AMPR peuvent être utilisés immédiatement après l'accouchement, que la femme allaite ou non[57].

L'insertion immédiate d'un dispositif intra-utérin (DIU) après l'expulsion du placenta permet une contraception immédiate en post-partum[58,59]. Lorsque le stérilet de cuivre est installé dans les 10 minutes à 48 premières heures suivant l'expulsion du placenta, le risque d'expulsion et de complications serait moins élevé que lorsque l'insertion est réalisée entre 48 heures et 4 semaines après l'accouchement[55,57,59]. Il demeure cependant plus élevé que si l'insertion se faisait uniquement quatre à six semaines après l'accouchement[57]. Pour la période allant de 48 heures à 4 semaines post-partum, l'OMS ne recommande pas l'insertion d'un stérilet, car les risques de perforation ou d'expulsion surpasseraient les bénéfices, qu'il y ait allaitement ou non[55].

Les hormones contenues dans les contraceptifs hormonaux passent très peu dans le lait maternel et n'ont pas été associées à des impacts négatifs chez les enfants allaités[54].

Contraception initiée après un avortement

Au premier trimestre

Les contraceptifs hormonaux combinés, les contraceptifs contenant uniquement de la progestérone et les dispositifs intra-utérins peuvent être utilisés tout de suite après un avortement au premier trimestre[55,57].

Au deuxième trimestre

Les fabricants de contraceptifs oraux recommandent d'attendre 21 à 28 jours après un avortement au deuxième trimestre à cause des risques de thromboembolies. L'OMS considère cependant que les contraceptifs hormonaux combinés peuvent être utilisés tout de suite après un avortement au deuxième trimestre[55].

Les DIU peuvent être installés immédiatement après un avortement au deuxième trimestre, mais il existe un risque plus élevé d'expulsion qu'après un avortement au premier trimestre[55]. Il n'existe aucune restriction sur l'utilisation de contraceptifs contenant uniquement de la progestérone après un avortement au deuxième trimestre[55].

Tableau VII
Utilisation des moyens de contraception après l'accouchement[55,56]

Méthode	Début suggéré en post-partum	
	Allaitement	Pas d'allaitement
Progestatifs (excluant DIU-LNG) - Comprimés de noréthindrone - AMPR - Implants de lévonorgestrel ou d'étonogestrel	• ≥ 6 semaines ou immédiatement après l'accouchement	• ≥ 3 semaines ou immédiatement après l'accouchement
Contraception hormonale combinée - Contraceptifs oraux combinés - Anneau vaginal contraceptif - Timbre contraceptif	• 6 semaines	• ≥ 3 semaines (si aucun risque de TEV) • ≥ 6 semaines si risque de TEV (césarienne récente, ≥ 35 ans, thrombophilie, immobilité, IMC > 30 kg/m², hémorragie du post-partum, tabagisme)
DIU-LNG	• ≥ 4 semaines	• < 48 heures • ≥ 4 semaines
DIU en cuivre	• < 48 heures • ≥ 4 semaines	

Méthodes barrières	• Préservatifs : en tout temps • Éponge contraceptive : 6 semaines • Diaphragme et cape cervicale : 6 semaines, à éviter chez une patiente qui allaite

DIU : dispositif intra-utérin ; LNG : lévonorgestrel ; AMPR : acétate de médroxyprogestérone-retard ; IMC : indice de masse corporelle ; TEV : thromboembolie veineuse

Retour de la fertilité après l'arrêt de la contraception

L'utilisation de la contraception hormonale suscite un questionnement par rapport au délai prévu du retour de la fertilité à la suite de son arrêt.

Si on peut s'attendre à un retour immédiat de la fertilité après l'arrêt des méthodes barrières (préservatif, diaphragme), il en va autrement pour les autres moyens de contraception[60]. Le condom masculin peut ainsi servir de point de référence pour la comparaison des différentes méthodes : contraceptifs hormonaux combinés (comprimés, timbres, anneaux), contraceptifs contenant uniquement de la progestérone (comprimés, injections) et dispositifs intra-utérins (stérilets en cuivre ou système de libération de lévonorgestrel intra-utérin).

Il est très important de prévenir les couples que des facteurs autres que les moyens de contraception peuvent influencer le délai de conception. Parmi les plus importants, on peut citer l'âge des partenaires, leur poids, leur consommation de tabac, d'alcool, de caféine ou de drogues, les antécédents obstétricaux, la régularité du cycle menstruel et les antécédents de désordres gynécologiques[60,61]. Il faut également sensibiliser les couples au délai normal de conception[62,63]. Le temps moyen de conception dans la population générale est estimé à environ six mois[64]. Le tableau VIII présente le délai de retour à la fertilité après l'utilisation d'un contraceptif. Les patientes doivent également être informées que le retour à la fertilité peut survenir plus tôt.

Tableau VIII
Estimation du délai possible de retour à la fertilité après l'arrêt du moyen de contraception[55,57,60,65,66]

Moyen de contraception	Retour à la fertilité
Contraception hormonale combinée - Comprimés - Timbres - Anneaux	Rapide
Injection d'énantate de noréthistérone (NET-EN)	6 mois*
Acétate de médroxyprogestérone-retard (AMPR)	9 à 10 mois*
Comprimés de noréthindrone	Rapide
Dispositif intra-utérin en cuivre et de lévonorgestrel	Immédiat après le retrait
Implant d'étonogestrel	3 mois

* = après la dernière injection

Références

1. Centers for Disease Control. « Recommendations to improve preconception health and health care - United States ». *MMWR Recommendations and Reports* 2006 ; 55 : 1-23.
2. Haute Autorité de Santé. *Projet de grossesse : informations, messages de prévention, examens à proposer*. Saint-Denis La Plaine : Haute Autorité de Santé ; 2009.
3. Agence de santé publique du Canada. *Grossesse en santé : La santé buccodentaire*. 2011. www.phac-aspc.gc.ca/hp-gs/guide/06_oh-sb-fra.php [consulté le 10 janvier 2013]
4. Kaiser L, Allen LH. « Position of the American Dietetic Association: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome ». *J Am Diet Assoc* 2008 ; 108 : 553-61.
5. Picciano MF. « Pregnancy and lactation: physiological adjustments, nutritional requirements and the role of dietary supplements ». *J Nutr* 2003 ; 133 : 1997S-2002S.
6. Fraser R, Rees G. *Scientific Advisory Committe Opinion Paper 18: Nutrition in pregnancy*. London : Royal College of Obstetricians and Gynaecologists ; 2010.
7. NCCfWsaCs. *Antenatal Care: Routine Care for the Healthy Pregnant Woman*. London : RCOG Press ; 2008.
8. Plan National Nutrition Santé. *Le guide nutrition pendant et après la grossesse*. PNNS ; 2007.
9. Santé Canada. *Lignes directrices sur la nutrition pendant la grossesse à l'intention des professionnels de la santé*. Ottawa : Ministre de la santé du Canada ; 2009.
10. Williamson C. « Nutrition in pregnancy ». *Nutrition Bulletin* 2006 ; 31 : 28-59.
11. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, Organisation mondiale de la santé et Université des Nations Unies. *Human Energy Requirements: Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation* ; 2004.
12. De-Regil LM, Fernandez-Gaxiola AC, Dowswell T, Pena-Rosas JP. « Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects ». *Cochrane Database Syst Rev* 2010 ; CD007950.
13. Doré N, Le Hénaff D, éds. *Mieux vivre avec notre enfant de la grossesse à deux ans*. Québec : Institut national de santé publique du Québec ; 2011.
14. Cheschier N. ACOG Practice Bulletin N° 44, July 2003 (replaces Committee Opinion No 252, March 2001). « Neural tube defects ». *Int J Gynaecol Obstet* 2003 ; 83 : 123-33.
15. Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, et al. « Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies ». *J Obstet Gynaecol Can* 2007 ; 29 : 1003-26.
16. Wilson RD, Davies G, Desilets V, et al. « The use of folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies ». *J Obstet Gynaecol Can* 2003 ; 25 : 959-73.
17. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, et al. « Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada ». *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 135-42.
18. Van Allen MI, McCourt C, Lee NS. *Santé avant la grossesse : L'acide folique pour la prévention primaire des anomalies du tube neural. Un document de référence à l'intention des professionnels de la santé*. Ottawa : MdTpeSg Canada ; 2002 (N° de cat. H39-607/ 2002F).
19. Macintosh MC, Fleming KM, Bailey JA, et al. « Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study ». *BMJ* 2006 ; 333 : 177.
20. Rasmussen SA, Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Lau J. « Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis ». *Am J Obstet Gynecol* 2008 ; 198 : 611-9.
21. Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. « Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies : a meta-analysis ». *J Obstet Gynaecol Can* 2006 ; 28 : 680-9.
22. Otten J, Hellwig J, Meyers L, eds. *ANREF, les apports nutritionnels de référence : le guide essentiel des besoins en nutriments*. Washington, DC : National Academies Press ; 2006.
23. Barrett H, McElduff A. « Vitamin D and pregnancy: An old problem revisited ». *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 24 : 527-39.
24. Ferland G. « Vitamine D chez la femme enceinte, quels apports recommander ? » *Québec Pharmacie* 2011 ; 58 : 8-12.
25. Santé Canada. *La vitamine D et le calcium : Révision des apports nutritionnels de référence* ; 2012. www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/vitamin/vita-d-fra.php [consulté le 10 janvier 2013]
26. CNGOF. *Supplémentation au cours de la grossesse* ; 1997. www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC_suppl_97.pdf [consulté le 10 janvier 2013]
27. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation de la santé. *Comment mieux informer les femmes enceintes ?* ; 2005. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/infos_femmes_enceintes_rap.pdf [consulté le 10 janvier 2013]

28. van den Broek N, Dou L, Othman M, Neilson JP, Gates S, Gulmezoglu AM. « Vitamin A supplementation during pregnancy for maternal and newborn outcomes ». *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD008666.
29. Organisation mondiale de la santé. *Rôle de la supplémentation hebdomadaire en fer et en acide folique chez la femme en âge de procréer pour favoriser une santé optimale de la santé de la mère et de l'enfant.* Genève ; 2009.
30. Rumbold A, Middleton P, Pan N, Crowther CA. « Vitamin supplementation for preventing miscarriage ». *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD004073.
31. Shah PS, Ohlsson A. « Effects of prenatal multimicronutrient supplementation on pregnancy outcomes: a meta-analysis ». *CMAJ* 2009 ; 180 : E99-108.
32. Koletzko B, Lien E, Agostoni C, et al. « The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations ». *J Perinat Med* 2008 ; 36 : 5-14.
33. Passeportsanté. « Thon ».
www.passeportsante.net/fr/Nutrition/EncyclopedieAliments/Fiche.aspx?doc=thon_nu_sommaire [consulté le 10 janvier 2013]
34. Brent RL, Christian MS, Diener RM. « Evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine ». *Birth Defects Res Part B Dev Reprod Toxicol* 2011 ; 92 : 152-87.
35. Jahanfar S, Sharifah H. « Effects of restricted caffeine intake by mother on fetal, neonatal and pregnancy outcome ». *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD006965.
36. European Food Safety Authority. « Statement on two recent scientific articles on the safety of artificial-sweeteners ». *EFSA Journal* 2011:1996.
37. Passeportsanté. « Sucré sans sucre et sans danger ? »
www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/DossierComplexe.aspx?doc=edulcorant_do [consulté le 10 janvier 2013]
38. Halldorsson TI, Strom M, Petersen SB, Olsen SF. « Intake of artificially sweetened soft drinks and risk of preterm delivery: a prospective cohort study in 59,334 Danish pregnant women ». *Am J Clin Nutr* 2010 ; 92 : 626-33.
39. Commission européenne. *Opinion on Caffeine, Taurine and D-Glucurono - Lactone as constituents of so-called «energy» drinks* (expressed on 21 January 1999).
http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out22_en.html [consulté le 10 janvier 2013]
40. Santé Canada. *Approche de gestion proposée par Santé Canada en réponse au groupe d'experts sur les boissons énergisantes contenant de la caféine.* Ottawa : Direction des aliments, Direction générale des produits de santé et des aliments ; 2011.
www.hc-sc.gc.ca/fn-an/alt_formats/pdf/legislation/pol/energy-drinks-boissons-energisantes-fra.pdf [consulté le 10 janvier 2013]
41. Worthley MI, Prabhu A, De Sciscio P, Schultz C, Sanders P, Willoughby SR. « Detrimental effects of energy drink consumption on platelet and endothelial function ». *Am J Med* 2010 ; 123 : 184-7.
42. Xing L, Xu Y, Xiao Y, et al. « Embryotoxic and teratogenic effects of the combination of bisphenol A and genistein on in vitro cultured postimplantation rat embryos ». *Toxicol Sci* 2010 ; 115 : 577-88.
43. Yu C, Tai F, Wu R, Song Z, Zhang X, An X. « Maternal exposure to daidzein alters behaviour and oestrogen receptor alpha expression in adult female offspring ». *Behav Pharmacol* 2010 ; 21 : 283-91.
44. Balakrishnan B, Thorstensen EB, Ponnampalam AP, Mitchell MD. « Transplacental transfer and biotransformation of genistein in human placenta ». *Placenta* 2010 ; 31 : 506-11.
45. Todaka E, Sakurai K, Fukata H, et al. « Fetal exposure to phytoestrogens - the difference in phytoestrogen status between mother and fetus ». *Environ Res* 2005 ; 99 : 195-203.
46. Souzeau E, Belanger S, Picard S, Deschepper CF. « Dietary isoflavones during pregnancy and lactation provide cardioprotection to offspring rats in adulthood ». *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005 ; 289 : H715-21.
47. Rasmussen KM, Catalano PM, Yaktine AL. « New guidelines for weight gain during pregnancy: what obstetrician/gynecologists should know ». *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009 ; 21 : 521-6.
48. *NICE Public Health Guidance 27: Dietary interventions and physical activity intervention for weight management before, during and after pregnancy.* London, UK : National Institute for Health and Clinical Excellence ; 2010.
49. ACOG Committee Opinion No 267, January 2002. « Exercise during pregnancy and the post-partum period ». *Int J Gynaecol Obstet* 2002 ; 77 : 79-81.
50. Davies GA, Wolfe LA, Mottola MF, MacKinnon C. « Joint SOGC/CSEP clinical practice guideline: Exercise in pregnancy and the post-partum period ». *Can J Appl Physiol* 2003 ; 28 : 330-41.
51. Melzer K, Schutz Y, Boulvain M, Kayser B. « Physical activity and pregnancy: cardiovascular adaptations, recommendations and pregnancy outcomes ». *Sports Med* 2010 ; 40 : 493-507.

52. Meher S, Duley L. « Exercise or other physical activity for preventing pre-eclampsia and its complications ». *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD005942.
53. ACOG Committee Opinion No 315, September 2005. « Obesity in pregnancy ». *Obstet Gynecol* 2005 ; 106 : 671-5.
54. Ferreira E, Morin C. « La contraception en post-partum ». *Québec Pharmacie* 2007 ; 54 : 8-13.
55. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use.* World Health Organization ; 2010. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf [consulté le 10 janvier 2013]
56. CDC. « Update to CDC's U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010: Revised recommendations for the use of contraceptive methods during the post-partum period ». *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011 ; 60 : 878-83.
57. Black A, Francoeur D, Rowe T, et al. « SOGC clinical practice guidelines: Canadian contraception consensus ». *J Obstet Gynaecol Can* 2004 ; 26 : 219-96.
58. Glazer AB, Wolf A, Gorby N. « Post-partum contraception: needs vs. Reality ». *Contraception* 2011 ; 83 : 238-41.
59. Kapp N, Curtis KM. « Intrauterine device insertion during the post-partum period: a systematic review ». *Contraception* 2009 ; 80 : 327-36.
60. Hassan MA, Killick SR. « Is previous use of hormonal contraception associated with a detrimental effect on subsequent fecundity? » *Hum Reprod* 2004 ; 19 : 344-51.
61. Doll H, Vessey M, Painter R. « Return of fertility in nulliparous women after discontinuation of the intrauterine device: comparison with women discontinuing other methods of contraception ». *BJOG* 2001 ; 108 : 304-14.
62. Farrow A, Hull MG, Northstone K, Taylor H, Ford WC, Golding J. « Prolonged use of oral contraception before a planned pregnancy is associated with a decreased risk of delayed conception ». *Hum Reprod* 2002 ; 17 : 2754-61.
63. Kaplan B, Nahum R, Yairi Y, et al. « Use of various contraceptive methods and time of conception in a community-based population ». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005 ; 123 : 72-6.
64. Barnhart KT, Schreiber CA. « Return to fertility following discontinuation of oral contraceptives ». *Fertil Steril* 2009 ; 91 : 659-63.
65. Glasier A. « Implantable contraceptives for women: effectiveness, discontinuation rates, return of fertility, and outcome of pregnancies ». *Contraception* 2002 ; 65 : 29-37.
66. Association des pharmaciens du Canada. *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques.* Ottawa : Association des Pharmaciens du Canada ; 2011.

Chapitre 7

Produits de santé naturels

Lauriane Ginefri et Ema Ferreira

Généralités

Définition

Un produit de santé naturel (PSN) est un produit composé d'une ou de plusieurs substances d'origine naturelle. Cette dénomination inclut donc les préparations à base de plantes, mais également à base d'autres matières premières telles que les micro-organismes et les matières animales ou marines[1].

Il existe plusieurs catégories de PSN : les vitamines et minéraux, les plantes médicinales, les remèdes homéopathiques, les remèdes traditionnels, les probiotiques, les acides aminés et les acides gras essentiels[1].

L'intérêt de la population pour ces produits ne cesse de croître. Ils sont accessibles en vente libre et la plupart ne sont pas considérés comme des médicaments selon la réglementation.

Réglementation

Le gouvernement canadien a mis en place une législation spécifique aux PSN qui est entrée en vigueur le 1er janvier 2004[2]. Tous les PSN vendus au Canada y sont soumis et doivent répondre à une série de critères permettant de garantir leur composition, leur innocuité et, dans une certaine mesure, leur efficacité.

Une fois approuvé par la Direction des produits de santé naturels (DPSN) de Santé Canada, le produit obtient un numéro de produit naturel (NPN) ou de remède homéopathique (DIN-HM) qui doit figurer sur l'étiquette commerciale[2].

Si les PSN actuellement disponibles sur le marché n'ont pas tous été évalués par Santé Canada, ils ont cependant tous été soumis au moins à une première évaluation leur permettant d'obtenir un numéro d'exemption temporaire qui rend leur vente légale au Canada[2].

Épidémiologie

L'emploi de ces produits est de plus en plus populaire et certaines personnes les préfèrent aux médicaments.

Dans le cadre d'une enquête menée par Santé Canada en 2010, 73 % des Canadiens interrogés ont déclaré avoir déjà utilisé des PSN[3]. Parmi les femmes interrogées, 78 % ont rapporté en avoir fait usage.

Des études récentes ont essayé de déterminer la prévalence de consommation des PSN chez les femmes enceintes. Si l'utilisation de l'acide folique et des multivitamines est largement répandue, celle des autres catégories de PSN est plus difficile à évaluer. Les estimations sont très variables, avec des taux allant de 7 à 55 %[4]. Une étude réalisée au Québec estime la prévalence d'utilisation des plantes médicinales au cours de la grossesse à 9 %[5]. De nombreux facteurs socioculturels influencent ces chiffres, notamment la localisation géographique, l'origine ethnique et le milieu socio-économique.

La nature des produits les plus utilisés diffère selon les études et dépend de l'indication. Les indications les plus fréquemment retrouvées concernent la prise en charge des effets liés à la grossesse tels que les nausées et vomissements, la constipation, les troubles du sommeil et les troubles urinaires. Certains PSN sont utilisés pour la préparation à l'accouchement, le déclenchement du travail et, dans certains cas, pour provoquer un avortement. Enfin, certaines patientes les utilisent simplement en tant que compléments nutritionnels ou vitaminés ou pour optimiser leur bien-être.

Problématique concernant la grossesse et l'allaitement

La crainte d'un effet tératogène, d'une toxicité fœtale ou d'une toxicité pour l'enfant allaité ainsi que les croyances entourant l'innocuité des PSN poussent certaines femmes à privilégier leur utilisation par rapport aux médicaments pendant la grossesse et l'allaitement. Cependant, dans la plupart des cas, nous ne disposons que de très peu de données sur l'utilisation des PSN au cours de la grossesse et de l'allaitement.

Par ailleurs, comme pour les médicaments, les effets possibles des PSN sur le fœtus ou le bébé ne sont pas la seule source de préoccupation. D'autres

inquiétudes en lien avec les complications obstétricales, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses existent.

De plus, l'utilisation des PSN est principalement fondée sur un usage historique et traditionnel, mais il existe peu de preuves scientifiques de leur efficacité. Les études publiées portent souvent sur un nombre restreint de patientes et comportent parfois des lacunes méthodologiques qui peuvent limiter la validité des conclusions.

Ainsi, l'utilisation des PSN pendant la grossesse et l'allaitement représente un défi. Il est important de recommander un produit dont l'efficacité est attestée et d'évaluer, comme pour les médicaments, le rapport entre les bienfaits et les risques de son utilisation. Les professionnels de la santé doivent toutefois rester ouverts à l'utilisation des PSN en distinguant le principe de précaution de la prudence exagérée. Les patientes doivent quant à elles comprendre la différence entre les données d'efficacité basées sur des témoignages et les données scientifiques.

Avant de recommander un PSN à une femme enceinte ou qui allaite, il est important d'évaluer sa situation, incluant les raisons qui l'incitent à prendre un PSN, sa condition médicale et le déroulement de sa grossesse ou de l'allaitement, et de dresser un historique pharmacothérapeutique complet.

Formes spécifiques

Tisanes

Les tisanes sont des produits largement utilisés par les femmes enceintes, mais nous ne disposons d'aucune étude sur les risques que comporte leur utilisation pendant la grossesse. Seules quelques notifications de cas isolés ont été publiées. Comme elles sont habituellement faiblement concentrées en produits actifs, il est raisonnable de penser qu'une consommation modérée (deux à trois tasses par jour) n'a pas de conséquences sur le développement embryonnaire ou fœtal ni sur la grossesse.

Certaines tisanes sont considérées comme inoffensives par Santé Canada : pelure d'agrumes, fleur de tilleul, gingembre, mélisse officinale, pelure d'orange et églantier[6]. Il est donc souhaitable de privilégier ces dernières au cours de la grossesse.

L'efficacité des tisanes utilisées pour traiter des conditions liées à la grossesse n'est généralement pas établie. Peu d'études scientifiques évaluent leurs bénéfices et les résultats sont la plupart du temps peu concluants. Leur emploi ne peut donc pas être recommandé pour ces indications et elles ne devraient pas remplacer un traitement dont l'efficacité est démontrée.

Il n'existe aucune étude sur le transfert dans le lait des PSN consommés sous forme de tisane, mais une consommation de deux à trois tasses par jour n'est pas contre-indiquée chez la femme qui allaite.

Huiles essentielles

Les huiles essentielles sont largement utilisées dans l'industrie cosmétique et agroalimentaire, mais elles ont également des vertus thérapeutiques et sont employées pour traiter de nombreuses conditions pathologiques. Au cours de la grossesse, elles sont utilisées pour leurs propriétés relaxantes, pour traiter les troubles du sommeil, les maux de tête, l'œdème, les maux de dos et les hémorroïdes ou pour aider à l'accouchement[7].

Au Canada, les huiles essentielles à visée thérapeutique sont régies par la réglementation sur les PSN.

Les huiles essentielles sont des substances odorantes volatiles obtenues par l'extraction de différentes parties de certaines plantes[7]. Elles sont composées de nombreuses molécules (esters, alcools, aldéhydes, terpènes, cétones, phénols et oxydes) présentes en quantités variables selon la plante. C'est cette composition qui détermine les propriétés thérapeutiques des différentes huiles essentielles[7]. Elles peuvent être utilisées par voie topique, systémique ou par inhalation. De manière générale, les huiles essentielles ne doivent pas être utilisées pures, mais diluées dans un liquide approprié.

Contrairement aux tisanes, les huiles essentielles sont très concentrées en principes actifs et peuvent entraîner des effets indésirables importants (par ex., irritation, allergies, photosensibilisation). Les huiles essentielles riches en phénols (par ex., thym, sarriette, origan, girofle), en cétones (par ex., carvi, sauge, thuya, camphrier) ou en phénylpropanoïdes (acides cinnamiques, aldéhydes cinnamiques et monolignols, coumarines et flavonoïdes, stilbénoïdes) sont considérées comme plus toxiques et leur utilisation est déconseillée au cours de la grossesse[7].

L'innocuité et l'efficacité des huiles essentielles chez la femme enceinte ont fait l'objet de peu d'études scientifiques. Il est donc déconseillé d'utiliser ces produits par voie topique ou systémique. On ne s'attend toutefois pas à ce que leur utilisation par diffuseur d'aromathérapie comporte des risques pour le fœtus et la mère. Certaines huiles essentielles sont considérées comme compatibles avec la grossesse par certains spécialistes du fait d'un usage traditionnel et historique : camomille, tangerine, pamplemousse, géranium, rose, jasmin, ylang-ylang et lavande[8].

Puisqu'aucune étude sur le transfert dans le lait maternel des huiles essentielles n'a été réalisée, il est préférable de s'abstenir de les utiliser pendant l'allaitement. Cependant, les risques liés à l'exposition d'un enfant allaité à la suite de l'utilisation d'un diffuseur d'aromathérapie par la mère sont probablement faibles et celle-ci n'est donc pas contre-indiquée chez la femme qui allaite.

Teintures

Une teinture est une préparation liquide alcoolique obtenue par l'extraction de plantes sèches. Il n'existe aucune étude sur l'utilisation des teintures au cours de la grossesse et de l'allaitement, mais elles sont habituellement riches en principes

actifs. Les concentrations élevées en principes actifs et en alcool n'en font pas des traitements recommandés chez la femme enceinte ou qui allaite.

Homéopathie

Les produits homéopathiques sont fabriqués à partir de nombreuses variétés de matières premières. La majorité d'entre elles proviennent de sources végétales ou minérales, mais certaines sont d'origine animale, voire dérivées de tissus pathologiques ou de sécrétions (nosodes)[9]. Les principes actifs sont extraits de la matière première par une solution alcoolique pour former la teinture mère, laquelle sera diluée au dixième (DH) ou au centième (CH) (par ex., 30 CH : dilution au centième 30 fois de suite, soit une dilution à 10^{-60})[9].

Si l'innocuité des produits homéopathiques pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas fait l'objet d'études de sécurité, il est généralement admis que leur utilisation ne comporte pas de risque de toxicité pour l'embryon, le fœtus ou l'enfant allaité compte tenu de leur très faible teneur en principes actifs[10,11]. Il est toutefois recommandé de privilégier des dilutions élevées et d'au moins 3 CH[11]. De plus, la composition de ces produits devrait toujours être vérifiée avec soin, car de nombreux produits d'apparence homéopathique sont en réalité composés d'un mélange d'ingrédients dilués (DH, CH) avec d'autres substances (par ex., plantes sèches, minéraux, teintures).

Les teintures mères sont déconseillées étant donné leurs fortes concentrations en principes actifs et en alcool.

Données d'innocuité au cours de la grossesse

De manière générale, il existe peu d'études sur l'innocuité des PSN pendant la grossesse. Il est donc difficile d'évaluer leur risque tératogène ou l'impact qu'ils peuvent avoir sur les issues de grossesse.

Plusieurs facteurs complexifient par ailleurs l'interprétation des études sur les PSN, notamment :

- la variation de la composition en principes actifs selon la partie de la plante utilisée ;
- l'influence de la saison et du lieu de la récolte sur la composition ;
- la présence de contaminants ou de médicaments de synthèse ;
- l'appellation des principes actifs sous un terme général qui induit en erreur sur la nature du produit utilisé (par ex., ginseng, camomille).

Ce chapitre présente les PSN les plus fréquemment employés dans la population et au cours de la grossesse et n'est donc pas exhaustif.

Les données d'innocuité des PSN au cours de la grossesse sont présentées dans les tableaux I et II. Le tableau I regroupe les PSN dont l'utilisation au premier trimestre est documentée. Le tableau II regroupe les PSN dont l'utilisation au premier trimestre est peu documentée.

Les données d'efficacité ne sont précisées que pour les indications d'ordre obstétrical et en lien avec la grossesse.

Tableau I
Données d'innocuité des PSN couramment utilisés ou dont l'utilisation au premier trimestre est documentée

Produit de santé naturel	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
De façon générale, l'utilisation des PSN listés dans ce tableau n'a pas été associée à un risque tératogène. La somme d'informations permettant d'appuyer cette affirmation varie cependant d'un produit à l'autre. Il faut donc évaluer au cas par cas les bénéfices attendus du traitement par rapport aux risques potentiels.		
CANNEBERGE	• Aucune différence significative entre les issues de grossesse (avortement spontané, accouchement à terme, âge gestationnel, poids à la naissance, score d'Apgar et problèmes à la naissance) d'un groupe de consommatrices de PSN (n=109) et celles d'un groupe témoin. 5 de ces femmes ont utilisé la canneberge à un moment de leur grossesse. Les bébés exposés aux PSN étaient significativement plus à risque de faible poids pour l'âge gestationnel[12]. • Dans une étude sur les effets de la canneberge en prophylaxie d'infections urinaires réalisée auprès de 125 patientes à 16 semaines de grossesse ou moins traitées quotidiennement jusqu'à l'accouchement : aucune différence entre les issues obstétricales ou néonatales (naissance prématurée, voie d'accouchement, poids de naissance, faible poids à la naissance, score d'Apgar et admission en unité de soins intensifs néonatals) des différents groupes (un groupe traité 3 fois par jour, un groupe traité 1 fois par jour et un groupe placebo)[13]. Aucune différence significative en termes d'efficacité, mais incidence plus faible des infections urinaires dans le groupe traité 3 fois par jour.	On ne s'attend pas à ce que la consommation du fruit ou du jus de canneberge ait des conséquences sur le développement fœtal ni sur le déroulement de la grossesse. Si la consommation de canneberges semble diminuer l'incidence des infections urinaires dans la population générale[14], il est important de rappeler qu'une infection urinaire contractée pendant la grossesse doit être traitée et que les résultats des études d'efficacité de la canneberge pour cette indication ne permettent pas de la recommander en remplacement d'un traitement antibiotique efficace (voir le chapitre 33 « Infections urinaires »).
ÉCHINACÉES	• Pas d'augmentation du risque de malformation ou d'issue défavorable (nombre de naissances vivantes, avortement spontané, voie d'accouchement, âge gestationnel, poids de naissance, détresse fœtale) dans une étude de cohortes réalisée auprès de 206 femmes traitées au cours de la grossesse, dont 112 au premier trimestre. Utilisation sous forme de gélule, de comprimé ou de teinture pendant 5 à 7 jours, 3 variétés différentes consommées : *E. angustifolia, E. purpurea* ou *E. pallida*[15]. • Pas d'augmentation du risque de malformation majeure dans une étude réalisée auprès de 787 femmes consommant des PSN en début de grossesse, dont 126 utilisaient une forme d'échinacée[16].	Si les données d'innocuité des échinacées pendant la grossesse restent encore limitées, elles n'indiquent pas un effet tératogène majeur. Il est toutefois préférable de privilégier un agent mieux étudié pour la prévention ou le traitement des infections virales respiratoires chez la femme enceinte (voir le chapitre 38 « Rhume et grippe »).

Gingembre	• Pas d'augmentation du risque de malformation majeure dans une étude de cohortes réalisée auprès de 181 enfants exposés au gingembre au premier trimestre[17]. • Plusieurs études d'efficacité pour le traitement des nausées et vomissements de la grossesse portant sur plus de 400 expositions avant 20 semaines d'âge gestationnel : résultats en faveur d'un bénéfice de la prise de gingembre sans impact négatif pour l'enfant exposé ou le déroulement de la grossesse (dose la plus étudiée : 1 000 mg par jour)[18-24]. • Plusieurs études observationnelles rapportant 130 expositions au cours de la grossesse : issues inconnues mais démontrant l'utilisation du gingembre par les femmes enceintes[5,10,25,26].	Le gingembre peut être utilisé au cours de la grossesse et il semble être efficace pour traiter les nausées et vomissements. Il ne s'agit cependant pas d'un agent de première intention, car il existe des options de traitement mieux étudiées en grossesse (voir le chapitre 21 « Nausées et vomissements »). Si cette option thérapeutique est choisie, il est important de vérifier les interactions et les contre-indications potentielles (par ex., brûlures d'estomac, diabète, prise d'anticoagulant).
Ginseng	• Nombreuses variétés de ginseng sur le marché. • Cas d'hypoglycémie et d'hypertension rapportés chez l'adulte[27]. • Dans une étude de cohortes réalisée auprès de 787 femmes ayant utilisé des PSN, dont 151 ont consommé du ginseng en début de grossesse : aucune différence significative concernant les issues de grossesse, incluant le risque de malformation majeure, dans le groupe PSN et la population générale[16]. • Diminution significative du risque de prééclampsie chez 88 femmes ayant pris du ginseng au cours de la grossesse dans une étude[28]. • 116 enfants exposés au ginseng au premier trimestre : aucune différence significative avec le groupe de référence concernant les 12 catégories de malformations majeures étudiées ; 6 cas d'anomalies congénitales (5,2 %)[29]. • 1 cas d'hirsutisme chez une mère et son nouveau-né exposé tout au long de la grossesse et durant les deux premières semaines de l'allaitement (1 300 mg de ginseng sibérien par jour, soit 2 fois la dose recommandée par le fabricant). La mère avait également eu des contractions utérines prématurées de manière répétitive en fin de grossesse[30]. La nature de la plante contenue dans le produit a été remise en question par une autre équipe à la suite d'une analyse (identifiée comme du périploque de Chine plutôt que du ginseng sibérien)[31].	Le ginseng est couramment utilisé par certaines communautés et les données disponibles n'indiquent pas d'effet tératogène majeur. Sa consommation a cependant été associée à des effets indésirables (hypoglycémie, hypertension) chez l'adulte qui pourraient entraver le bon déroulement de la grossesse. Il est important d'examiner avec soin la composition du produit, car le terme ginseng est employé pour décrire de nombreuses variétés n'appartenant pas à cette classe végétale.

GLUCOSAMINE	• La glucosamine est un composant endogène du cartilage et du liquide synovial. • Aucun effet tératogène n'a été observé chez 2 espèces animales[27]. • 1 cas de malformation (syndrome de Down) rapporté dans une étude réalisée auprès de 50 femmes traitées au premier trimestre ; aucune différence significative avec le groupe témoin concernant les issues de grossesse (malformation majeure, avortement spontané, mort fœtale)[32].	Les données disponibles en grossesse sont insuffisantes pour évaluer le risque tératogène. Toutefois, la glucosamine est un composant endogène du cartilage humain et on ne s'attend donc pas à une augmentation du risque d'anomalie en cas d'exposition au cours de la grossesse. Une option mieux étudiée devrait cependant être privilégiée pour le traitement de l'arthrose.
MILLEPERTUIS	• Plus de 10 composants actifs ; les 2 ayant des propriétés neuropharmacologiques importantes étant l'hypéricine et l'hyperforine[33]. • Inducteur enzymatique du cytochrome P450 (CYP3A4). • Aucun effet tératogène n'a été observé chez l'animal[27]. • 2 cas d'exposition rapportés : 1 issue inconnue et 1 naissance sans anomalie excepté une jaunisse à 5 jours de vie chez un bébé exposé à partir de 24 semaines de gestation[34]. • Aucune différence significative entre les issues de grossesse (malformation, accouchement prématuré, poids à la naissance) dans une étude de cohortes prospective réalisée auprès de 54 femmes traitées avec le millepertuis, dont 49 au premier trimestre au moins ; 11 avortements spontanés (20,4 %) et 2 cas de malformations majeures après une exposition au premier trimestre (hypospadias et obstruction de l'uretère)[35].	Les données animales et humaines sont rassurantes en cas d'exposition au cours de la grossesse, mais d'autres études sont nécessaires pour le considérer comme un choix de traitement. Les patientes qui consomment du millepertuis pendant la grossesse pour le traitement de la dépression devraient se soumettre à une évaluation médicale et bénéficier d'un suivi adéquat. Il importe par ailleurs de faire preuve de vigilance étant donné le risque d'interactions médicamenteuses. Voir le chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux » pour les autres options de traitement.
OMÉGA-3	• Acides gras essentiels contenus dans l'alimentation. • Propriété d'antiagrégant plaquettaire à des doses de plus de 3 g par jour[46]. • Aucune étude animale sur les effets tératogènes et fœtotoxiques des oméga-3 n'a été retracée dans la littérature médicale. • Nombreuses études sur la supplémentation en acides gras oméga-3 en prévention de certaines complications obstétricales (prééclampsie, accouchement prématuré, retard de croissance intra-utérin, augmentation des poids de naissance) à partir du deuxième trimestre ; apports allant jusqu'à 3 g par jour. Une méta-analyse portant sur 2 755 femmes enceintes n'a pas mis en évidence de différence significative concernant la survenue de ces événements entre les femmes supplémentées en oméga-3 et les groupes contrôles[36]. Une deuxième méta-analyse a donné des résultats similaires[37]. Aucune différence concernant les issues maternelles et néonatales entre les groupes étudiés[36].	L'absence de données sur l'innocuité des suppléments d'oméga-3 au premier trimestre de la grossesse ne permet pas d'évaluer leur risque tératogène. Les études effectuées aux deuxième et troisième trimestres n'ont pas mis en évidence de toxicités maternelle et fœtale, mais l'efficacité des oméga-3 pour prévenir certaines complications obstétricales n'a pas non plus été clairement établie. Les apports en acides gras durant la grossesse devraient être fournis par l'alimentation (poissons ou aliments fortifiés). On peut envisager une supplémentation pour les femmes qui ne consomment pas ces produits et qui n'ont pas de contre-indications, mais il est préférable d'attendre le deuxième trimestre. La propriété antiagrégant plaquettaire des oméga-3 suggère la prudence en cas d'utilisation de fortes doses proche du terme ou chez les patientes ayant un traitement anticoagulant.

Oméga-3 (suite)	• Plusieurs études sur les bienfaits des acides gras oméga-3 sur le développement neurocomportemental, les fonctions visuelles et la prévention des dermatites chez les enfants exposés : résultats inconstants et trop limités pour évaluer le bénéfice sur ces issues[38-40]. • Voir le chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux » pour les données concernant le traitement de la dépression.	
Probiotiques	• Micro-organismes (bactéries vivantes et levures non pathogènes) qui colonisent naturellement le tractus gastro-intestinal de l'être humain. Les souches les plus utilisées sont *Lactobacillus spp.* et *Bifidobacterium spp.*[41]. • L'utilisation des probiotiques par voie orale et vaginale est habituellement bien tolérée. Toutefois, des cas d'infections systémiques ont été décrits. Les facteurs de risques identifiés sont une immunosuppression, la présence d'un cathéter veineux central, une altération de la barrière intestinale et un état critique aigu. Le risque de bactériémie associé à l'ingestion de *Lactobacillus* est estimé à 1 pour 1 million d'utilisateurs[42]. À ce jour, aucun cas de bactériémie chez la femme enceinte à la suite de l'utilisation de probiotiques n'a été retracé dans la littérature médicale. • Pas d'augmentation du risque de malformation majeure dans 2 études de surveillance portant sur 127 femmes exposées à *Lactobacillus acidophilus* au premier trimestre[43]. • Une étude de cohortes récente a évalué l'innocuité de *Lactobacillus* après une consommation en début de grossesse : 100 femmes ont été traitées avec des doses de 170 à 1 392 mg par jour (médiane 510 mg par jour) pendant 1 à 90 jours (médiane 4 jours). L'âge gestationnel au moment de l'exposition variait de 1,9 à 17,6 semaines (médiane 5,2 semaines). 2 cas de malformations ont été rapportés dans le groupe exposé (fente palatine et anomalie de l'oreille externe) ; aucune différence significative avec le groupe témoin concernant les issues de grossesse (malformation majeure, avortement spontané, naissance prétermе et poids de naissance)[44]. (suite page 164)	L'utilisation des probiotiques par voie orale et vaginale au cours de la grossesse ne semble pas être associée à une augmentation du risque d'anomalie. Les données sont cependant insuffisantes pour évaluer clairement les risques, surtout pour une utilisation au premier trimestre. *Lactobacillus acidophilus* est le probiotique qui a été le plus étudié chez la femme enceinte. Voir les chapitres 19 « Diarrhée » et 34 « Infections vaginales » pour les autres options de traitement.

PROBIOTIQUES (suite)	• Une méta-analyse portant sur 1 505 femmes enceintes a évalué l'innocuité de certaines souches de probiotiques (*Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*) au cours de la grossesse (traitements commencés, pour la plupart, entre 32 et 36 semaines de grossesse)[41] : aucune différence significative avec les groupes placebo concernant les issues de grossesse (accouchement par césarienne, poids de naissance et âge gestationnel)[41] et aucune malformation majeure identifiée, mais cette issue était rarement analysée dans les études. • Les résultats d'une seconde méta-analyse portant sur 344 femmes enceintes, dont 320 ont commencé le traitement au premier trimestre, n'ont pas permis de prouver l'efficacité des probiotiques par voie orale ou vaginale dans la prévention du travail prétermе[45].	

Tableau II
Données d'innocuité des PSN dont l'utilisation au premier trimestre est peu documentée

Produit de santé naturel	Données d'innocuité	Propriétés pharmacologiques spécifiques, particularités
L'utilisation en grossesse des PSN listés ci-dessous a été peu ou pas étudiée. Il est donc impossible d'évaluer le risque tératogène ou les toxicités fœtale, néonatale et maternelle de ces produits. De façon générale, l'utilisation de ces PSN est déconseillée au cours de la grossesse en raison du manque de données sur leur innocuité et d'une efficacité rarement établie. Sauf exception, une exposition fortuite au cours de la grossesse ne comporte probablement pas de conséquences majeures et aucun suivi obstétrical spécifique n'est recommandé à moins que la condition de la patiente ne le justifie (par ex., effets indésirables). Les produits utilisés comme condiments ne sont pas considérés à risque lorsqu'ils sont utilisés dans des proportions alimentaires.		
ACTÉE À GRAPPES NOIRES	• Propriétés abortives[46]*. • Traditionnellement utilisée pour déclencher le travail, mais aucune étude d'efficacité n'a été retracée pour cette indication. • 1 enfant dont la mère avait consommé un mélange d'actée à grappes noires et de cohosh bleu pour le déclenchement du travail a présenté des scores d'Apgar faibles à la naissance avec convulsions et insuffisance rénale[47].	
AIL	• 1 étude d'efficacité pour la prévention de la prééclampsie : 100 femmes entre 28 et 32 semaines de grossesse, 800 mg par jour pendant 8 semaines contre placebo (50 femmes par groupe). Aucune différence significative en termes d'amélioration de l'hypertension et de prévention de la prééclampsie. Aucune différence significative concernant les issues de grossesse (césarienne et mortalité périnatale)[48]. • Pas d'augmentation du risque de malformation majeure chez 787 femmes ayant consommé des PSN en début de grossesse, dont seulement 4 ayant pris de l'ail[16].	• Propriété d'antiagrégant plaquettaire (possiblement irréversible), risque de saignements, surtout en cas de prise concomitante de médicaments anticoagulants[49]. Il est important de faire preuve de vigilance chez les patientes sous anticoagulants et à proximité du terme. • Odeur incommodante pouvant être mal tolérée par la femme enceinte.

Aloès	• Craintes théoriques relatives aux propriétés abortives des anthraquinones (stimulants utérins) pouvant être contenues dans l'aloès[46,50]* • Augmentation des pertes fœtales et des anomalies squelettiques dans une étude réalisée chez des rats traités par voie orale tôt dans la gestation[43]. Aucun effet observé pour une utilisation *per os* ou intrapéritonéale en fin de gestation dans une autre étude (rats et souris)[43]. Propriétés mutagène, génotoxique et carcinogène possibles d'un des composants de l'aloès (aloe-emodin) chez la souris[51]. • Aucune différence significative concernant les issues de grossesse (avortement spontané, accouchement à terme, âge gestationnel, poids à la naissance, score d'Apgar et problèmes à la naissance) d'un groupe de 109 consommatrices de PSN et celles d'un groupe témoin. 11 de ces femmes ont utilisé l'aloès (voie orale ou topique) à un moment de leur grossesse. Les bébés exposés aux PSN étaient significativement plus à risque de faible poids pour l'âge gestationnel[12].	
Arnica	• A été utilisé comme abortif[46], propriétés ocytociques (études *in vitro* et animales)[50,52]. • Aucun cas d'exposition durant la grossesse n'a été retracé dans la littérature médicale à ce jour.	
Aubépine	• Activité utérine[46,51]*. • Les études animales n'ont pas mis en évidence d'anomalies du développement embryonnaire à la suite d'une utilisation quotidienne[50]. • Aucun cas d'exposition durant la grossesse n'a été retracé dans la littérature médicale à ce jour.	
Bardane	• Stimulant utérin chez l'animal[46,50]. • Aucun cas d'exposition durant la grossesse n'a été retracé dans la littérature médicale à ce jour.	
Camomille (grande camomille)	• Propriétés emménagogues ou abortives et risque de contractions utérines évoqués[46,51]*. • Aucun cas d'exposition durant la grossesse n'a été retracé dans la littérature médicale à ce jour.	
Camomille allemande (matricaire)	• Propriétés théoriques de stimulant utérin, abortives et emménagogues[50,52]* • 2 cas de constriction prématurée du canal artériel fœtal chez des patientes consommant de la camomille sous forme de tisane (de façon régulière dans le premier cas et occasionnelle dans le second) à 20 et 35 semaines de grossesse. Résolution spontanée après l'arrêt de la consommation dans le premier cas et accouchement par césarienne dans le deuxième ; aucun effet observé chez les enfants exposés[53].	

CAMOMILLE ALLEMANDE (matricaire) (suite)	• Réaction anaphylactique ayant entraîné le décès par asphyxie du bébé chez 1 femme en cours de travail après l'administration d'un lavement composé d'une huile extraite des fleurs de camomille[54]. • Pas d'association entre la consommation de camomille au cours des deuxième et troisième trimestres et un risque augmenté de prématurité dans une étude cas-témoins[55]. • Aucune différence significative entre les issues de grossesse de 109 femmes ayant consommé des PSN, dont 48 ayant pris de la camomille (voie orale ou topique), et celles d'un groupe témoin[12].	
COHOSH BLEU	• Effet tératogène et embryotoxique de certains constituants du cohosh bleu observé chez l'animal[27]. • Traditionnellement utilisé pour déclencher le travail, mais aucune étude d'efficacité n'a été retracée pour cette indication. • Défaillance cardiaque chez 1 bébé dont la mère avait consommé du cohosh bleu durant les 5 dernières semaines avant l'accouchement[27]. • 1 cas d'accident vasculaire cérébral chez un nouveau-né exposé *in utero*[27]. • 1 enfant dont la mère avait consommé un mélange d'actée à grappes noires et de cohosh bleu pour le déclenchement du travail a présenté des scores d'Apgar faibles à la naissance avec convulsions et insuffisance rénale[47].	
FEUILLES DE FRAMBOISIER	• Traditionnellement utilisées pour préparer à l'accouchement et réduire le temps de travail. • 2 études d'efficacité pour la préparation à l'accouchement portant sur 57 et 96 femmes respectivement[56,57]. Périodes d'exposition variables (dès 8 semaines dans la première étude et à partir de la 32e semaine dans l'autre). Résultats peu probants en termes d'efficacité ; aucun effet néfaste rapporté chez les mères et les enfants exposés. • 1 nouveau-né a présenté des pétéchies et des hématomes à la suite de l'ingestion par la mère de tisanes de feuilles de framboisier et de capsules d'huile d'onagre dans la semaine précédant l'accouchement, résolution en 5 jours sans séquelles[58].	
GENÉVRIER	• Effet inhibiteur de l'implantation, propriétés abortives et stimulation utérine observés dans les études animales[46,51,59]. • Aucun cas d'exposition durant la grossesse n'a été retracé dans la littérature médicale à ce jour.	

Ginkgo biloba	• Les feuilles de ginkgo biloba auraient des propriétés emménagogues[60]*. • Aucun effet tératogène ou mutagène observé dans les études animales[27]. • 1 bébé exposé au ginkgo biloba à la dose de 80 mg par jour jusqu'à 7 semaines de grossesse, en association avec plusieurs médicaments : aucune anomalie observée à la naissance et développement normal à 3 mois[61].	• Propriété d'antiagrégant plaquettaire[51]. Risque théorique de saignement prolongé lors de l'accouchement selon des études *in vitro*[60].
Huile d'onagre	• Traditionnellement utilisée pour déclencher et réduire le temps de travail. • 1 nouveau-né a présenté des pétéchies et des hématomes à la suite de l'utilisation d'un total de 6,5 g d'huile d'onagre (par voie orale et vaginale) dans la semaine précédant l'accouchement[58]. Consommation concomitante de tisanes de feuilles de framboisier. • 1 étude randomisée à double insu publiée sous forme de résumé a étudié l'effet de l'huile d'onagre sur le score de Bishop (évaluation de la maturité du col utérin et de la position du bébé pour prédire le besoin de déclenchement du travail) et la longueur cervicale : augmentation significative du score de Bishop et diminution significative de la longueur cervicale dans le groupe cas (n=38) par rapport au groupe placebo (n=33) ; aucun effet indésirable pour les fœtus, aucune précision sur le stade gestationnel[62]. • 1 étude de cohortes rétrospective réalisée auprès de 54 femmes traitées avec l'huile d'onagre à partir de 37 semaines de gestation (500 mg 3 fois par jour pendant 1 semaine, puis 500 mg par jour jusqu'à l'accouchement) et 54 femmes non exposées. Aucune différence entre les groupes en ce qui concerne les scores d'Apgar et la durée de la grossesse. Tendance à une augmentation de la durée de phase active du travail et du risque de rupture prolongée des membranes, d'arrêt de la descente et de recours à l'ocytocine et à l'accouchement instrumenté dans le groupe exposé[63]. • 2 études d'efficacité pour le traitement de la prééclampsie : 22 et 4 patientes entre 30 et 36 semaines de gestation[64,65], supplémentation par 4 g d'huile d'onagre en capsule dans une des études[65], pas de dose précisée dans l'autre. Aucune différence significative en termes d'efficacité pour le traitement de la prééclampsie par rapport au groupe placebo[64,65]. Une seule étude mentionne les issues fœtales, sans différence rapportée par rapport au groupe placebo[65]. • Aucun cas d'exposition par voie vaginale au cours de la grossesse n'a été rapporté dans la littérature médicale.	

HUILE DE RICIN	• Plusieurs études d'efficacité pour le déclenchement du travail en fin de grossesse : 281 expositions sans effet néfaste rapporté pour les bébés exposés[66-69]. Résultats contradictoires en termes d'efficacité pour déclencher le travail (dose utilisée en pratique : 60 mL, prise unique diluée dans un liquide[69]). • Association entre une utilisation proche du terme et une augmentation de l'incidence du passage du méconium dans le liquide amniotique[69] (événement pouvant être secondaire à une condition pathologique telle qu'une hypoxie fœtale, une infection intra-utérine ou une cholestase gestationnelle[70]).	
LÉCITHINE	• Aucun effet tératogène observé chez 2 espèces animales après administration de grandes quantités de micelles riches en lécithine[43]. Altération des marqueurs biochimiques cérébraux et troubles du comportement chez des rates enceintes et leur progéniture lors d'une diète riche en lécithine[43]. • Aucun cas d'exposition durant la grossesse n'a été retracé dans la littérature médicale à ce jour.	• Phospholipides contenus dans de nombreux aliments (jaunes d'œuf, soja, épinards, noix, abats, etc.)[50].
LIN	• Propriétés abortives et emménagogues possibles[51]*. • Dans une étude cas-témoins, association entre la consommation de lin aux deuxième et troisième trimestres et un risque augmenté d'accouchement prématuré après ajustement pour différents facteurs confondants[55]. Les auteurs de cette étude ont rapporté avoir vu ce lien uniquement avec l'huile de lin (pas les graines), mais les résultats détaillés n'ont pas été publiés. La teneur riche en phytoestrogènes du lin ou la différence de concentrations en acide docosahexaénoïque variant selon la forme consommée pourraient expliquer cette différence[55,71]. • 1 essai contrôlé randomisé n'a pas mis en évidence d'effet d'une supplémentation par 4 g par jour d'huile de lin (soit 2,2 g d'acide alpha-linolénique) sur la durée des grossesses chez des patientes en santé mais ayant un apport faible en poisson par rapport à un groupe contrôle[72].	• Riche en acide alpha-linolénique[69].
MÉLATONINE	• Aucun effet tératogène n'a été identifié chez l'animal[27]. • Aucun cas d'exposition durant la grossesse n'a été retracé dans la littérature médicale à ce jour.	• Hormone naturellement synthétisée par la glande pinéale selon un rythme circadien.

Mélatonine (suite)	• Récepteurs de la mélatonine présents au niveau de la zone du noyau suprachiasmatique fœtal dès la 18e semaine de gestation[73]. Plusieurs craintes théoriques des conséquences chez l'enfant en lien avec une anomalie des concentrations en mélatonine : troubles du rythme circadien, syndrome de mort subite du nourrisson, malformations majeures[73,74]. Une équipe a suggéré que de fortes concentrations en mélatonine pourraient entraîner des malformations majeures[74,75]. • Voir le chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux » pour des options de traitement mieux documentées en grossesse.	
Ortie	• Abortif et emménagogue potentiel, stimulant utérin (dû à la présence de 5-hydroxytryptamine)[51]*. • Aucun cas d'exposition durant la grossesse n'a été retracé dans la littérature médicale à ce jour.	
Passiflore	• Propriété de stimulant utérin[51]*. • Alcaloïdes végétaux composant de la passiflore (harmane et harmine) rapportés comme génotoxiques et mutagènes dans une étude *in vitro*[51]. • Aucun cas d'exposition durant la grossesse n'a été retracé dans la littérature médicale à ce jour.	
Valériane	• Aucun effet tératogène n'a été identifié chez l'animal pour de fortes doses *per os*[27]. • Pas d'augmentation du risque de malformation majeure parmi 787 femmes ayant consommé des PSN en début de grossesse, dont 98 ayant pris de la valériane[16]. • 6 cas de tentatives de suicide au cours de la grossesse par ingestion de plusieurs médicaments, dont la valériane : 3 cas d'anomalies (retard mental, hypospadias et anomalie cardiovasculaire)[27,76].	

*Les ouvrages de référence attribuent souvent des propriétés abortives ou une activité utérine aux PSN, mais les détails sur la nature et la qualité des études permettant ces affirmations sont souvent manquants et ne permettent pas d'évaluer l'impact clinique de ces propriétés (par ex., études *in vitro* ou animales, doses utilisées, voies d'administration). Elles sont donc mentionnées à titre informatif seulement.

Données d'innocuité au cours de l'allaitement

Les données sur l'innocuité des PSN au cours de l'allaitement sont très limitées. De manière générale, il n'existe aucune étude sur le transfert des PSN dans le lait maternel ni de rapport de cas d'enfants allaités.

Le choix d'utiliser un PSN au cours de l'allaitement doit se faire en tenant compte des données d'efficacité et de toxicité.

Le lecteur est invité à consulter le chapitre 50 « Difficultés liées à l'allaitement maternel » pour les données d'innocuité et d'efficacité des galactagogues naturels

(fenugrec, chardon-marie, chardon béni, etc.). Les PSN présentés dans cette section sont ceux dont l'utilisation pendant l'allaitement est parfois rapportée. Les données d'innocuité sont présentées dans le tableau III.

Tableau III
Données d'innocuité des PSN au cours de l'allaitement

Produit de santé naturel	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
AIL	• 1 cas de brûlure au sein (desquamation, ulcération, croûtes, hyperpigmentation et formation d'un tissu de granulation) après application d'un cataplasme d'ail pour le traitement d'une candidose chez une mère allaitante ; aucun effet indésirable observé chez le bébé, qui a continué à téter en présence du cataplasme[77]. • Dans une étude réalisée auprès de 153 femmes allaitant exclusivement, la consommation d'ail dans l'alimentation ne semblait pas être un facteur de risque de coliques pour les enfants exposés[78]. • 2 études de la même équipe ont évalué les conséquences sur l'allaitement de la consommation de capsules de 1,5 g d'ail par un total de 28 mères comparativement à un groupe témoin[79,80] : - l'odeur d'ail dans le lait était plus fortement identifiable dans les prélèvements effectués 2 heures après l'ingestion par les mères[79]. - 20 % des femmes dans le groupe exposé ont rapporté des coliques chez leur enfant, cependant 40 % des femmes du groupe placebo en ont également rapportés[80]. - les enfants exposés à l'ail pour la première fois restaient au sein plus longtemps[79,80].	La consommation d'ail dans l'alimentation est compatible avec l'allaitement. Son utilisation à des doses plus élevées dans un but thérapeutique n'a pas fait l'objet de suffisamment d'études pour évaluer le risque pour l'enfant exposé.
MÉLATONINE	• Aucune étude sur le transfert dans le lait maternel de la mélatonine exogène n'a été retracée dans la littérature médicale. • 1 étude sur le passage dans le lait de la mélatonine endogène effectuée à 3 ou 4 jours en post-partum : mélatonine indécelable dans le lait pendant la journée et présente en moyenne à 35 % des concentrations plasmatiques maternelles pendant la nuit (maximum à 80 %). Les auteurs ont émis l'hypothèse que le rythme circadien de la mélatonine dans le lait pourrait contribuer à l'instauration du rythme circadien chez le bébé[81].	La mélatonine ne devrait pas être utilisée comme un agent de première intention chez la femme qui allaite étant donné le manque de données sur les suppléments à des doses supraphysiologiques.

Millepertuis	• 1 enfant de 20 jours exposé au millepertuis par le lait maternel (dose maternelle de 300 mg par jour), aucune anomalie observée lors de l'évaluation comportementale du bébé quelques jours après le début du traitement[34]. • 1 femme traitée avec 900 mg par jour de millepertuis à 5 mois en post-partum. Dosages de l'hypéricine et de l'hyperforine dans le lait après 8 semaines de traitement : hypéricine indécelable et hyperforine présente en très faible concentration. Leurs concentrations plasmatiques étaient indécelables chez l'enfant et aucun effet indésirable n'a été rapporté[82]. • 1 étude réalisée auprès de 5 femmes allaitantes traitées avec 900 mg par jour de millepertuis, enfants âgés de 10 à 22 semaines. Dosage de l'hyperforine dans le lait maternel, exposition de l'enfant équivalant à 0,9 à 2,5 % de la DMAP d'hyperforine. Concentrations plasmatiques des enfants à la limite de quantification. Aucun effet indésirable observé chez les enfants exposés[33]. • Aucune étude sur le transfert dans le lait maternel d'autres principes actifs du millepertuis n'a été retracée dans la littérature médicale. • 1 étude observationnelle prospective portant sur un groupe de 33 femmes traitées avec le millepertuis au cours de l'allaitement, un groupe de femmes appariées pour la pathologie (dépression) mais non traitées et un groupe de femmes en santé. Doses variant de 225 à 2 150 mg par jour pendant plusieurs mois entre 0 et 11 mois en post-partum. Aucune différence significative entre les groupes en ce qui concerne la production de lait et le poids des enfants. Effets indésirables observés chez 5 enfants appartenant au groupe millepertuis avec résolution spontanée : 2 cas de coliques, 2 cas de somnolence et 1 cas de léthargie (2 mères prenaient également des antidépresseurs)[83].	Le transfert de certains principes actifs dans le lait est faible. L'utilisation du millepertuis n'est pas contre-indiquée pendant l'allaitement, mais ce n'est pas un agent de première intention pour le traitement des troubles dépressifs. Voir le chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux » pour les autres options de traitement. Par ailleurs, l'automédication devrait être découragée et la patiente adressée à son médecin pour évaluer sa condition et la nécessité d'un traitement multimodal (psychothérapies, traitement médicamenteux). En cas de traitement, surveiller les signes de sédation chez l'enfant exposé, surtout s'il s'agit d'un nouveau-né (moins de 2 mois).
Oméga-3	• La composition lipidique du lait dépend de l'alimentation maternelle. Les concentrations en acide docosahexanoïque (ADH) dans le lait maternel augmentent proportionnellement avec les apports de la mère[84]. • 1 méta-analyse a étudié les effets de la supplémentation en oméga-3 sur le développement neurologique, moteur et physique des enfants allaités, sans bénéfice majeur identifié[85]. Aucun effet indésirable n'a été rapporté, mais cette issue n'était pas étudiée dans les études incluses dans la méta-analyse[85].	Les oméga-3 sont naturellement présents dans le lait maternel et dans de nombreuses préparations lactées commerciales. La supplémentation en oméga-3 n'est pas contre-indiquée pendant l'allaitement. L'automédication pour le traitement des symptômes dépressifs devrait être découragée et la patiente adressée à son médecin pour évaluer sa condition et la nécessité d'un traitement multimodal (psychothérapies, traitement médicamenteux).

OMÉGA-3 (suite)	• Aucune étude sur l'innocuité des apports en oméga-3 au cours de l'allaitement n'a été retracée dans la littérature médicale. • Voir le chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux » pour les données sur l'utilisation d'oméga-3 pour le soulagement des symptômes dépressifs.	
PROBIOTIQUES	• Certaines souches de probiotiques sont naturellement présentes dans le lait maternel[86] et sont des composantes physiologiques de la flore gastro-intestinale des nouveau-nés. • Nombreuses études sur l'efficacité des probiotiques dans la prévention des dermatites et des troubles gastro-intestinaux à la suite d'une exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement et par administration directe aux nourrissons : l'objectif de ces études n'était pas d'étudier l'innocuité de la supplémentation en probiotiques, mais aucun effet indésirable majeur n'a été rapporté chez les enfants exposés. De nombreuses études ont démontré l'efficacité des probiotiques dans la prévention de l'entérocolite nécrosante lorsqu'administré directement aux bébés prématurés à risque[87]. • Aucune étude sur l'innocuité de la supplémentation en probiotiques au cours de l'allaitement n'a été retracée dans la littérature médicale. • Certaines préparations lactées contiennent des suppléments en probiotiques.	L'apport de probiotiques n'est pas contre-indiqué pendant l'allaitement.

DMAP : dose maternelle ajustée au poids

Références

1. Santé Canada. *Au sujet des produits de santé naturels.* www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/about-apropos/cons-fra.php#a4 [consulté le 16 mars 2011]
2. Santé Canada. *Règlement sur les produits de santé naturels au Canada.* www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/about-apropos/index-fra.php [consulté le 16 mars 2011]
3. Santé Canada. *Natural Health Product Tracking Survey - 2010 Final Report. Ipsos Reid, 01/13/2011* http://epe.lac-bac.gc.ca/100/200/301/pwgsc-tpsgc/por-ef/health/2011/135-09/report.pdf [consulté le 12 mars 2011]
4. Dugoua JJ. « Herbal medicines and pregnancy ». *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2010 ; 17 : e370-8.
5. Moussally K, Oraichi D, Berard A. « Herbal products use during pregnancy: prevalence and predictors ». *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009 ; 18 : 454-61.
6. Gouvernement du Canada. *Le guide pratique d'une grossesse en santé.* www.phac-aspc.gc.ca/hp-gs/pdf/hpguide-fra.pdf [consulté le 1 août 2011]
7. Tillett J, Ames D. « The uses of aromatherapy in women's health ». *J Perinat Neonatal Nurs* 2010 ; 24 : 238-45.
8. Hess, HM., Miller, RK. « Herbs during pregnancy ». In : Schaefer, C. Peters, BWK, Miller, RK. *Drugs During Pregnancy and Lactation. Treatment options and risk assessment.* 2nd ed. Amsterdam : Elsevier Academic Press : 2007. p. 485-501.
9. Kirby BJ. « Safety of homeopathic products ». *J R Soc Med* 2002 ; 95 : 221-2.
10. Nordeng H, Havnen GC. « Use of herbal drugs in pregnancy: a survey among 400 Norwegian women ». *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004 ; 13 : 371-80.

11. Papin L, Ouellet K. « L'homéopathie et la femme enceinte ». *Le médecin du Québec* 2001 ; 36 : 144-5.

12. Cuzzolin L, Francini-Pesenti F, Verlato G, Joppi M, Baldelli P, Benoni G. « Use of herbal products among 392 Italian pregnant women: focus on pregnancy outcome ». *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010 ; 19 : 1151-8.

13. Wing DA, Rumney PJ, Preslicka CW, Chung JH. « Daily cranberry juice for the prevention of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized, controlled pilot study ». *J Urol* 2008 ; 180 : 1367-72.

14. Jepson RG, Craig JC. « Cranberries for preventing urinary tract infections ». *Cochrane Database Syst Rev* 2008 : CD001321.

15. Gallo M, Sarkar M, Au W, et al. « Pregnancy outcome following gestational exposure to echinacea: a prospective controlled study ». *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 3141-3.

16. Holst L, Nordeng H, Haavik S. « Use of herbal drugs during early pregnancy in relation to maternal characteristics and pregnancy outcome ». *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008 ; 17 : 151-9.

17. Portnoi G, Chng LA, Karimi-Tabesh L, Koren G, Tan MP, Einarson A. « Prospective comparative study of the safety and effectiveness of ginger for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy ». *Am J Obstet Gynecol* 2003 ; 189 : 1374-7.

18. Borrelli F, Capasso R, Aviello G, Pittler MH, Izzo AA. « Effectiveness and safety of ginger in the treatment of pregnancy-induced nausea and vomiting ». *Obstet Gynecol* 2005 ; 105 : 849-56.

19. Ensiyeh J, Sakineh MA. « Comparing ginger and vitamin B6 for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy: a randomised controlled trial ». *Midwifery* 2009 ; 25 : 649-53.

20. Fischer-Rasmussen W, Kjaer SK, Dahl C, Asping U. « Ginger treatment of hyperemesis gravidarum ». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991 ; 38 : 19-24.

21. Ozgoli G, Goli M, Simbar M. « Effects of ginger capsules on pregnancy, nausea, and vomiting ». *J Altern Complement Med* 2009 ; 15 : 243-6.

22. Smith C, Crowther C, Willson K, Hotham N, McMillian V. « A randomized controlled trial of ginger to treat nausea and vomiting in pregnancy ». *Obstet Gynecol* 2004 ; 103 : 639-45.

23. Vutyavanich T, Kraisarin T, Ruangsri R. « Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: randomized, double-masked, placebo-controlled trial ». *Obstet Gynecol* 2001 ; 97 : 577-82.

24. Willetts KE, Ekangaki A, Eden JA. « Effect of a ginger extract on pregnancy-induced nausea: a randomised controlled trial ». *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003 ; 43 : 139-44.

25. Broussard CS, Louik C, Honein MA, Mitchell AA. « Herbal use before and during pregnancy ». *Am J Obstet Gynecol* 2010 ; 202 : 443 e1-6.

26. Forster DA, Denning A, Wills G, Bolger M, McCarthy E. « Herbal medicine use during pregnancy in a group of Australian women ». *BMC Pregnancy Childbirth* 2006 ; 6 : 21.

27. Briggs GG., Freeman, RK, Yaffe, SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation : A reference guide to fetal and neonatal risk.* 9th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2011 : 153-156, 649-651, 651-653, 658-659, 892-894, 1353-1355, 1536-1538.

28. Chin RK. « Ginseng and common pregnancy disorders ». *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1991 ; 17 : 379-80.

29. Chuang CH, Doyle P, Wang JD, Chang PJ, Lai JN, Chen PC. « Herbal medicines used during the first trimester and major congenital malformations: an analysis of data from a pregnancy cohort study ». *Drug Saf* 2006 ; 29 : 537-48.

30. Koren G, Randor S, Martin S, Danneman D. « Maternal ginseng use associated with neonatal androgenization ». *JAMA* 1990 ; 264 : 2866.

31. Awang DV. « Maternal use of ginseng and neonatal androgenization ». *JAMA* 1991 ; 266 : 363.

32. Sivojelezova A, Koren G, Einarson A. « Glucosamine use in pregnancy: an evaluation of pregnancy outcome ». *J Womens Health (Larchmt)* 2007 ; 16 : 345-8.

33. Klier CM, Schmid-Siegel B, Schafer MR, et al. « St. John's wort (Hypericum perforatum) and breastfeeding: plasma and breast milk concentrations of hyperforin for 5 mothers and 2 infants ». *J Clin Psychiatry* 2006 ; 67 : 305-9.

34. Grush LR, Nierenberg A, Keefe B, Cohen LS. « St John's wort during pregnancy ». *JAMA* 1998 ; 280 : 1566.

35. Moretti ME, Maxson A, Hanna F, Koren G. « Evaluating the safety of St. John's Wort in human pregnancy ». *Reprod Toxicol* 2009 ; 28 : 96-9.

36. Makrides M, Duley L, Olsen SF. « Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction ». *Cochrane Database Syst Rev* 2006 ; 3 : CD003402.

37. Lewin GA, Schachter HM, Yuen D, Merchant P, Mamaladze V, Tsertsvadze A. « Effects of omega-3 fatty acids on child and maternal health ». *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2005 : 1-11.

38. Kremmyda LS, Vlachava M, Noakes PS, Diaper ND, Miles EA, Calder PC. « Atopy risk in infants and children in relation to early exposure to fish, oily fish, or long-chain omega-3 fatty acids: a systematic review ». *Clin Rev Allergy Immunol* 2011 ; 41 : 36-66.

39. Lewin GA, Schachter HM, Yuen D, Merchant P, Mamaladze V, Tsertsvadze A. « Effects of omega-3 fatty acids on child and maternal health ». *Evid Rep Technol Assess* 2005 : 1-11.

40. Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, Yelland L, Quinlivan J, Ryan P. « Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: a randomized controlled trial ». *JAMA* 2010 ; 304 : 1675-83.

41. Dugoua JJ, Machado M, Zhu X, Chen X, Koren G, Einarson TR. « Probiotic safety in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of Lactobacillus, Bifidobacterium, and Saccharomyces spp ». *J Obstet Gynaecol Can* 2009 ; 31 : 542-52.

42. Elias J, Bozzo P, Einarson A. « Are probiotics safe for use during pregnancy and lactation? » *Can Fam Physician* 2011 ; 57 : 299-301.

43. *Micromedex®1.0 (Healthcare Series), (version électronique)*. Thomson Reuters (Healthcare) Inc., Greenwood Village, Colorado, USA. www.thomsonhc.com [consulté le 30 mai 2011]

44. Lee JE, Han JY, Choi JS, et al. « Pregnancy outcome after exposure to the probiotic Lactobacillus in early pregnancy ». *J Obstet Gynaecol* 2012 ; 32 : 227-9.

45. Othman M, Neilson JP, Alfirevic Z. « Probiotics for preventing preterm labour ». *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD005941.

46. Jellin JM, Gregory PJ, Batz F, Hitchens K, et al. *Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter Natural Medicines Comprehensive Database*. 5th ed. Stockton, CA : Therapeutic Research Faculty ; 2003.

47. McFarlin BL, Gibson MH, O'Rear J, Harman P. « A national survey of herbal preparation use by nurse-midwives for labor stimulation. Review of the literature and recommendations for practice ». *J Nurse Midwifery* 1999 ; 44 : 205-16.

48. Meher S, Duley L. « Garlic for preventing pre-eclampsia and its complications ». *Cochrane Database Syst Rev* 2006 ; 3 : CD006065.

49. Kuczkowski KM. « Labor analgesia for the parturient with herbal medicines use: what does an obstetrician need to know? » *Arch Gynecol Obstet* 2006 ; 274 : 233-9.

50. Natural Standard, The Authority on Integrative Medicine. *Foods, Herbs and Supplements*. http://naturalstandard.com/databases/herbssupplements/all/a/ [consulté le 21 juin 2011]

51. Mills E, Dugova JJ, Perri D, Koren G. *Herbal Medicines in Pregnancy & Lactation : An evidence-based approach*. Boca Raton : Taylor & Francis Group ; 2006.

52. Fetrow CW, Avila JR. *Professional's Handbook of Complementary & Alternative Medicines*. Springhouse : Springhouse Corporation ; 1999.

53. Sridharan S, Archer N, Manning N. « Premature constriction of the fetal ductus arteriosus following the maternal consumption of camomile herbal tea ». *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009 ; 34 : 358-9.

54. Jensen-Jarolim E, Reider N, Fritsch R, Breiteneder H. « Fatal outcome of anaphylaxis to camomile-containing enema during labor: a case study ». *J Allergy Clin Immunol* 1998 ; 102 : 1041-2.

55. Moussally K, Berard A. « Exposure to herbal products during pregnancy and the risk of preterm birth ». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010 ; 150 : 107-8.

56. Parsons M, Simpson M, Ponton T. « Raspberry leaf and its effect on labour: safety and efficacy ». *Aust Coll Midwives Inc J* 1999 ; 12 : 20-5.

57. Simpson M, Parsons M, Greenwood J, Wade K. « Raspberry leaf in pregnancy: its safety and efficacy in labor ». *J Midwifery Womens Health* 2001 ; 46 : 51-9.

58. Wedig KE, Whitsett JA. « Down the primrose path: petechiae in a neonate exposed to herbal remedy for parturition ». *J Pediatr* 2008 ; 152 : 140, e1.

59. Pages N, Fournier G, Baduel C, Tur N, Rusnac M. « Sabinyl Acetate, the main component of *Juniperus sabina* L'Hérit. Essential Oil, is responsible for antiimplantation effect ». *Phytotherapy Research* 1996 ; 10 : 438-40.

60. Dugoua JJ, Mills E, Perri D, Koren G. « Safety and efficacy of ginkgo (Ginkgo biloba) during pregnancy and lactation ». *Can J Clin Pharmacol* 2006 ; 13 : e277-84.

61. Ahn HK, Nava-Ocampo AA, Han JY, et al. « Exposure to amlodipine in the first trimester of pregnancy and during breastfeeding ». *Hypertens Pregnancy* 2007 ; 26 : 179-87.

62. Ty-Torredes K.A. « The effect of oral evening primrose oil on bishop score and cervical lenght among term gravidas ». *Am J Obstet Gynecol* 2006 : S30.

63. Dove D, Johnson P. « Oral evening primrose oil: its effect on length of pregnancy and selected intrapartum outcomes in low-risk nulliparous women ». *J Nurse Midwifery* 1999 ; 44 : 320-4.

64. Laivuori H, Hovatta O, Viinikka L, Ylikorkala O. « Dietary supplementation with primrose oil or fish oil does not change urinary excretion of prostacyclin and thromboxane metabolites in pre-eclamptic women ». *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1993 ; 49 : 691-4.

65. Moodley J, Norman RJ. « Attempts at dietary alteration of prostaglandin pathways in the management of pre-eclampsia ». *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1989 ; 37 : 145-7.

66. Azhari S, Pirdadeh S, Lotfalizadeh M, Shakeri MT. « Evaluation of the effect of castor oil on initiating labor in term pregnancy ». *Saudi Med J* 2006 ; 27 : 1011-4.

67. Boel ME, Lee SJ, Rijken MJ, et al. « Castor oil for induction of labour: not harmful, not helpful ». *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009 ; 49 : 499-503.

68. Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J. « Castor oil, bath and/or enema for cervical priming and induction of labour ». *Cochrane Database Syst Rev* 2001 : CD003099.

69. Sirojelezora, AG, Gallo, M, Bollano, E, Boon, H, Koren, G « The use of natural health products in pregnancy and lactation : a clinicians's guide ». Dans : Koren, G. *Medication Safety in Pregnancy and Breastfeeding*. New York : McGraw-Hill, 2007. p. 249-78.

70. Poggi SH, Ghidini A. « Pathophysiology of meconium passage into the amniotic fluid ». *Early Hum Dev* 2009 ; 85 : 607-10.

71. Université de Montréal. *L'huile de lin présente un risque élevé d'accouchement prématuré.* 2008. www.nouvelles.umontreal.ca/archives/2007-2008/content/view/1935/360/index.html [consulté le 1 juin 2012]

72. Knudsen VK, Hansen HS, Osterdal ML, Mikkelsen TB, Mu H, Olsen SF. « Fish oil in various doses or flax oil in pregnancy and timing of spontaneous delivery: a randomised controlled trial ». *BJOG* 2006 ; 113 : 536-43.

73. Kennaway DJ. « Melatonin and development: physiology and pharmacology ». *Semin Perinatol* 2000 ; 24 : 258-66.

74. Ciesla W. « Low ACTH and high melatonin concentrations in amniotic fluid as hormonal markers of high risk of fetal abnormalities. Preliminary studies ». *Prenat Diagn* 1998 ; 18 : 980-3.

75. Ciesla W. « Can high maternal melatonin concentrations be responsible for inducing fetal pathologies, and can melatonin participate in immunohormonal homeostasis by determining prohormone convertase activity? Hypothesis and facts ». *Med Hypotheses* 1998 ; 51 : 269-80.

76. Czeizel AE, Tomcsik M, Timar L. « Teratologic evaluation of 178 infants born to mothers who attempted suicide by drugs during pregnancy ». *Obstet Gynecol* 1997 ; 90 : 195-201.

77. Roberge RJ, Leckey R, Spence R, Krenzelok EJ. « Garlic burns of the breast ». *Am J Emerg Med* 1997 ; 15 : 548.

78. Lust KD, Brown JE, Thomas W. « Maternal intake of cruciferous vegetables and other foods and colic symptoms in exclusively breast-fed infants ». *J Am Diet Assoc* 1996 ; 96 : 46-8.

79. Mennella JA, Beauchamp GK. « Maternal diet alters the sensory qualities of human milk and the nursling's behavior ». *Pediatrics* 1991 ; 88 : 737-44.

80. Mennella JA, Beauchamp GK. « The effects of repeated exposure to garlic-flavored milk on the nursling's behavior ». *Pediatr Res* 1993 ; 34 : 805-8.

81. Illnerova H, Buresova M, Presl J. « Melatonin rhythm in human milk ». *J Clin Endocrinol Metab* 1993 ; 77 : 838-41.

82. Klier CM, Schafer MR, Schmid-Siegel B, Lenz G, Mannel M. « St. John's wort (Hypericum perforatum) is it safe during breastfeeding? » *Pharmacopsychiatry* 2002 ; 35 : 29-30.

83. Lee A, Minhas R, Matsuda N, Lam M, Ito S. « The safety of St. John's wort (Hypericum perforatum) during breastfeeding ». *J Clin Psychiatry* 2003 ; 64 : 966-8.

84. Brenna JT, Varamini B, Jensen RG, Diersen-Schade DA, Boettcher JA, Arterburn LM. « Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide ». *Am J Clin Nutr* 2007 ; 85 : 1457-64.

85. Delgado-Noguera MF, Calvache JA, Bonfill Cosp X. « Supplementation with long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) to breastfeeding mothers for improving child growth and development ». *Cochrane Database Syst Rev* 2010 : CD007901.

86. Lara-Villoslada F, Olivares M, Sierra S, Rodriguez JM, Boza J, Xaus J. « Beneficial effects of probiotic bacteria isolated from breast milk ». *Br J Nutr* 2007 ; 98 Suppl 1 : S96-100.

87. Deshpande GC, Rao SC, Keil AD, Patole SK. « Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates ». *BMC Med* 2011 ; 9 : 92.

Chapitre 8

Alcool

Eunji Kim

Introduction

L'alcool est la substance tératogène la plus communément consommée par les femmes en âge de procréer. Sa consommation est profondément ancrée dans de nombreuses sociétés à travers le monde[1]. Une enquête de 2004 sur les toxicomanies au Canada révèle que 77 % des femmes âgées de 15 ans et plus ont consommé de l'alcool au moins une fois dans les 12 mois précédents[2]. Une autre enquête révèle que 12 à 26 % des Canadiennes âgées de 15 à 44 ans qui consomment de l'alcool en ont pris au moins cinq verres en une seule occasion 12 fois ou plus en l'espace d'une année[3]. Puisque 30 à 50 % des grossesses ne sont pas planifiées, les cliniciens sont souvent confrontés à des situations où ils doivent conseiller une femme ayant consommé de l'alcool en plus ou moins grande quantité avant de se savoir enceinte[4].

L'alcool est un tératogène reconnu pouvant entraîner une gamme d'effets, notamment des déficiences au niveau des fonctions cérébrales, des retards de croissance sévères, des déficiences intellectuelles, des anomalies congénitales et des dysmorphies faciales distinctives. Les effets tératogènes de l'alcool semblent être causés par des mécanismes d'action multiples qui varient selon la quantité consommée, la fréquence de la consommation et la période d'exposition durant la grossesse[1].

Historique et terminologie du diagnostic

En 1968, Lemoine et ses collaborateurs ont décrit pour la première fois un type d'anomalies congénitales et de troubles du développement chez les enfants nés de femmes alcooliques[5]. Cet ensemble d'anomalies comprend des dysmorphies faciales, un retard de croissance prénatale ou postnatale et des troubles neurologiques et du système nerveux central. De nombreuses études ont été publiées sur le sujet depuis.

Les effets de l'alcool sur la grossesse comprennent : le syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) avec ou sans exposition confirmée à l'alcool, le SAF partiel, les anomalies congénitales liées à l'alcool et les troubles neurologiques du développement liés à l'alcool[6]. Le SAF est la forme la plus visible des effets de l'alcool sur la grossesse et peut être observé chez les nourrissons nés de mères qui ont consommé une grande quantité d'alcool pendant leur grossesse. L'ensemble des troubles causés par l'alcoolisation fœtale (ETCAF) est un terme générique employé pour décrire la gamme des anomalies présentes chez les enfants nés de femmes ayant consommé de l'alcool durant leur grossesse[6]. Toutefois, l'ETCAF n'est pas un diagnostic clinique.

Caractéristiques de la substance

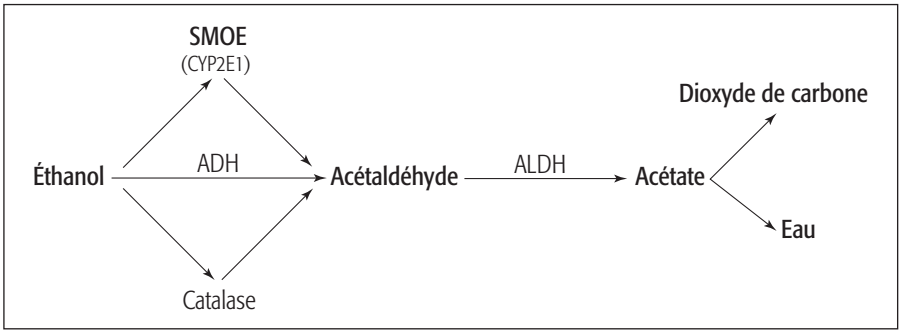
L'éthanol, ou alcool éthylique est le principe actif des boissons alcoolisées. Il s'agit d'un hypnosédatif (ou nooleptique) qui déprime le centre inhibiteur du cerveau. L'éthanol est une petite molécule miscible dans l'eau et les lipides qui est absorbée par simple diffusion par l'estomac et l'intestin grêle[7]. Elle se distribue rapidement dans l'ensemble de l'organisme. L'éthanol consommé pendant la grossesse franchit aisément le placenta, quelle que soit la boisson qui en est le support. Les concentrations d'éthanol dans le liquide amniotique et chez le fœtus sont proches de celles mesurées dans le sang maternel[8].

Le métabolisme hépatique élimine plus de 80 % de l'éthanol ingéré et une faible partie du reste est excrétée sous forme inchangée dans l'air expiré, les urines et la sueur[1]. Plusieurs voies métaboliques sont impliquées dans le métabolisme de l'éthanol. L'éthanol est d'abord transformé en acétaldéhyde selon trois systèmes : le système de l'alcool déshydrogénase, qui est la voie prépondérante ; le système microsomal, qui fait intervenir l'isoenzyme CYP2E1 du cytochrome P450 ; et le système catalasique, qui est accessoire. L'acétaldéhyde est ensuite oxydé par l'aldéhyde déshydrogénase en acétate, un métabolite non toxique (voir figure 1)[1].

L'élimination de l'alcool par le fœtus se fait par trois mécanismes : le retour dans la circulation de la mère par le placenta ; l'oxydation enzymatique grâce à l'alcool déshydrogénase et à l'acétaldéhyde déshydrogénase, qui sont peu actives chez le fœtus ; et le passage dans le liquide amniotique[1]. Le fœtus peut par ailleurs réabsorber l'alcool par ingestion et déglutition du liquide amniotique. Par conséquent, l'alcool et son premier dérivé, l'acétaldéhyde, sont éliminés beaucoup plus lentement chez le fœtus que chez la mère (moins de 50 % de capacité par

rapport à la mère). Les métabolites toxiques de l'éthanol tels que l'acétaldéhyde ou les radicaux libres entraînent des modifications cellulaires et membranaires pouvant contribuer aux effets néfastes causés par l'alcool pendant la grossesse[9].

Figure 1
Métabolisme de l'éthanol



ADH : Alcool déshydrogénase • ALDH : aldéhyde déshydrogénase • SMOE : système microsomal d'oxydation de l'éthanol • CYP2E2 : cytochrome P450 2E1

Épidémiologie

À l'échelle mondiale, jusqu'à 60 % des femmes consomment de l'alcool à un stade ou à un autre de leur grossesse[10]. La consommation d'alcool pendant la grossesse varie selon l'âge et la région géographique[11]. À l'enquête canadienne, 21 % des participantes québécoises sur l'expérience de la maternité publiée en 2006 ont admis avoir consommé de l'alcool au moins une fois après avoir appris qu'elles étaient enceintes[12]. Cette proportion est de 10 % pour l'ensemble des répondantes canadiennes.

Au Canada, on observe une diminution du nombre de femmes qui déclarent avoir consommé de l'alcool pendant leur grossesse. En 1994-95, entre 17 et 25 % des femmes interrogées déclaraient avoir consommé au moins une boisson alcoolisée pendant leur dernière grossesse et entre 7 et 9 % d'entre elles déclaraient en avoir consommé tout au long de leur grossesse[13]. En 1998-99, ces pourcentages étaient de 14,4 % et 4,9 % respectivement. Santé Canada estime qu'environ 15 % des femmes enceintes canadiennes continuent de consommer de l'alcool[14].

Facteurs de risque

Les conséquences d'une exposition anténatale à l'alcool sur le développement fœtal peuvent varier considérablement d'un individu à un autre. La perception générale selon laquelle l'ETCAF est principalement associé à un contexte ethnoculturel spécifique n'est pas justifiée. Les mères des enfants ayant reçu un diagnostic de SAF ont des antécédents raciaux variés[15]. Néanmoins, il existe certains facteurs de risque associés au diagnostic de l'ETCAF, notamment : l'état de santé et de nutrition de la mère, l'usage d'autres substances psychotropes, les

capacités métaboliques de la mère et la sensibilité individuelle de l'enfant à naître, qui est influencée à son tour par son propre patrimoine génétique[16]. Une étude a révélé que les mères des enfants ayant reçu un diagnostic d'ETCAF éprouvaient souvent des troubles de santé mentale non traités ou insuffisamment traités, étaient victimes de sévices physiques ou sexuels et souffraient d'isolement social[17].

Cependant, le facteur de risque le plus important de l'ETCAF est lié au taux d'alcoolémie, à la fréquence de consommation et au stade de développement du fœtus au moment de l'exposition. Si aucune dose seuil d'alcool n'a été démontrée inoffensive pour l'enfant à naître, la consommation épisodique de grandes quantités d'alcool (quatre verres ou plus en une seule occasion) et la consommation fréquente d'alcool (plus de sept verres par semaine) sont les expositions qui ont été associées à un risque plus élevé d'effets tératogènes[18,19].

Effets de l'alcool sur la grossesse et l'enfant

Impact de la quantité d'alcool ingérée par la mère

Les effets de l'alcool dépendent de la quantité consommée, et non du type de boisson ingérée. La définition d'un « verre standard » diffère d'un pays à l'autre. Au Canada, une portion standard de boisson alcoolisée contient 17,7 mL (0,6 once) d'éthanol pur. Cela correspond à environ 142 mL de vin à 12 % d'alcool, à une bouteille de 341 mL de bière à 5 % ou à une mesure de 43 mL de boisson forte à 40 %.

Exposition à une quantité modérée d'alcool pendant la grossesse

L'exposition à une quantité modérée d'alcool au début de la grossesse est fréquente. Cela s'explique notamment par le fait que la moitié des grossesses ne sont pas planifiées[4]. Le terme « léger » ou « modéré » n'est cependant pas clair. S'il désigne généralement une consommation d'alcool jugée acceptable par la société, cette définition varie d'une société à une autre et d'un individu à un autre.

Les résultats des études sur la consommation modérée d'alcool pendant la grossesse sont contradictoires[20,21]. Une étude n'a pas observé de différence par rapport à la circonférence de la tête ou de l'abdomen chez les enfants nés de femmes qui ont consommé moins de trois boissons alcoolisées par jour[22]. Une autre étude associe la consommation de deux à trois boissons alcoolisées par semaine pendant la grossesse à une augmentation du risque d'avortement spontané, particulièrement si l'exposition a lieu au premier trimestre[23]. Certaines études suggèrent par ailleurs une association entre la consommation d'alcool, même faible, et des problèmes d'agressivité[24], des difficultés d'apprentissage[25] et des problèmes mentaux chez les enfants[26,27]. De plus, des déficits d'attention et des problèmes de comportement et de mémoire ont été observés chez des enfants exposés à une consommation modérée d'alcool pendant la grossesse (9 à 51 mL [0,3 à 1,7 once] d'alcool absolu par jour en moyenne)[28,29].

Cependant, d'autres études n'ont pas observé d'effets nocifs chez les enfants à la suite d'une consommation modérée d'alcool par les mères[30]. Robinson et ses collaborateurs ont même suggéré une association entre la prise de 2 à 10 consommations alcoolisées par semaine par la femme enceinte et de meilleurs comportements chez leurs enfants[31]. Si ces derniers résultats permettent de rassurer les femmes ayant été exposées à l'alcool avant de se savoir enceintes, il est risqué de les utiliser pour justifier la prise modérée d'alcool durant le reste de la grossesse. Ces études ont documenté la prise d'alcool par l'auto-évaluation, ce qui rend difficile l'obtention d'informations réelles sur la quantité, le temps, la fréquence et l'habitude de la prise d'alcool par les femmes enceintes. De plus, un grand nombre de facteurs peuvent influencer le développement de l'enfant, notamment les pathologies psychiatriques possiblement co-existantes des parents, l'état socio-économique de la famille, la nutrition, l'approche parentale ainsi que les patrimoines génétiques de la mère et de l'enfant. Il est donc difficile d'identifier, de mesurer et d'ajuster les facteurs environnementaux et génétiques dans de telles études épidémiologiques[32].

Consommation importante et excès occasionnels d'alcool au début de la grossesse

Les taux d'alcoolémie pendant la grossesse jouent un rôle important sur l'effet tératogène de l'alcool. Il a été suggéré que l'alcool a des répercussions plus ou moins graves sur les bébés de 4 à 40 % des femmes qui boivent beaucoup tout au long de leur grossesse[6]. On ignore encore pourquoi ces répercussions sont plus importantes chez certains bébés. Plusieurs épisodes de « cuite » ou de consommation excessive d'alcool durant la grossesse ont été associés à une diminution du quotient intellectuel, à une augmentation des comportements de délinquance et des problèmes d'apprentissage ainsi qu'à des performances diminuées chez les enfants exposés[33,34].

Selon l'ensemble des données toutefois, le risque que courent les enfants nés de femmes ayant fait des excès occasionnels l'alcool durant les premières semaines de grossesse et ayant cessé toute consommation après avoir reconnu leur grossesse semble être faible. Dans une étude, aucune différence en matière d'issues physiques, langagières ou cognitives n'a été détectée chez les enfants nés de femmes ayant été exposées, pour la plupart, à un à cinq épisodes de consommation excessive au premier trimestre[35].

Ensemble des troubles causés par l'alcoolisation fœtale (ETCAF)

Bien que le retentissement embryofœtal de l'alcool soit fréquent, il existe une grande distorsion entre les divers signalements d'incidence et de prévalence de l'ETCAF. Cela s'explique par des divergences dans la méthodologie des études, le défaut de prise en compte des facteurs de confusion, le ciblage de populations spécifiques, les critères diagnostiques utilisés, les biais dans les évaluations ainsi que les biais de

compte-rendu. Les taux cumulés de l'ETCAF s'élèvent à 9 cas pour 1 000 naissances vivantes dans les pays industrialisés, avec une variation importante dans certaines populations à risque[36]. Dans certaines communautés des Premières Nations d'Amérique du Nord, l'incidence du SAF atteint 190 cas pour 1 000 naissances vivantes[37]. En Colombie-Britannique et au nord du Manitoba, l'incidence du SAF est de 3,3 et 7,2 cas pour 1 000 naissances vivantes respectivement[38]. Il n'existe aucune estimation de la prévalence du SAF au Québec. À titre comparatif, certains estiment que la prévalence du SAF en France est de 1,8 par 1 000 naissances vivantes[39].

L'alcool peut affecter pratiquement tous les organes et systèmes de l'embryon ou du fœtus, soit le cœur, le squelette, les reins, la peau, les vaisseaux ombilicaux, la vision, l'ouïe et, surtout, le système nerveux (voir tableau I).

Le cerveau est l'organe le plus sensible aux effets de l'alcool. La formation du cerveau commence dès la troisième semaine suivant la conception (cinquième semaine de gestation) pour ne s'achever que plusieurs années après la naissance. Il n'existe pas de période d'exposition pendant laquelle le cerveau est plus ou moins vulnérable[1,32]. Les altérations structurelles et fonctionnelles du cerveau peuvent varier selon la période d'exposition et être à l'origine de perturbations à long terme[1,40]. Ces effets dommageables demeurent constants tout au long du développement du système nerveux central. L'ensemble de la masse cérébrale est touché, avec un volume et un poids réduits. Diverses perturbations ont été retrouvées, notamment une diminution de la prolifération neuronale, une perturbation de la différenciation cellulaire, des anomalies de la giration neuronale, des altérations de la synaptogénèse, une réduction du nombre des neurones et un retard de la myélinisation et des arborescences dendritiques[41-44]. Certaines régions du cerveau sont plus vulnérables à l'alcool, notamment le cortex cérébral, l'hippocampe, les noyaux gris, le corps calleux et le cervelet[45,46].

Tableau I
Effets de l'exposition à l'alcool *in utero* sur le fœtus et l'enfant[47]

Effets sur la grossesse	Effets sur le fœtus	Effets sur le nouveau-né	Effets sur l'enfant
Augmentation des risques suivants : • Avortement spontané ; • Anomalies placentaires ; • Accouchement prématuré ; • Mortalité périnatale (mortinaissance, mort subite du nourrisson).	• Retard de croissance intra-utérine. • Atteinte du processus de formation des divers organes ou systèmes : - système nerveux (le plus vulnérable) ; - vision ; - ouïe, cœur, reins, squelette, peau, organes génitaux.	• Syndrome d'imprégnation ou syndrome de sevrage en cas d'alcoolisation de la mère au troisième trimestre : - dépression du système nerveux central ; - hyperexcitabilité, trémulations, hypertonie, difficultés de succion, troubles du sommeil, perturbations de l'électro-encéphalogramme, convulsions.	• Retard de croissance. • Dysmorphies craniofaciales. • Troubles neurologiques. • Troubles du comportement. • Anomalies cognitives.

Le syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF)

Le syndrome d'alcoolisation fœtale se définit par des traits faciaux caractéristiques, un retard de la croissance pré et postnatale et des anomalies du système nerveux central[48]. Généralement, la sévérité de ces signes est directement proportionnelle à l'importance de l'alcoolisation maternelle pendant la grossesse. Les malformations d'organes ne surviennent généralement que dans les cas les plus sévères.

Figure 2
Traits faciaux caractéristiques chez les enfants de différentes ethnies atteints du syndrome d'alcoolisation fœtale

Exemples de phénotype facial du SAF chez des enfants (A) de descendance caucasienne (B) de descendance autochtone (C) de descendance afro-américaine (D) de descendance asio-américaine. © 2012, Susan Astley PhD, University of Washington. Photos reproduites avec autorisation.

Les anomalies craniofaciales comprennent notamment une hypoplasie du milieu du visage, des fentes palpébrales courtes, un philtrum long et aplati et une lèvre supérieure fine. D'autres caractéristiques, comme un nez de petite taille modérément retroussé, un épicanthus bilatéral, une voûte nasale large et épatée, une micrognatie et des anomalies des oreilles, peuvent également être remarqués même s'ils ne constituent pas des traits discriminatifs[6].

Le retard de croissance est global et constant. Il affecte la taille, le poids et le périmètre crânien de l'enfant. La microcéphalie est fréquente. Le retard de croissance peut se manifester avant ou après la naissance, notamment avec un faible poids à la naissance par rapport à l'âge gestationnel. La taille et le poids sont souvent inférieurs au troisième percentile, et la taille est plus touchée que le poids[6].

Effets néonatals

Pendant les premières heures de vie, l'alcoolémie fœtale peut se traduire par des signes de dépression du système nerveux. Le syndrome de sevrage peut apparaître secondairement, généralement dans les 24 premières heures de vie, et associe hyperexcitabilité, hypertonie, trémulations, clonies, convulsions et troubles du sommeil, de la succion et de la déglutition. L'électro-encéphalogramme est perturbé[49,50]. Les mesures non pharmacologiques (emmaillotement, réduction des stimuli visuels et sonores, etc.) doivent être appliquées. Les benzodiazépines ont été proposées pour traiter le syndrome de sevrage chez l'enfant[49].

Les troubles liés au dysfonctionnement du système nerveux central à la suite d'une exposition prénatale à l'alcool sont les suivants : une habituation lente, une asymétrie des mouvements de la tête, des trémulations, une tendance à garder les yeux ouverts, des réactions répétées aux stimuli visuels et auditifs ainsi qu'un réflexe de succion inefficace[51]. Tous ces symptômes ne se retrouvent pas nécessairement chez un même individu.

Effets à long terme sur l'enfant

Les anomalies liées à l'alcoolisation fœtale couvrent un vaste spectre de manifestations allant des problèmes neurocomportementaux subtils au schéma complet du syndrome d'alcoolisation fœtale[6].

Le retard de croissance peut persister durant toute l'enfance et la vie adulte, même si un rattrapage s'effectue à l'adolescence dans certains cas. L'aspect du visage peut aussi se modifier dès l'adolescence, mais les anomalies oculaires persistent. Les anomalies viscérales et squelettiques ont tendance à s'améliorer avec l'âge[6].

Les troubles du développement ne s'accompagnent pas nécessairement de déformations apparentes[40]. Avec l'âge, l'enfant atteint de l'ETCAF peut présenter plusieurs troubles tels que des déficits neurologiques, des troubles du comportement ou des anomalies cognitives (voir tableau II). Les troubles neurologiques peuvent inclure une perte d'audition neurosensorielle avec des surdités de perception, une atteinte de la vision, des troubles du langage, des perturbations de la motricité fine avec imprécision des gestes et une instabilité psychomotrice[40].

Quelle que soit leur intelligence, les enfants affectés par l'exposition à l'alcool pendant la grossesse souffrent également de complications socioaffectives et comportementales[53]. Les troubles du comportement sont dominés par l'hyperactivité, l'impulsivité, le trouble du jugement, la confiance infantile aux autres, le déficit de l'attention, l'instabilité psychomotrice et psychoaffective et la déficience des capacités d'adaptabilité interpersonnelle. Ces anomalies comportementales empêchent souvent les enfants d'utiliser efficacement leurs capacités intellectuelles et même manuelles.

Un retard mental n'est pas toujours observé. Dans une étude, la moyenne de quotient intellectuel des enfants exposés aux effets tératogènes de l'alcool était de 68, avec des écarts de 20 à 120[54]. Les troubles cognitifs touchent la mémoire, la capacité d'apprentissage, les capacités visuospatiales, la résolution de problèmes, la pensée abstraite, les mathématiques ainsi que la perception des règles sociales[32].

Tableau II
Troubles neurodéveloppementaux chez l'enfant atteint de l'ETCAF[52]

Troubles neurologiques	Troubles du comportement	Troubles des fonctions cognitives
• Perte d'audition neurosensorielle • Atteinte de la vision • Troubles du langage • Perturbations de la motricité fine • Instabilité psychomotrice • Crises convulsives • Troubles de la coordination	• Troubles du sommeil • Troubles de la conduite alimentaire • Tics • Encoprésie, énurésie • Impulsivité • Déficits de maintien de l'attention • Hyperactivité • Troubles du jugement • Diminution de la compétence sociale	• Problèmes de mémoire • Difficultés d'apprentissage • Faible capacité d'abstraction • Faibles habiletés mathématiques • Faibles capacités visuospatiales • Faible capacité à résoudre des problèmes • Défaut de planification et d'organisation

Le pronostic à long terme est essentiellement lié au risque de trouble du développement neurocomportemental, qu'il y ait ou non un retard de croissance, une dysmorphie ou des malformations associées. Ces troubles peuvent entraîner des complications dans la vie des personnes atteintes, notamment des problèmes de santé mentale, de scolarité, de délinquance, de détention, d'insertion socioprofessionnelle, de comportement sexuel inadapté et d'abus d'alcool et de drogues[55,56].

Prise en charge des enfants

Une prise en charge précoce et continue utilisant des techniques de réhabilitation ciblées et une stimulation individuelle améliore l'intégration des enfants atteints de l'ETCAF. L'enseignement est plus efficace lorsqu'il se déroule dans un environnement où les stimulations sont réduites au maximum. Les enfants atteints devraient par ailleurs être évalués par un groupe de professionnels spécialisés (pédiatrie, génétique, psychiatrie, etc.) afin d'identifier et de traiter leurs problèmes de façon individuelle[6].

Intervention

L'intervention comporte deux facettes : la prévention des cas futurs et la mise en place des mesures appropriées lorsque le problème est déjà présent. Premièrement, il est nécessaire d'intervenir auprès des femmes enceintes ou en âge de procréer afin d'éviter l'exposition à l'alcool des enfants à naître. Deuxièmement, il est important d'identifier les femmes ayant des problèmes de consommation d'alcool et de prendre les mesures nécessaires pour y remédier. Par ailleurs, l'accès aux services et aux traitements pour les personnes atteintes et leurs familles est tout aussi indispensable que les efforts pour réduire la consommation d'alcool des femmes enceintes.

Les messages de prévention

Santé Canada et plusieurs instituts professionnels médicaux recommandent aux femmes enceintes de s'abstenir de consommer de l'alcool. Le message de prévention selon lequel aucun niveau d'alcool n'est sécuritaire pendant la grossesse doit être équilibré avec des messages permettant de rassurer les femmes déjà exposées. En effet, les femmes qui ont consommé de l'alcool avant de se savoir enceintes ressentent parfois beaucoup d'anxiété et de culpabilité. Même les femmes qui ont consommé des quantités importantes d'alcool doivent être encouragées à arrêter ou à réduire leur consommation afin de contribuer au bien-être de leur futur enfant. Il est cependant important de rappeler que les enfants exposés à l'alcool *in utero* n'en sont pas nécessairement affectés.

Identification des femmes à risque

Le dépistage des femmes enceintes et en âge de procréer permet d'identifier les femmes à risque de consommer de l'alcool pendant leur grossesse. Les femmes de plus de 35 ans ayant un niveau socio-économique élevé et qui consomment de façon modérée sont celles dont la consommation d'alcool pendant la grossesse est la plus susceptible de passer inaperçue[57].

Trois niveaux de dépistage ont été proposés[58] :

- **Niveau 1 :** dépistage fondé sur la pratique lors d'une conversation entre les professionnels de santé et la patiente.

  Il est important d'identifier les habitudes de consommation des femmes enceintes ou en âge de procréer. Les professionnels de santé devraient poser aux patientes une ou deux questions au sujet de leur consommation d'alcool afin de dépister les femmes susceptibles de développer des problèmes d'alcool. Les femmes qui prennent régulièrement une ou deux consommations d'alcool par jour ou plus de quatre consommations par occasion devraient être identifiées afin d'assurer un suivi mieux ciblé et de permettre de diminuer la prévalence de l'ETCAF.
- **Niveau 2 :** dépistage fondé sur une série de questionnaires structurés (T-ACE ou TWEAK).

  La consommation d'alcool est un sujet difficile qui est étroitement lié à l'environnement familial et à l'état psychologique. Le clinicien doit déceler de façon systématique la consommation d'alcool, même s'il n'existe aucun signe apparent de dépendance ou d'abus. Il est important de créer un climat de confiance et d'évaluer le mode de vie de la patiente (habitudes alimentaires et consommation de boissons, tabac, drogues, médicaments) en posant un certain nombre de questions, et de ne pas se contenter de réponses négatives.

  L'utilisation de questionnaires standardisés et validés pour la recherche et l'évaluation d'une consommation excessive d'alcool est recommandée. Les questionnaires T-ACE et TWEAK (voir le tableau III) sont deux tests proposés pour le dépistage de la consommation d'alcool à risque chez les femmes

enceintes[58]. Ces tests comportent respectivement quatre et cinq questions qui s'intéressent aux conséquences, aux comportements et aux perceptions associés à la consommation à risque d'alcool, et non à la quantité consommée. L'utilisation de questionnaires standardisés offre au personnel de santé l'occasion d'ouvrir une discussion sur les habitudes de consommation de la patiente. Des interventions brèves peuvent être utiles pour aider les femmes qui consomment de l'alcool en quantité faible ou modérée. Par exemple, l'« approche motivationnelle » passe par la résolution de l'ambivalence et vise à augmenter la capacité de changement tout en évitant la confrontation. L'identification des personnes à risque devrait être suivie d'une prise en charge immédiate et efficace par une équipe de professionnels spécialisés[59].

Tableau III
Tests proposés pour le dépistage de la consommation d'alcool[58]

T-ACE
• **T (Tolerance)** *Combien de verres devez-vous prendre pour que vous ressentiez les premiers effets de l'alcool (avant la grossesse) ?* • **A (Annoyed)** *Avez-vous déjà été importunée par des gens qui vous critiquaient au sujet de votre consommation d'alcool ?* • **C (Cut down)** *Ressentez-vous parfois le besoin de réduire votre consommation d'alcool ?* • **E (Eye opener)** *Vous est-il déjà arrivé de consommer de l'alcool dès le réveil ?*
Pointage **T :** 2 points si ≥ 3 verres ; **A, C, E :** 1 point pour chaque réponse affirmative Un total de 2 points ou plus indique que la patiente est susceptible de présenter un problème d'alcool.
TWEAK
• **T (Tolerance)** *Combien de verres devez-vous prendre pour que vous ressentiez les premiers effets de l'alcool (avant la grossesse) ?* • **W (Worried)** *Vos proches ont-ils été inquiétés ou ennuyés par votre consommation d'alcool durant la dernière année ?* • **E (Eye opener)** *Prenez-vous parfois un verre le matin dès votre réveil ?* • **A (Amnesia)** *Un de vos amis ou un membre de votre famille vous a-t-il déjà parlé de choses que vous auriez dites ou faites sous l'influence de l'alcool et dont vous ne vous souvenez pas ?* • **K (Cut-down)** *Ressentez-vous parfois le besoin de réduire votre consommation d'alcool ?*
Pointage **T :** 2 points si ≥ 3 verres ; **W :** 2 points si réponse affirmative; **E, A, K :** 1 point pour chaque réponse affirmative Un total de 2 points ou plus indique que la consommation d'alcool de la patiente l'expose à des risques.

- **Niveau 3 :** dépistage fondé sur les outils de laboratoire.

  Certains examens biologiques, notamment l'alcoolémie, l'alcoolurie, le dosage sanguin des gamma-glutamyl-transpeptidases et des transaminases et le volume globulaire moyen, manquent de sensibilité et de spécificité. Les analyses de

laboratoire pour la recherche d'alcool dans le méconium et les cheveux du nouveau-né peuvent confirmer l'exposition à l'alcool durant les deux derniers trimestres de la grossesse[60].

Il est important de documenter la consommation d'alcool et d'autres substances psychotropes pendant la grossesse dans les dossiers médicaux de la mère et de l'enfant.

Les cibles thérapeutiques pour les femmes enceintes à risque restent encore à définir. Un traitement de fond de la carence en vitamines et en oligoéléments doit être envisagé. L'administration d'acide folique, de fer et de thiamine (vitamine B_1, 100 mg par jour) se fait de façon systématique. En fonction de l'importance de la dépendance à l'alcool, la détoxification, encadrée par une équipe médicale spécialisée, peut être progressive et s'étaler sur trois ou quatre jours ou être envisagée dans le cadre d'une hospitalisation. Les benzodiazépines peuvent être utilisées pour traiter les signes de sevrage (voir le chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux » pour les données d'innocuité). La clonidine est parfois utilisée pour réduire l'hyperexcitabilité autonomique consécutive au sevrage (voir le chapitre 11 « Hypertension artérielle » pour les données d'innocuité)[40].

Allaitement

Passage de l'alcool dans le lait maternel et effets sur le nourrisson

L'alcool passe rapidement dans le lait et atteint des concentrations similaires aux concentrations plasmatiques maternelles[61]. Le pic d'alcool dans le lait est observé 30 à 90 minutes après l'ingestion en fonction de la présence ou non d'aliments dans l'estomac de la mère[62,63]. Les concentrations plasmatiques et lactées s'équilibrent au fur et à mesure que l'organisme de la mère élimine l'alcool. La diminution des concentrations lactées est parallèle à celle des concentrations plasmatiques. Par conséquent, le fait d'exprimer le lait n'a aucun impact sur l'élimination de l'alcool et permet simplement de soulager la mère en cas d'engorgement.

L'exposition à l'alcool par le lait maternel peut entraîner de l'agitation, perturber les habitudes de sommeil et altérer le développement moteur du nourrisson[64,65]. Dans une étude, le retard de développement moteur observé à 12 mois chez des enfants allaités dont la mère consommait au moins une boisson alcoolisée par jour n'a toutefois pas été retrouvé à l'âge de 18 mois[66].

L'exposition chronique à des quantités importantes d'alcool a été associée à une sédation excessive chez les nourrissons. Par ailleurs, des perturbations hormonales, notamment l'augmentation de la sécrétion endogène de cortisol de l'enfant, ont été rapportées de façon anecdotique chez les enfants exposés[61,67].

La bière a la réputation d'être un galactogogue (voir le chapitre 50 « Difficultés liées à l'allaitement maternel »). Toutefois, la présence d'alcool dans le lait peut

inhiber le réflexe d'éjection du lait. L'odeur et le goût du lait maternel peuvent également être altérés. Les études cliniques ont montré que les nourrissons absorbent moins de lait contenant de l'alcool[61].

Prise en charge de la femme qui consomme de l'alcool pendant l'allaitement

Les mères qui allaitent et qui choisissent de consommer de l'alcool occasionnellement peuvent établir un horaire afin de minimiser ou d'éviter l'exposition du nourrisson à l'alcool. Retarder l'allaitement après la consommation d'alcool permet à l'organisme maternel de l'éliminer complètement. Les travaux effectués dans le cadre du programme *Motherisk* (Toronto, Canada) ont permis d'estimer la période d'attente en fonction de la quantité consommée et du poids de la mère[68]. D'autres recommandations ont également été faites, notamment donner au bébé un biberon de lait exprimé avant la consommation d'alcool ou choisir des boissons non alcoolisées.

L'allaitement maternel présente des avantages qu'il convient de mettre en balance avec les risques associés à la consommation d'alcool. Ainsi, en plus des avantages qu'il offre sur le plan nutritionnel, l'allaitement maternel favorise l'établissement de liens affectifs entre la mère et son bébé, ce qui permet un meilleur développement psychomoteur de l'enfant. Les consommatrices d'alcool peuvent allaiter en respectant les temps d'attente recommandés ci-dessous.

Tableau IV
Période allant du début de la consommation jusqu'à l'élimination de l'alcool dans le lait maternel pour des femmes de poids variés, en supposant que le métabolisme de l'alcool se fait au rythme constant de 15 mg/dL et que la femme est de taille moyenne (1,62 m ou 5 pi 4 po)[68]

Poids de la mère kg (lb)	Nombre de verres* (heures: minutes)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
40,8 (90)	2:50	5:40	8:30	11:20	14:10	17:00	19:51	22:41				
43,1 (95)	2:46	5:32	8:19	11:05	13:52	16:38	19:25	22:11				
45,4 (100)	2:42	5:25	8:08	10:51	13:34	16:17	19:00	21:43				
47,6 (105)	2:39	5:19	7:58	10:38	13:18	15:57	18:37	21:16	23:56			
49,9 (110)	2:36	5:12	7:49	10:25	13:01	15:38	18:14	20:50	23:27			
52,2 (115)	2:33	5:06	7:39	10:12	12:46	15:19	17:52	20:25	22:59			
54,4 (120)	2:30	5:00	7:30	10:00	12:31	15:01	17:31	20:01	22:32			
56,7 (125)	2:27	4:54	7:22	9:49	12:16	14:44	17:11	19:38	22:06			
59,0 (130)	2:24	4:49	7:13	9:38	12:03	14:27	16:52	19:16	21:41			
61,2 (135)	2:21	4:43	7:05	9:27	11.49	14:11	16:33	18:55	21:17	23.39		
63,5 (140)	2:19	4:38	6:58	9:17	11:37	13:56	16:15	18:35	20:54	23:14		

Poids de la mère kg (lb) (suite)	Nombre de verres* (heures: minutes) (suite)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	10	12
65,8 (145)	2:16	4:33	6:50	9:07	11:24	13:41	15:58	18:15	20:32	22:49		
68,0 (150)	2:14	4:29	6:43	8:58	11:12	13:27	15:41	17:56	20:10	22:25		
70,3 (155)	2:12	4:24	6:36	8:48	11:01	13:13	15:25	17:37	19:49	22:02		
72,6 (160)	2:10	4:20	6:30	8:40	10:50	13:00	15:10	17:20	19:30	21:40	23:50	
74,8 (165)	2:07	4:15	6:23	8:31	10:39	12:47	14:54	17:02	19:10	21:18	23.50	
77,1 (170)	2:05	4:11	6:17	8:23	10:28	12:34	14:40	16:46	18:51	20:57	23:03	
79,3 (175)	2:03	4:07	6:11	8:14	10:18	12:22	14:26	16:29	18:33	20:37	22:40	
81,6 (180)	2:01	4:03	6:05	8:07	10:08	12:10	14:12	16:14	18:15	20:17	22:19	
83,9 (185)	1:59	3:59	5:59	7:59	9:59	11:59	13:59	15:59	17:58	19:58	21:58	23:58
86,2 (190)	1:58	3:56	5:54	7:52	9:50	11:48	13:46	15:44	17:42	19:40	21:38	23:36
88,5 (195)	1:56	3:52	5:48	7:44	9:41	11:37	13:33	15:29	17:26	19:22	21:18	23:14
90,7 (200)	1:54	3:49	5:43	7:38	9:32	11:27	13:21	15:16	17:10	19:05	20:59	22:54
93,0 (205)	1:52	3:45	5:38	7:31	9:24	11:17	13:09	15:02	16:55	18:48	20:41	22:34
95,3 (210)	1:51	3:42	5:33	7:24	9:16	11:07	12:58	14:49	16:41	18:32	20:23	22:14

*1 verre = 12 onces ou 341 mL de bière à 5 %, ou 5 onces ou 142 mL de vin à 11 %, ou 1,5 once ou 43 mL d'alcool à 40 %.

Exemple n° 1 : Une femme de 40,8 kg (90 lb) qui consomme trois verres d'alcool en une heure doit attendre 8 heures et 30 minutes pour que l'alcool soit complètement éliminé de son lait, tandis qu'une femme de 95,3 kg (210 lb) qui consomme la même quantité d'alcool doit attendre 5 heures et 33 minutes.

Exemple n° 2 : Une femme de 63,5 kg (140 lb) qui boit 4 bières doit attendre 9 heures et 17 minutes pour que l'alcool soit complètement éliminé de son lait. Ainsi, si elle a commencé à boire à 20 heures, elle devra attendre jusqu'à 5 h 17 avant d'allaiter.

Références

1. Nulman I., Gladstone J., Koren G., O'Hayon B. « Fetal alcohol syndrome ». In : Koren, G. *Maternal-Fetal Toxicology. A clinician's guide.* 3rd éd. New York : Marcel Dekker; 2001. p. 467-93.
2. Adlaf E, Begin P, Sawka E. *Enquête sur les toxicomanies au Canada (ETC) : Une enquête nationale sur la consommation d'alcool et d'autres drogues par les Canadiens : La prévalence de l'usage et les méfaits.* Rapport détaillé, Ottawa : Centre canadien de lutte contre l'alcoolisme et les toxicomanies ; 2005.
3. Statistique Canada. *Fréquence de consommation de 5 verres ou plus d'alcool en une même occasion au cours des 12 mois précédents, selon le groupe d'*âge *et le sexe, consommateurs actuels dans la population à domicile de 12 ans et plus*, Canada, 2000-2001. www.statcan.gc.ca/pub/82-221-x/00604/t/th/4150165-fra.htm [consulté le 4 juin 2012]
4. Rosenfeld JA, Everett KD. « Factors related to planned and unplanned pregnancies ». *J Fam Pract* 1996 ; 43 : 161-6.
5. Lemoine P, Harousseau H, Borteyru JP, Menuet JC. « Les enfants de parents alcooliques : Anomalies observées à propos de 127 cas ». *Ouest Med* 1968 ; 21 : 476-82.
6. Chudley AE, Conry J, Cook JL, Loock C, Rosales T, LeBlanc N. « Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis ». *CMAJ* 2005 ; 172 : S1-S21.
7. Vallée L, Cuvellier JC. « Syndrome d'alcoolisme fœtal : lésions du système nerveux central et phénotype clinique ». *Pathol Biol* (Paris) 2001 ; 49 : 732-7.

8. Kuhnert BR, Kuhnert PM. « Placental transfer of drugs, alcohol, and components of cigarette smoke and their effects on the human fetus ». *NIDA Res Monogr* 1985 ; 60 : 98-109.

9. Lee RD, An SM, Kim SS, et al. « Neurotoxic effects of alcohol and acetaldehyde during embryonic development ». *J Toxicol Environ Health A* 2005 ; 68 : 2147-62.

10. Tough S, Tofflemire K, Clarke M, Newburn-Cook C. « Do women change their drinking behaviors while trying to conceive? An opportunity for preconception counseling ». *Clin Med Res* 2006 ; 4 : 97-105.

11. Walker MJ, Al-Sahab B, Islam F, Tamim H. « The epidemiology of alcohol utilization during pregnancy: an analysis of the Canadian Maternity Experiences Survey (MES) ». *BMC Pregnancy Childbirth* 2011 ; 11 : 52.

12. Santé Canada. *Enquête canadienne sur l'expérience de la maternité, 2006.* www.phac-aspc.gc.ca/rhs-ssg/survey-enquete/mes-eem-fra.php [consulté le 4 juin 2012]

13. Santé Canada. *Meilleures pratiques. Syndrome d'alcoolisme foetal/effets de l'alcool sur le foetus et les effets des autres drogues pendant la grossesse, 2001.* www.phac-aspc.gc.ca/hp-ps/dca-dea/publications/pdf/03-bestpractices_f.pdf [consulté le 19 juillet 2012]

14. Santé Canada. *Consommation d'alcool et grossesse : une importante question sociale et de santé publique au Canada, 2007.* www.phac-aspc.gc.ca/publicat/fasd-ru-ectaf-pr-06/4-fra.php [consulté le 4 juin 2012]

15. Astley SJ, Bailey D, Talbot C, Clarren SK. « Fetal alcohol syndrome (FAS) primary prevention through FAS diagnosis: I. Identification of high-risk birth mothers through the diagnosis of their children ». *Alcohol and Alcoholism* 2000 ; 35 : 499-508.

16. Gareri J, Brien J, Reynolds J, Koren G. « Potential role of the placenta in fetal alcohol spectrum disorder ». *Paediatr Drugs* 2009 ; 11 : 26-9.

17. Cannon MJ, Dominique Y, O'Leary LA, Sniezek JE, Floyd RL. « Characteristics and behaviors of mothers who have a child with fetal alcohol syndrome ». *Neurotoxicol Teratol* 2012 ; 34 : 90-5.

18. Gladstone J, Nulman I, Koren G. « Reproductive risks of binge drinking during pregnancy ». *Reprod Toxicol* 1996 ; 10 : 3-13.

19. Maier SE, Strittmatter MA, Chen WJ, West JR. « Changes in blood alcohol levels as a function of alcohol concentration and repeated alcohol exposure in adult female rats: potential risk factors for alcohol-induced fetal brain injury ». *Alcohol Clin Exp Res* 1995 ; 19 : 923-7.

20. Henderson J, Gray R, Brocklehurst P. « Systematic review of effects of low-moderate prenatal alcohol exposure on pregnancy outcome ». *BJOG* 2007 ; 114 : 243-52.

21. Todorow M, Moore TE, Koren G. « Investigating the effects of low to moderate levels of prenatal alcohol exposure on child behaviour: a critical review ». *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2010 ; 17 : e323-30.

22. Bakker R, Pluimgraaff LE, Steegers EA, et al. « Associations of light and moderate maternal alcohol consumption with fetal growth characteristics in different periods of pregnancy: the Generation R Study ». *Int J Epidemiol* 2010 ; 39 : 777-89.

23. Andersen AM, Andersen PK, Olsen J, Gronbaek M, Strandberg-Larsen K. « Moderate alcohol intake during pregnancy and risk of fetal death ». *Int J Epidemiol* 2012 ; 41(2) : 405-13.

24. Sood B, Delaney-Black V, Covington C, et al. « Prenatal alcohol exposure and childhood behavior at age 6 to 7 years: I. dose-response effect ». *Pediatrics* 2001 ; 108 : E34.

25. Olson HC, Streissguth AP, Sampson PD, Barr HM, Bookstein FL, Thiede K. « Association of prenatal alcohol exposure with behavioral and learning problems in early adolescence ». *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997 ; 36 : 1187-94.

26. Jacobson JL, Jacobson SW. « Drinking moderately and pregnancy. Effects on child development ». *Alcohol Res Health* 1999 ; 23 : 25-30.

27. Sayal K, Heron J, Golding J, Emond A. « Prenatal alcohol exposure and gender differences in childhood mental health problems: a longitudinal population-based study ». *Pediatrics* 2007 ; 119 : e426-34.

28. Brown RT, Coles CD, Smith IE, et al. « Effects of prenatal alcohol exposure at school age. II. Attention and behavior ». *Neurotoxicol Teratol* 1991 ; 13 : 369-76.

29. Burden MJ, Jacobson SW, Sokol RJ, Jacobson JL. « Effects of prenatal alcohol exposure on attention and working memory at 7.5 years of age ». *Alcohol Clin Exp Res* 2005 ; 29 : 443-52.

30. Kelly Y, Sacker A, Gray R, Kelly J, Wolke D, Quigley MA. « Light drinking in pregnancy, a risk for behavioural problems and cognitive deficits at 3 years of age? » *Int J Epidemiol* 2009 ; 38 : 129-40.

31. Robinson M, Oddy WH, McLean NJ, et al. « Low-moderate prenatal alcohol exposure and risk to child behavioural development: a prospective cohort study ». *BJOG* 2010 ; 117 : 1139-50.
32. Sayal K. « Alcohol consumption in pregnancy as a risk factor for later mental health problems ». *Evid Based Ment Health* 2007 ; 10 : 98-100.
33. Streissguth AP, Barr HM, Sampson PD. « Moderate prenatal alcohol exposure: effects on child IQ and learning problems at age 7 ½ years ». *Alcohol Clin Exp Res* 1990 ; 14 : 662-9.
34. Burden MJ, Westerlund A, Muckle G, et al. « The effects of maternal binge drinking during pregnancy on neural correlates of response inhibition and memory in childhood ». *Alcohol Clin Exp Res* 2011 ; 35 : 69-82.
35. Nulman I, Rovet J, Kennedy D, et al. « Binge alcohol consumption by non-alcohol-dependent women during pregnancy affects child behaviour, but not general intellectual functioning; a prospective controlled study ». *Arch Womens Ment Health* 2004 ; 7 : 173-81.
36. Sampson PD, Streissguth AP, Bookstein FL, et al. « Incidence of fetal alcohol syndrome and prevalence of alcohol-related neurodevelopmental disorder ». *Teratology* 1997 ; 56 : 317-26.
37. Robinson GC, Conry JL, Conry RF. « Clinical profile and prevalence of fetal alcohol syndrome in an isolated community in British Columbia ». *CMAJ* 1987 ; 137 : 203-7.
38. Williams RJ, Odaibo FS, McGee JM. « Incidence of fetal alcohol syndrome in northeastern Manitoba ». *Can J Public Health* 1999 ; 90 : 192-4.
39. de Chazeron I, Llorca PM, Ughetto S, et al. « Is pregnancy the time to change alcohol consumption habits in France? » *Alcohol Clin Exp Res* 2008 ; 32 : 868-73.
40. Koren G, Nulman I. *The Motherisk Guide to Diagnosing Fetal Alcohol Spectrum Disorder*. Toronto : Hospital for Sick Children ; 2002.
41. Guerri C, Pascual M, Renau-Piqueras J. « Glia and fetal alcohol syndrome ». *Neurotoxicology* 2001 ; 22 : 593-9.
42. Ozer E, Sarioglu S, Gure A. « Effects of prenatal ethanol exposure on neuronal migration, neuronogenesis and brain myelination in the mice brain ». *Clin Neuropathol* 2000 ; 19 : 21-5.
43. Puglia MP, Valenzuela CF. « Ethanol acutely inhibits ionotropic glutamate receptor-mediated responses and long-term potentiation in the developing CA1 hippocampus ». *Alcohol Clin Exp Res* 2010 ; 34 : 594-606.
44. Sanderson JL, Donald Partridge L, Valenzuela CF. « Modulation of GABAergic and glutamatergic transmission by ethanol in the developing neocortex: an in vitro test of the excessive inhibition hypothesis of fetal alcohol spectrum disorder ». *Neuropharmacology* 2009 ; 56 : 541-55.
45. Derauf C, Kekatpure M, Neyzi N, Lester B, Kosofsky B. « Neuroimaging of children following prenatal drug exposure ». *Semin Cell Dev Biol* 2009 ; 20 : 441-54.
46. Norman AL, Crocker N, Mattson SN, Riley EP. « Neuroimaging and fetal alcohol spectrum disorders ». *Dev Disabil Res Rev* 2009 ; 15 : 209-17.
47. Welch-Carre E. « The neurodevelopmental consequences of prenatal alcohol exposure ». *Adv Neonatal Care* 2005 ; 5 : 217-29.
48. Benz J, Rasmussen C, Andrew G. « Diagnosing fetal alcohol spectrum disorder: History, challenges and future directions ». *Paediatr Child Health* 2009 ; 14 : 231-7.
49. Besunder J, Blumer J. « Neonatal drug withdrawal syndromes ». In : Koren G, editor. *Maternal-Fetal Toxicology. A clinician's guide*. New York : Marcel Dekker ; 2001. p. 347-71.
50. Pierog S, Chandavasu O, Wexler I. « Withdrawal symptoms in infants with the fetal alcohol syndrome ». *J Pediatr* 1977 ; 90 : 630-3.
51. Coles CD, Smith IE, Falek A. « Prenatal alcohol exposure and infant behavior: immediate effects and implications for later development ». *Adv Alcohol Subst Abuse* 1987 ; 6 : 87-104.
52. Streissguth AP, O›Malley K. « Neuropsychiatric implications and long-term consequences of fetal alcohol spectrum disorders ». *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000 ; 5 : 177-90.
53. Steinhausen HC, Willms J, Metzke CW, Spohr HL. « Behavioural phenotype in foetal alcohol syndrome and foetal alcohol effects ». *Dev Med Child Neurol* 2003 ; 45 : 179-82.
54. Streissguth AP, Aase JM, Clarren SK, Randels SP, LaDue RA, Smith DF. « Fetal alcohol syndrome in adolescents and adults ». *JAMA* 1991 ; 265 : 1961-7.
55. Baer JS, Sampson PD, Barr HM, Connor PD, Streissguth AP. « A 21-year longitudinal analysis of the effects of prenatal alcohol exposure on young adult drinking ». *Arch Gen Psychiatry* 2003 ; 60 : 377-85.

56. Riley EP, McGee CL. « Fetal alcohol spectrum disorders: an overview with emphasis on changes in brain and behavior ». *Exp Biol Med* (Maywood) 2005 ; 230 : 357-65.

57. Santé Canada. *Connaissances et attitudes des professionnels des soins de la santé en matière de syndrome d'alcoolisation fœtale : Résultats d'une enquête nationale.* 2004. www.phac-aspc.gc.ca/publicat/fasd-surv-etcaf-enquete/index-fra.php [consulté le 4 juin 2012]

58. Sarkar M, Burnett M, Carriere S, et al. « Screening and recording of alcohol use among women of child-bearing age and pregnant women ». *Can J Clin Pharmacol* 2009 ; 16 : e242-63.

59. Smedslund G, Berg RC, Hammerstrom KT, et al. « Motivational interviewing for substance abuse ». *Cochrane Database Syst Rev* 2011 : CD008063.

60. Joya X, Friguls B, Ortigosa S, et al. « Determination of maternal-fetal biomarkers of prenatal exposure to ethanol: A review ». *J Pharm Biomed Anal* 2012 ; 69 : 209-22.

61. Anderson PO, Sauberan *J. LactMed (Drugs and Lactation Database)* http://toxnet.nlm.nih.gov/lactmed [consulté le 4 juin 2012]

62. Pepino MY, Mennella JA. « Effects of breast pumping on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ethanol during lactation ». *Clin Pharmacol Ther* 2008 ; 84 : 710-4.

63. Pepino MY, Steinmeyer AL, Mennella JA. « Lactational state modifies alcohol pharmacokinetics in women ». *Alcohol Clin Exp Res* 2007 ; 31 : 909-18.

64. Little RE, Anderson KW, Ervin CH, Worthington-Roberts B, Clarren SK. « Maternal alcohol use during breast-feeding and infant mental and motor development at one year ». *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 425-30.

65. Mennella JA, Garcia-Gomez PL. « Sleep disturbances after acute exposure to alcohol in mothers' milk ». *Alcohol* 2001 ; 25 : 153-8.

66. Little RE, Northstone K, Golding J. « Alcohol, breastfeeding, and development at 18 months ». *Pediatrics* 2002 ; 109 : E72-2.

67. Binkiewicz A, Robinson MJ, Senior B. « Pseudo-Cushing syndrome caused by alcohol in breast milk ». *J Pediatr* 1978 ; 93 : 965-7.

68. Koren G. « Drinking alcohol while breastfeeding. Will it harm my baby? » *Can Fam Physician* 2002 ; 48 : 39-41.

Chapitre 9

Tabac

Caroline Morin

Introduction

Le tabagisme entraîne une dépendance physique, psychologique et sociale importante et ses effets néfastes sur la santé sont bien connus. La grossesse représente un moment d'intervention privilégié, puisque les femmes ont une motivation supplémentaire pour arrêter de fumer. Le tabagisme durant la grossesse est le facteur de risque modifiable de morbidité et mortalité périnatales le plus important dans les pays industrialisés[1,2]. La cessation complète de l'usage du tabac chez la femme enceinte et son entourage immédiat est encouragée afin d'assurer la santé de la femme, de l'enfant et de la famille.

Au Canada, le taux de tabagisme est passé de 35 % en 1985 à 25 % en 1999 et à 17 % en 2011 dans la population générale âgée de 15 ans et plus[3]. Au Québec, en 2011, 19 % des femmes de 15 ans et plus fumaient la cigarette (ce taux inclut les femmes qui fumaient quotidiennement et celles qui fumaient occasionnellement). Les fumeuses quotidiennes consommaient en moyenne 15 cigarettes par jour[3]. Près de la moitié des femmes canadiennes sondées ont tenté de cesser de fumer à au moins une reprise en 2011. On rapporte par ailleurs que 6,9 % des Canadiennes de 20 à 44 ans ayant eu une grossesse ont dit avoir fumé quotidiennement durant leur plus récente grossesse[3]. L'exposition passive durant la période néonatale et l'enfance est aussi préoccupante : au Québec, 9 % des enfants de moins de 11 ans sont exposés régulièrement à la fumée secondaire du tabac à la maison[3].

Une autre enquête canadienne portant plus spécifiquement sur le tabagisme durant la grossesse a été menée en 2005-2006 auprès de femmes de 15 ans ou plus, ayant été interrogées la plupart du temps entre 5 et 9 mois après leur accouchement[4]. Elle rapporte une prévalence du tabagisme durant la grossesse de 10,5 % (proportion de femmes fumant au courant du troisième trimestre) : 6,9 % des femmes fumaient quotidiennement et 3,6 % des femmes étaient des fumeuses occasionnelles. La proportion de femmes qui fumaient avant la grossesse était de 22 %, contre 16,5 % après la grossesse (au moment de répondre au questionnaire), ce qui correspond à un taux d'arrêt tabagique d'environ 50 % durant la grossesse. Les femmes fumaient en moyenne, durant la grossesse, sept cigarettes par jour pour les fumeuses quotidiennes et trois cigarettes par jour pour les fumeuses occasionnelles. La proportion de femmes fumant durant la grossesse a diminué considérablement au cours des dernières années. Par contre, cette diminution s'explique davantage par une régression du tabagisme dans la population générale que par une augmentation du nombre d'arrêts tabagiques durant la grossesse.

Les facteurs associés au tabagisme pendant la grossesse (et à un moins grand nombre d'arrêts tabagiques) varient selon le pays et la méthodologie des études, mais les plus souvent observés sont les suivants : le faible statut socio-économique (qui se reflète le plus souvent par un faible revenu familial), le tabagisme de l'entourage (conjoint ou autre), les soins prénatals déficients, le manque de connaissance des risques associés au tabagisme durant la grossesse, le nombre élevé d'enfants et la dépendance élevée à la nicotine (qui se reflète par le nombre de cigarettes fumées quotidiennement ou par les scores obtenus à des tests tels que le test de Fagerstrom)[2,5,6].

Au Canada et ailleurs dans le monde, les taux d'arrêts tabagiques durant la grossesse oscillent souvent entre 25 et 50 %[2,5]. Dans l'étude canadienne abordée ci-dessus, le taux d'arrêts tabagiques durant la grossesse était d'environ 50 %[4]. La majorité des femmes qui arrêtent de fumer le font avant la grossesse ou au tout début de la grossesse[2].

Les rechutes durant la grossesse et après la naissance de l'enfant sont fréquentes. Parmi les femmes qui arrêtent de fumer en début de grossesse, plusieurs changent de statut tabagique à de multiples reprises durant le reste de la grossesse[7]. On estime que les deux tiers des femmes ayant arrêté de fumer durant la grossesse auront repris l'usage de la cigarette un an après la naissance de leur enfant[8].

Effets du tabagisme sur la grossesse

Effets pharmacologiques spécifiques à la reproduction

La fumée de cigarette contient plus de 4 000 substances, dont une centaine sont mutagènes et carcinogènes[9]. Un nombre important d'entre elles sont des toxines cellulaires, notamment le cyanure, le cadmium, le plomb, la nicotine, le monoxyde

de carbone et certains hydrocarbures aromatiques polycycliques[1,10]. Les deux substances dont l'impact durant la grossesse a été le plus étudié sont la nicotine et le monoxyde de carbone, mais l'embryon ou le fœtus est exposé à plusieurs autres substances pouvant potentiellement affecter son développement.

Le monoxyde de carbone est le constituant le plus abondant de la fumée de cigarette. En se liant à l'hémoglobine, il empêche le transport de l'oxygène et diminue ainsi la quantité d'oxygène disponible pour la croissance et le développement fœtal[9]. L'hémoglobine fœtale a une affinité 200 fois plus forte que l'hémoglobine adulte pour le monoxyde de carbone et on observe 80 % plus de carboxyhémoglobine du côté fœtal que du côté maternel[1,11].

La nicotine est une substance vasoconstrictrice pouvant diminuer le flot sanguin utéro-placentaire, directement ou à la suite de la libération de catécholamines chez la mère[1,9-12]. En se liant aux récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine, elle peut aussi avoir d'autres effets, notamment cardiovasculaires et pulmonaires[1]. On observe une augmentation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque maternelles, une augmentation de la fréquence cardiaque fœtale et une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque fœtale lorsque la mère fume la cigarette ou reçoit une thérapie de remplacement à la nicotine[1].

La diminution de l'oxyde nitrique médiée par la présence de gaz oxydants est un autre facteur pouvant contribuer à la vasoconstriction et à la diminution du flot utéro-placentaire[1,9,11]. La diminution de l'oxyde nitrique pourrait aussi jouer un rôle dans l'augmentation du travail préterme[9].

La nicotine, le monoxyde de carbone et le plomb sont des neurotoxines connues[9]. La nicotine, en particulier, présente une analogie de structure avec l'acétylcholine, un neurotransmetteur qui joue un rôle important dans le développement du cerveau et du système nerveux central[9]. Selon les études animales, la nicotine pourrait diminuer la libération de catécholamines au niveau des surrénales du bébé et ainsi affecter la réponse à l'hypoxie (par ex., lors du syndrome de mort subite du nourrisson)[9]. La nicotine pourrait aussi avoir un impact sur le développement de l'anxiété, de l'hyperactivité et d'autres atteintes cognitives qui apparaîtront plus tard dans la vie de l'enfant[9].

Plusieurs changements morphologiques placentaires témoignent également des effets néfastes du tabagisme[13]. L'exposition chronique aux constituants de la fumée de cigarette provoque une hypoxie pathologique du placenta[13]. Cet environnement hypoxique entraîne une diminution de la prolifération du cytotrophoblaste (couche de cellules spécialisées du placenta), des modifications de l'implantation du placenta (par ex., placenta *prævia*) et de l'invasion interstitielle endovasculaire. Les zones placentaires affectées sont amincies[13]. Un effet dose-réponse est observé et l'impact est plus important lors d'une exposition au premier trimestre[13]. Les mécanismes compensatoires mis en place peuvent compromettre les fonctions du placenta et affecter le déroulement du reste de la grossesse[13].

Les mécanismes par lesquels le tabagisme pourrait être lié aux malformations ne sont pas connus (se référer au tableau I pour connaître la nature des malformations associées). On avance qu'une morphogenèse anormale pourrait être produite par les toxines, l'hypoxie ou l'ischémie, interférant ainsi avec la migration et la prolifération cellulaire à un moment critique du développement d'un organe[14].

Impact sur les issues de grossesse

Le tabagisme est un facteur de risque qui a été et est encore très étudié. Le tableau I résume les informations disponibles concernant les effets connus de l'exposition *in utero* à la fumée de cigarette tant sur le risque d'anomalie structurelle que les complications obstétricales. Les études présentées dans cette section ont été sélectionnées afin de refléter les connaissances actuelles.

Tableau I
Effets du tabagisme sur le risque d'anomalie structurelle et de complication obstétricale

Issue de grossesse	Données publiées et ampleur estimée du risque	Effet lié à la dose	Réversibilité à l'arrêt du tabagisme
INFERTILITÉ	• La majorité des études observent une prévalence de l'infertilité plus élevée et un délai de conception augmenté chez les fumeuses actives[15]. • Une méta-analyse de 12 études rapporte un RC de 1,60 (IC95 % : 1,34-1,91)[16]. L'association, bien que relativement faible, a été reproduite dans plusieurs études. • 13 % des cas d'infertilité féminine sont attribuables au tabagisme[15]. • Chez les femmes ayant subi une fécondation *in vitro* : besoins augmentés en gonadotrophines, nombre de cycles nécessaires pour une fécondation environ 2 fois plus élevé et diminution du nombre d'implantations[15].	Oui[15]	Oui[15] (généralement dans l'année suivant l'arrêt tabagique).
GROSSESSE ECTOPIQUE	• 9 des 11 études cas-témoins ont conclu à une association entre le tabagisme et un risque augmenté de grossesse ectopique[17] : - RR ajustés variant de 1,8 à 3,2 ou RC ajustés variant de 1,5 à 3,7 ; - 35 % des cas sont attribuables au tabagisme selon une étude[17].	Oui[17]	?
AVORTEMENT SPONTANÉ	• Risque accru chez les fumeuses actives (conception naturelle ou médicalement assistée)[15]. • Les études sont hétérogènes et l'issue est influencée par plusieurs facteurs. Les RC ajustés varient de 1,6 à 2 dans les études montrant une association[18]. • 16 % des AS sont attribuables au tabagisme selon une étude[15].	Oui	Oui[15] (généralement dans l'année suivant l'arrêt tabagique).

Anomalies structurelles	Une revue systématique a compilé les données publiées entre les années 1959 et 2010 et effectué des méta-analyses à partir de 172 études[14] : • Méta-analyse combinant toutes les malformations : pas d'association entre le tabagisme et un risque accru (38 études, RC : 1,01 ; IC95 % : 0,96-1,07). • Dans les analyses par types d'anomalie toutefois, on observe une association significative avec certaines anomalies (plusieurs de ces associations sont de faible ampleur) : - Anomalies cardiovasculaires : 25 études, RC : 1,09 ; IC95 % : 1,02-1,17 ; - Anomalies musculo-squelettiques : anomalies réductionnelles des membres (8 études, RC : 1,26 ; IC95 % : 1,15-1,39) ; pieds-bots (12 études, RC : 1,28 ; IC95 % : 1,10-1,47) ; - Craniosynostose : 5 études, RC : 1,33 ; IC95 % : 1,02-1,73 ; - Anomalies faciales : anomalies des yeux (8 études, RC : 1,25 ; IC95 % : 1,11-1,40) ; fentes orales (38 études, RC : 1,28 ; IC95 % : 1,20-1,36) ; - Anomalies gastro-intestinales : gastroschisis (12 études, RC : 1,50 ; IC95 % : 1,28-1,76) ; atrésie anale (7 études, RC : 1,20 ; IC 95 % : 1,06-1,36) ; hernie (4 études, RC : 1,40 IC95 % : 1,23-1,59) ; - Cryptorchidie : 18 études, RC : 1,13 ; IC95 % : 1,02-1,25. • Une diminution du risque des anomalies suivantes a été observée : - Hypospadias (15 études, RC : 0,90 ; IC95 % : 0,85-0,95) ; - Anomalies de la peau (5 études, RC : 0,82 ; IC95 % : 0,75-0,89). • Pas d'association observée pour les anomalies suivantes : anomalies des doigts (6 études), hernie diaphragmatique (4 études), omphalocèle (7 études), fistule œsophagienne (7 études), anomalies des voies urinaires (9 études), anomalies du tube neural (17 études) et anomalies respiratoires (6 études). • Une prédisposition génétique a été évoquée pour certaines anomalies.	Lien évoqué pour certaines anomalies[14]	Oui (non précisé dans la documentation scientifique, mais on suppose qu'un renoncement au tabac avant la grossesse n'entraînera pas d'effet délétère).
Rupture prématurée prétermе des membranes	• Méta-analyse de 6 études de cohortes et cas-témoins : RC de 1,7[19]. • Une étude plus récente observe une association similaire[20].	Oui[12,21]	?
Placenta *prævia*	• Méta-analyse de 9 études de cohortes et cas-témoins : RC de 1,6[22]. • 10 à 26 % des cas sont attribuables au tabagisme[12,22].	Oui[12,21]	Oui[12] (on suppose que c'est lors d'un arrêt très précoce vu que la placentation se fait tôt durant la grossesse).

DÉCOLLEMENT PLACENTAIRE	• Méta-analyse de 13 études de cohortes et cas-témoins : RC de 1,9[23]. • 15 à 25 % des cas sont attribuables au tabagisme[23].	Oui[12]	Oui[12] (lors d'un arrêt en début de grossesse).
NAISSANCE PRÉMATURÉE	• Augmentation du risque de prématurité spontanée (TPT ou RPPM), en plus du risque de prématurité secondaire aux autres complications obstétricales liées au tabagisme[2]. • RC ajustés variant de 1,2 à 2,9 selon les études[2,12,24-28]. • Une étude américaine de grande envergure estime que 5,3 à 7,7 % des cas de naissances prématurées sont attribuables au tabagisme durant la grossesse[29] : - Accouchement à ≤ 27 semaines : RC : 1,5 ; IC95 % : 1,4-1,6 ; - Accouchement à 28-33 semaines : RC : 1,4 ; IC95 % : 1,4-1,4 ; - Accouchement à 34-36 semaines : RC : 1,2 ; IC95 % 1,2-1,3.	Oui[2,12,24-26,29]	Oui[12,30-32] (lors d'un arrêt tôt durant la grossesse, mais les résultats n'ont pas été reproduits dans toutes les études ; même l'arrêt au deuxième trimestre peut être associé à une diminution significative du risque, bien que moins marquée).
RESTRICTION DE CROISSANCE INTRA-UTÉRINE (RCIU)	• Lien de causalité établi à partir de résultats qui ont été reproduits dans plusieurs études[2,10,21,29,30,32-34]. • Pour le faible poids par rapport à l'âge gestationnel ou la RCIU : RR ou RC variant de 1,5 à 2,9 selon les études et la quantité de cigarettes fumées[2,12,33,34]. • Une étude américaine de grande envergure estime que 13 à 19 % des cas de bébés de faible poids de naissance (< 2 500 g) sont attribuables au tabagisme durant la grossesse et rapporte un RC de 2,3 (2,3-2,5)[29]. D'autres auteurs avaient précédemment estimé un risque attribuable au tabagisme de 20 à 30 %[2,10,21].	Oui[29,33]	Oui[2,10,30,32-34] (lors d'un renoncement au tabac tôt durant la grossesse ; même l'arrêt au deuxième trimestre peut être associé à une diminution significative du risque, bien que moins marquée).
MORTALITÉ PÉRINATALE	• Plus de 20 études publiées, qui, de façon globale, sont en faveur d'une association[12]. • Mortinaissances : RR variant de 1,3 à 1,8, avec effet lié à la dose[12]. • Mortalité néonatale : RR variant de 1,2 à 1,42. • Risque attribuable au tabagisme : 5 à 10 %[10,12]. • Une étude américaine de grande envergure estime que 5 à 7 % des décès liés à la prématurité sont attribuables au tabagisme durant la grossesse[29].	Oui[12]	?

? : inconnu ; AS : avortement spontané ; IC : intervalle de confiance ; RC : rapport de cote ; RCIU : restriction de croissance intra-utérine ; RPPM : rupture prématurée préterme des membranes ; RR : risque relatif ; TPT : travail préterme

Symptômes de retrait néonatal

Des symptômes de sevrage ont été décrits dans les premiers jours de vie chez des nouveau-nés exposés en fin de grossesse au tabagisme[35-38]. Les symptômes présentés

par ces bébés incluaient de l'irritabilité, de l'hypertonie, des tremblements ainsi que des coliques[35-39]. Certains de ces symptômes étaient particulièrement marqués chez les nouveau-nés des femmes qui fumaient plus de 20 cigarettes par jour pendant la grossesse.

Effets chez l'enfant et à long terme

Système respiratoire

L'exposition *in utero* au tabagisme entraîne un rétrécissement des voies aériennes de petit diamètre, un contrôle respiratoire altéré, une diminution de la réponse à l'hypoxie et une hyperréactivité bronchique[40]. Certaines réponses immunitaires pulmonaires sont différentes et pourraient prédisposer l'enfant aux infections virales[40].

Ces modifications se traduisent par un risque augmenté d'asthme, de bronchite et d'hospitalisation dans l'enfance, indépendamment de l'exposition passive de l'enfant à la fumée de cigarette[40]. Une revue systématique a colligé les données de 79 études visant, entre autres, à évaluer l'impact du tabagisme durant la grossesse sur le risque de respiration sifflante et d'asthme chez l'enfant[41]. Une méta-analyse des études évaluant la respiration sifflante montre des associations significatives avec l'exposition *in utero* au tabagisme maternel, avec des RC variant de 1,28 à 1,52 selon les groupes d'âge. En ce qui concerne l'asthme, le risque était aussi accru significativement, mais on note une diminution de la force de l'association à mesure que l'enfant vieillit (RC : 1,85 ; IC95 % : 1,35-2,53 avant 2 ans et RC : 1,23 ; IC95 % : 1,12-1,36 dans le groupe des 5 à 18 ans).

Une autre étude de grande envergure rapporte un risque accru d'hospitalisation dans la première année de vie, un risque accru d'hospitalisation secondaire à une infection respiratoire et, dans une moindre mesure, un risque accru d'hospitalisations secondaire à une infection non respiratoire, ainsi qu'un risque significativement accru de mortalité secondaire à une infection dans la première année de vie[42]. Ces associations étaient observées indépendamment de l'âge gestationnel et du poids de naissance de l'enfant.

Syndrome de mort subite du nourrisson (SMSN)

L'atteinte du développement pulmonaire et du contrôle de la respiration secondaire à une exposition *in utero* à la fumée de cigarette pourrait expliquer l'augmentation du risque de SMSN[12].

Les études menées sur des populations différentes ont observé des résultats similaires : le risque de SMSN était généralement de deux à quatre fois plus élevé chez les enfants exposés par rapport aux enfants qui n'avaient pas été exposés à la fumée de cigarette en anténatal[10,12,29,43]. Une étude américaine de grande envergure calcule un RC ajusté de 2,7 (IC95 % : 2,4-3,0) et estime que 23 à 34 % des SMSN aux États-Unis sont attribuables au tabagisme durant la grossesse[29].

La plupart des études ont observé un effet lié à la dose[2,12,21,43]. Bien que le risque soit plus élevé chez les enfants exposés à la fois *in utero* et durant l'enfance, on observe une association avec l'exposition prénatale qui est indépendante de l'exposition postnatale[10,12,21].

Développement neurologique et comportemental

Plusieurs études sont en faveur d'une association entre l'exposition *in utero* à la fumée de cigarette et les déficits du développement neurologique, notamment les troubles de comportements, les problèmes d'apprentissage, le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), les quotients intellectuels plus faibles, la dépendance plus importante ou précoce au tabagisme et les comportements d'impulsivité et d'opposition[2,21,44-46]. Les résultats de plusieurs études animales renforcent la plausibilité de ce lien de causalité en soulignant des mécanismes responsables des effets neurotoxiques de l'exposition *in utero* à la fumée de cigarette[2,44,45]. Les études humaines sur le rôle réel du tabagisme maternel durant la grossesse dans l'étiologie de ces anomalies sont moins claires : le tabagisme pourrait être un marqueur indirect d'autres facteurs ayant un impact délétère sur le développement neurologique (par ex., contexte socio-économique défavorisé, prédisposition génétique)[2,44,45].

Cancer

La fumée de cigarette contient au moins 50 substances cancérigènes identifiées. Plusieurs études se sont ainsi intéressées à l'impact potentiel de l'exposition *in utero* à ces substances. Les cancers les plus étudiés sont les tumeurs cérébrales, les leucémies et les lymphomes.

Une méta-analyse de 30 études a observé une faible association entre le tabagisme durant la grossesse et l'augmentation du risque de cancer dans l'enfance (RR : 1,10 ; IC95 % : 1,03-1,19)[47]. Lorsque les cancers étaient analysés par type, aucune association n'était observée.

Une autre méta-analyse de 12 études n'a observé aucune association entre le tabagisme maternel durant la grossesse et un risque accru de tumeur cérébrale chez l'enfant[48]. Une étude prospective a été conduite par la suite et a conclu à un rapport de risque (*hazard ratio*) ajusté de 1,24 (IC95 % : 1,01-1,53) chez les enfants âgés de 2 à 4 ans, à la limite de la significativité[49]. Le rapport de risque n'était plus significatif après la stratification en tumeurs bénignes et malignes.

Les résultats concernant les leucémies et les lymphomes divergent d'une étude à l'autre. Une méta-analyse de deux études de cohortes et de 10 études cas-témoins a conclu à l'absence d'association entre l'exposition *in utero* au tabagisme et un risque accru de lymphome hodgkinien, alors qu'elle a observé une augmentation modeste du risque de lymphome non hodgkinien (RC : 1,22 ; IC95 % : 1,03-1,45)[50]. Les auteurs n'ont pas observé d'effet lié à la dose. Une méta-analyse de 22 études s'intéressant au risque de leucémie a conclu à l'absence d'association entre le

tabagisme maternel durant la grossesse et un risque accru de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) ou de leucémie aiguë myélocytique (LAM)[51]. Les RC variaient de 0,7 à 2,2 pour la LAL et de 0,6 à 2,17 pour la LAM selon les études.

Il n'existe aucune preuve claire démontrant l'existence d'une association entre l'exposition *in utero* au tabagisme et un risque accru de cancer dans l'enfance. Si un risque existe, il est probablement faible. La question demeure cependant préoccupante. Parmi les études incluses dans les méta-analyses, plusieurs comportent des biais, et il n'est pas impossible que de futures études identifient des sous-populations plus à risque en raison d'une prédisposition génétique.

Effets sur la morbidité à long terme

Le tabagisme durant la grossesse a été associé à un risque accru d'obésité ou de surplus de poids chez l'enfant[46,52,53]. Une méta-analyse de 14 études a calculé un RC de 1,5 (IC95 % : 1,6-1,65) pour le surplus de poids chez l'enfant[53]. L'âge des enfants au moment de l'évaluation variait entre 3 et 14 ans selon les études, à l'exception d'une étude évaluant des adultes âgés de 33 ans. L'association était significative dans toutes les études. Un effet lié à la dose était par ailleurs observé dans toutes les études ayant documenté la quantité de cigarettes fumées par les femmes enceintes. En général, les effets étaient plus marqués chez les femmes qui avaient fumé durant toute leur grossesse que chez celles qui avaient arrêté tôt durant la grossesse, mais certaines études n'ont pas vu de différence entre les deux populations.

La restriction de croissance intra-utérine (RCIU) est également associée à un risque accru d'obésité à l'âge adulte[46,52,53]. Le tabagisme maternel durant la grossesse demeure un facteur de risque indépendant de l'obésité ou du surplus de poids à l'âge adulte après ajustements pour le poids de naissance et d'autres facteurs confondants[52].

L'exposition *in utero* à la fumée de cigarette pourrait aussi être associée au développement de maladies cardiovasculaires et du diabète de type 2 plus tard dans la vie de l'enfant, en particulier chez ceux dont la mère consomme une quantité importante de cigarettes[46,52,53].

Tabagisme passif

L'exposition maternelle à la fumée secondaire a été associée à un poids de naissance plus faible (-60 g [IC95 % -80 à -39 g], méta-analyse de 44 études) pour une durée de grossesse similaire[54]. Un risque accru d'avoir un enfant ayant une anomalie congénitale est aussi rapporté, avec un RC de 1,17 (IC95 % : 1,03-1,34, 12 études), soit à la limite du seuil de significativité statistique[54]. Aucune augmentation du risque n'a été observée pour les autres issues de grossesse évaluées, soit les avortements spontanés, les naissances prématurées, les faibles poids de naissance (< 2 500 g), les restrictions de croissance intra-utérine et les grossesses ectopiques[54].

S'ils semblent faibles, les effets de l'exposition à la fumée secondaire sur le poids de naissance peuvent s'ajouter à d'autres facteurs de risque et devenir cliniquement significatifs chez certaines femmes. De plus, les données présentées ici n'ont pas été stratifiées en fonction du degré d'exposition à la fumée secondaire. Il n'est pas impossible que les femmes fortement exposées pendant des périodes prolongées puissent présenter des risques accrus par rapport aux femmes faiblement exposées.

Tests de suivi recommandés chez une patiente enceinte qui fume la cigarette

Notre revue de la documentation scientifique ne nous a pas permis de trouver de recommandations spécifiques concernant le suivi obstétrical des femmes qui fument la cigarette durant leur grossesse, hormis les conseils touchant l'identification de ces femmes et la mise en place d'un soutien à l'abandon.

Vu les complications associées au tabagisme, il faut être particulièrement vigilant lors du suivi de grossesse afin de dépister les patientes qui pourraient se mériter des examens complémentaires (par ex., échographie de croissance).

Effets du tabagisme au cours de l'allaitement

Passage dans le lait maternel des constituants du tabac

Les études existantes sur l'exposition du nourrisson aux substances contenues dans la cigarette portent principalement sur la nicotine. Cette substance se retrouve dans le lait maternel et on estime que les nourrissons allaités par des mères fumeuses présentent des taux de cotinine urinaire 10 fois plus élevés que les enfants de mères fumeuses qui ne sont pas allaités[55]. La demi-vie de la nicotine dans le lait est sensiblement la même que dans le sang, soit de 60 à 90 minutes[55].

Le thiocyanate, un dérivé du cyanure retrouvé dans la fumée de cigarette, a des effets antithyroïdiens et se retrouve dans le lait maternel[56]. Les quantités retrouvées dans le lait maternel sont cependant similaires à celles mesurées chez les gens qui ont une diète riche en aliments contenant des substances cyanogéniques (par ex., patate douce, maïs, millet, pois, haricots, amandes, certains fruits à noyau)[56]. L'allaitement aurait toutefois des effets bénéfiques sur la fonction thyroïdienne et ces effets pourraient contrecarrer les effets délétères du thiocyanate[56].

Par ailleurs, il est impossible d'exclure la possibilité que les centaines d'autres substances contenues dans la cigarette – et qui ont été peu ou pas étudiées – puissent aussi passer dans le lait maternel et avoir des effets néfastes sur les nourrissons.

Effets sur le taux d'allaitement et la production de lait

Plusieurs études rapportent qu'une proportion plus faible de femmes fumeuses allaitent leur bébé et qu'elles allaitent moins longtemps que les femmes non

fumeuses[57-59]. Il est difficile de déterminer dans quel sens va cette association : est-ce que le fait d'allaiter encourage les femmes à ne pas fumer ou est-ce que le fait de fumer pousse les femmes à ne pas allaiter ou à arrêter précocement l'allaitement ? On a aussi évoqué que le tabagisme pouvait entraîner une diminution de la production de lait. Si les taux de base de prolactine sont généralement plus faibles chez les femmes qui fument, l'augmentation de cette hormone après le début de l'allaitement ainsi que les taux d'ocytocine ne sont pas affectés[60]. Les mères fumeuses ont cependant plus souvent l'impression d'avoir une faible production de lait, sans qu'un impact sur le gain de poids de l'enfant soit documenté[60]. Selon un article de revue des études publiées sur ce sujet, les facteurs psychosociaux expliquent en grande partie le taux d'allaitement plus faible observé chez les mères qui fument la cigarette[60].

Effets sur le nourrisson

L'exposition des nourrissons à la fumée secondaire est associée à plusieurs issues néfastes pour leur santé, notamment les infections respiratoires, les otites, le syndrome de mort subite du nourrisson et l'asthme[55,61-63]. L'allaitement maternel prolongé a cependant un effet protecteur pour certaines de ces complications et permet d'atténuer le lien entre l'exposition passive et le risque d'infection respiratoire et d'asthme[55,61,63].

On considère généralement que la qualité du lait n'est pas modifiée de façon cliniquement significative pour le développement de l'enfant[55,60].

Il est important de recommander aux parents fumeurs de ne pas fumer en présence de l'enfant et dans la maison ou la voiture. Même si l'arrêt du tabagisme durant l'allaitement est souhaitable et que les effets potentiels de l'exposition du nourrisson aux toxines de la fumée de cigarette par le lait maternel ne sont pas complètement élucidés, l'allaitement est généralement encouragé chez les femmes qui ne peuvent pas arrêter de fumer en raison des effets sur la réduction des risques énoncés ci-dessus.

Interventions pour l'arrêt du tabagisme chez la femme enceinte

Principes généraux de traitement et mesures non pharmacologiques

Les professionnels de la santé devraient s'informer du statut tabagique de toute femme enceinte. Le questionnement devrait être répété durant la grossesse pour les anciennes fumeuses, car les rechutes sont fréquentes. Un exemple de démarche à adopter pour venir en aide aux fumeuses actives est proposé dans le tableau II. Les professionnels de la santé devraient aussi informer les femmes des risques du tabac pour leur santé et celle de leur enfant avant qu'elles tombent enceintes.

Les interventions visant l'abandon du tabagisme durant la grossesse sont efficaces, quelle que soit l'intensité de l'intervention et l'emploi de la personne qui donne les conseils[64,65].

Une méta-analyse de 72 études randomisées contrôlées évaluant l'efficacité des programmes de cessation du tabagisme chez la femme enceinte a conclu à une diminution significative du tabagisme avec un RR de 0,94 (IC95 % : 0,93-0,96), soit une différence absolue de 6 femmes sur 100 cessant l'usage du tabac durant la grossesse[64]. Il est important de préciser que ces études incluent souvent les patientes à partir de la première visite prénatale ou plus tard durant la grossesse. Puisque la majorité des femmes qui cessent de fumer le font avant la grossesse ou spontanément en début de grossesse, on peut supposer que celles qui n'ont pas été capables de cesser avant la première visite prénatale constituent une population particulière pour qui l'arrêt tabagique sera plus difficile. Les études incluses dans la méta-analyse portaient rarement sur des méthodes pharmacologiques : les résultats reflètent ainsi surtout l'efficacité des approches non pharmacologiques (par ex., thérapies cognitivo-comportementales, entrevues motivationnelles, remises de documentation soutenant l'abandon du tabac, soutien individualisé). Les interventions pour l'arrêt du tabagisme durant la grossesse n'ont pas d'impact significatif sur le taux de rechutes en post-partum[64].

Parmi les interventions non pharmacologiques ayant fait l'objet d'études, on compte notamment le counselling de faible intensité (conseils rapides, suivi usuel), le counselling d'intensité moyenne (remise de documentation écrite, conseils plus élaborés incluant entre autres des stratégies pour arrêter de fumer, des conseils sur les risques associés au tabagisme durant la grossesse et des conseils sur la gestion du stress) et le counselling d'intensité élevée (counselling plus extensif, récompenses, suivi serré)[64]. Le suivi usuel est souvent décrit comme des conseils brefs (par ex., moins de 3 minutes) dans les études ; on note toutefois que le suivi usuel s'est intensifié durant les dernières années. Globalement, les interventions de faible intensité sont moins efficaces que les interventions d'intensité moyenne ou élevée. Peu de différences se dégagent entre les interventions d'intensité moyenne et celles d'intensité élevée.

Les interventions pour l'arrêt du tabagisme durant la grossesse ont été associées à une diminution de certaines complications périnatales, notamment le faible poids de naissance (RR : 0,83 ; IC95 % : 0,73-0,95) et la prématurité (RR : 0,86 ; IC95 % : 0,74-0,98)[64].

Tableau II
Exemple de démarche auprès d'une femme enceinte qui fume la cigarette[66,67]

- Évaluer si la patiente est prête à arrêter de fumer à court ou moyen terme et si elle est ouverte à recevoir des conseils visant l'arrêt tabagique.
- Si la patiente ne veut pas arrêter :
  - Remettre de la documentation écrite ;
  - Conseiller de diminuer le plus possible le nombre de cigarettes fumées en expliquant brièvement les effets néfastes associés au tabagisme durant la grossesse et en précisant que l'ampleur des risques observés augmente avec le nombre de cigarettes fumées quotidiennement ;
  - Réévaluer son désir d'arrêter de fumer lors d'une rencontre ultérieure.
- Si la patiente est prête à arrêter de fumer :
  - Transmettre des informations précises sur les risques du tabagisme pour sa santé et pour celle de son enfant en insistant sur les bienfaits du renoncement au tabac. Si la plupart des femmes enceintes reconnaissent qu'il est préférable de ne pas fumer durant la grossesse, un nombre important d'entre elles, surtout celles qui proviennent de milieux plus défavorisés, connaissent mal les effets du tabagisme et de la fumée secondaire durant la grossesse ;
  - Expliquer la notion de risque : un risque accru ne veut pas dire que la consommation de tabac durant la grossesse entraîne automatiquement une issue néfaste. La perception du risque des patientes est influencée par les expériences vécues par les membres de leur entourage (par ex., une amie qui a fumé un paquet de cigarettes par jour durant toutes ses grossesses et qui n'a eu que des enfants en bonne santé) ;
  - Démystifier certaines idées préconçues (par ex., la peur que le stress associé à l'arrêt tabagique soit néfaste pour le bébé, la pensée que la consommation de quelques cigarettes par jour n'est pas dangereuse, la peur de prendre du poids suite à l'arrêt du tabagisme) ;
  - Demander à la femme enceinte d'identifier les raisons pour lesquelles elle fume et les raisons pour lesquelles elle aimerait arrêter de fumer ;
  - Si la patiente veut arrêter prochainement : fixer une date d'arrêt, prévoir un suivi selon cette date et donner des conseils sur les moyens de se préparer (identifier la routine associée à la cigarette, penser à des activités à faire lorsque l'envie de fumer se présente, se préparer à diminuer ses activités pendant la période de stress qui suit l'arrêt tabagique) ;
  - Présenter les différentes options possibles à la patiente. Certaines aides pharmacologiques peuvent être envisagées après un counselling adéquat et lorsque les mesures non pharmacologiques se sont révélées inefficaces (voir tableaux III et IV).
- Cibler les patientes enceintes, mais également les conjoints ou les personnes vivant au même domicile.
- Des sources Internet présentent des outils ou offrent du soutien pour l'arrêt tabagique :
  www.defitabac.qc.ca
  www.jarrete.qc.ca
  www.vivezsansfumee.ca

Traitements pharmacologiques

Selon la SOGC, le counselling visant l'abandon du tabagisme devrait être considéré en première intention pour les femmes enceintes. Le recours à une thérapie de remplacement à la nicotine ou à la pharmacothérapie peut être envisagé en cas d'échec du counselling[65].

Efficacité

Plusieurs traitements pharmacologiques ont été prouvés efficaces dans la population générale : les thérapies de remplacement de la nicotine (TRN), les agonistes partiels des récepteurs nicotiniques (la varénicline), certains antidépresseurs

(le bupropion et la nortriptyline) ainsi que la clonidine[68-71]. Seules les TRN, le bupropion et la varénicline ont une indication officielle pour l'arrêt tabagique.

L'efficacité des traitements pharmacologiques pour l'arrêt du tabagisme durant la grossesse est controversée. Les principales études évaluant leur efficacité sont présentées dans le tableau III. Quatre études évaluant l'efficacité des timbres de nicotine n'ont pas été incluses dans le tableau, car elles portaient sur un nombre trop faible de patientes (17 à 26 patientes traitées avec les timbres selon les études)[72-75]. Quelques-unes de ces études, mais pas toutes, ont montré que les traitements pharmacologiques étudiés permettent d'augmenter la proportion de femmes non fumeuses à la fin du traitement, même si les bienfaits pour le fœtus et le nouveau-nés ne sont pas toujours démontrés, parfois faute de puissance, et que l'efficacité ne perdure pas toujours en fin de grossesse.

Une méta-analyse du groupe Cochrane n'a pas pu conclure à l'efficacité des TRN durant la grossesse, avec un RR de 1,33 (IC95 % : 0,93-1,91)[76]. Cette méta-analyse incluait six études dont quatre de celles présentées dans le tableau III. Ils n'ont pas retenu l'étude de Hegaard et coll. qui présentait une approche multimodale et où l'utilisation des timbres s'était révélée efficace. Ils concluaient que les données étaient insuffisantes pour déterminer si l'utilisation des TRN durant la grossesse pouvait avoir un effet positif ou négatif.

Une autre méta-analyse de sept études présente des résultats différents[8]. Cette méta-analyse incluait l'étude conduite chez des femmes traitées par bupropion, et six études évaluant l'efficacité des TRN dont quatre sont présentées dans le tableau III (contraitement à la méta-analyse décrite précédemment, ils ont inclus l'étude d'Hegaard et coll. mais n'ont pas inclus l'étude de Coleman et coll.). On y conclut que les timbres de nicotine augmentent de 60 % les chances de renoncer au tabac durant la grossesse (RR 1,60 [IC95 % : 1,05-2,43], 4 études). Les taux d'abstinence en fin de grossesse sont en moyenne de 13 % dans les groupes intervention (IC95 % : 10,9-15,2) et de 8,2 % dans les groupes témoin (IC95 % : 6,0-10,3 %).

Si plusieurs études sur les TRN ont conclu à leur inefficacité, les points suivants viennent toutefois nuancer ces conclusions :

- Un taux d'inobservance important est noté dans les études. Ainsi, si on peut conclure que les femmes n'utilisaient pas le traitement à la posologie recommandée, on ne peut pas affirmer que le traitement ne serait pas efficace s'il était utilisé tel qu'indiqué.
- On ignore si les patientes ont cessé le traitement parce qu'elles ont recommencé à fumer ou si elles ont recommencé à fumer après avoir volontairement arrêté le traitement pour éviter de s'exposer à un médicament durant la grossesse, ou encore parce que leur motivation à cesser le tabagisme n'était plus présente.
- Dans les études, l'inobservance au traitement était généralement plus élevée dans les groupes qui utilisaient un placebo que dans ceux qui utilisaient une

TRN. On peut supposer que les femmes sous placebo recommencent plus rapidement à fumer parce qu'elles retirent moins de bienfait du traitement (non évalué).

- Enfin, l'inobservance élevée observée dans ces études témoigne peut-être seulement du fait qu'il est plus difficile pour ces femmes de renoncer au tabagisme.

Tableau III
Efficacité des traitements pharmacologiques chez la femme enceinte

Principales études et devis	Résultats (groupe intervention vs groupe témoin)
Thérapies de remplacement de la nicotine (TRN)	
Wisborg et coll. 2000 (n=250)[77] • Groupe témoin (n=126) : thérapie comportementale intensive lors de la première rencontre + timbres placebo. • Groupe intervention (n=124) : même thérapie comportementale que le groupe témoin + timbres de nicotine 15 mg/16 h pendant 8 semaines, puis 10 mg/16 h pendant 3 semaines. • Inclusion : ≥ 10 cigarettes par jour, ≤ 22 semaines de grossesse.	**Arrêt tabagique :** • Deuxième visite prénatale : 37 % *vs* 29 %. • Quatrième visite prénatale : 28 % *vs* 25 %. • Abstinente continue en fin de grossesse : 21 % *vs* 19 % (NS). **Diminution du nombre de cigarettes :** • Oui et persiste 1 an post-partum ; aucune différence entre les groupes. **Issues de grossesse :** • Poids de naissance : 186 g de plus dans le groupe intervention ; la différence de poids augmente avec la durée d'utilisation des timbres. • Aucune différence entre les 2 groupes pour le faible poids de naissance (< 2 500 g) et la prématurité. **Observance au traitement :** • Groupe intervention : 2 semaines complétées (médiane) ; 17 % ont utilisé tous les timbres de 15 mg et 11 % ont utilisé tous les timbres de 10 mg (groupe témoin : 8 % et 7 %).
Hegaard et coll. 2003 (n=647)[78] • Groupe témoin (n=320) : suivi usuel. • Groupe intervention (n=327) : thérapie comportementale incluant des suivis. Parmi les 327 femmes, 27 % ont accepté d'avoir un suivi plus intensif (rencontres plus fréquentes et plus longues), dont 86 % (n=76) ont utilisé une thérapie de remplacement de la nicotine (gommes de 2 mg ou timbres de 15 mg/16 h ou gommes + timbres pendant un maximum de 11 semaines).	**Arrêt tabagique :** • À 37 semaines de grossesse : 14 % *vs* 5 % (p<0,0001). **Issues de grossesse :** • Aucune différence entre les 2 groupes pour le taux d'AS ou de mortinaissances, le taux de prématurité et le poids de naissance.
Pollak 2007 (n=181)[79] • Groupe témoin : thérapie comportementale intensive incluant des suivis fréquents. • Groupe intervention : thérapie comportementale comme dans le groupe témoin + thérapie de remplacement de la nicotine (gommes [n=72], pastilles [n=32] ou timbres [n=12]) pendant 6 semaines :	**Arrêt tabagique :** • 7 semaines après la randomisation : 24 % *vs* 8 % (p=0,02). • 38 semaines de grossesse : 18 % *vs* 7 % (p=0,04). • 3 mois post-partum : 20 % *vs* 14 % (NS).

Pollak 2007 (n=181)[79] (suite) - Posologie pour les timbres : 7 mg/16 h si < 10 cigarettes par jour, 14 mg/16 h si 10-14 cigarettes par jour, 21 mg/16 h si ≥ 15 cigarettes par jour ; - Posologie pour les gommes et pastilles : 2 mg pour chaque cigarette fumée dans la journée. • Inclusion : ≥ 5 cigarettes par jour, entre 13 et 25 semaines de grossesse. • Étude arrêtée précocement en raison d'un risque accru de complication observé au moment de l'analyse intérimaire dans le groupe intervention (association non significative après ajustements pour les facteurs confondants).	**Issues de grossesse :** • Aucune différence entre les 2 groupes pour le poids de naissance et l'âge gestationnel. • Aucune différence entre les 2 groupes pour le taux de prééclampsies, de pertes fœtales et d'admissions aux soins intensifs néonatals. • Plus d'anomalies placentaires (non spécifiées) dans le groupe intervention (4 *vs* 0). **Observance au traitement :** • Durée d'utilisation moyenne de 3,3 semaines pour les timbres, de 8 jours pour les gommes et de 4 jours pour les pastilles. • Participation plus importante aux suivis dans le groupe intervention.
Oncken 2008 (n=194)[80] • Groupe témoin : thérapie comportementale incluant des suivis serrés + gommes placebo. • Groupe intervention : thérapie comportementale comme dans le groupe témoin + gommes 2 mg pendant 6 semaines (nombre de gommes équivalent au nombre de cigarettes jusqu'à un maximum de 20 gommes par jour), suivi d'une diminution graduelle de la dose sur 6 semaines (possibilité de poursuivre plus longtemps). En absence d'arrêt tabagique, diminuer la consommation en substituant une ou plusieurs cigarettes par un nombre égal de gommes de nicotine. • Inclusion : ≥ 1 cigarette par jour, ≤ 26 semaines de grossesse.	**Arrêt tabagique :** • Après 6 semaines de traitement : 13 % *vs* 9,6 % (NS). • À 32-34 semaines de grossesse : 18 % *vs* 14,9 % (NS). **Diminution du nombre de cigarettes :** • Diminution significative à l'intérieur de chacun des groupes, mais pas lorsqu'on compare les groupes entre eux. **Issues de grossesse :** • Groupe intervention : âge gestationnel plus avancé de 6 jours (p=0,014), poids de naissance plus élevé de 337 g (p < 0,0001), taux de bébés de faible poids (< 2 500 g) plus faible (2 % *vs* 18 %, p<0,001), taux de prématurité plus faible (7,2 % *vs* 18 %, p=0,027) . • Aucune différence pour les autres issues évaluées (malformations congénitales non rapportées). **Observance au traitement :** • Groupe intervention : durée moyenne de traitement de 37,8 ± 3,8 jours (29,9 ± 3,4 jours dans le groupe témoin).
Coleman 2012 (n=1 050)[81] • Groupe témoin (n=529) : thérapie comportementale intensive incluant des suivis serrés + timbres placebo. • Groupe intervention (n=521) : thérapie comportementale comme dans le groupe témoin + timbres 15 mg/16 h pendant 8 semaines. • Inclusion : ≥ 5 cigarettes par jour (≥ 10 cigarettes par jour avant la grossesse), entre 12 et 24 semaines de grossesse.	**Arrêt tabagique :** • Un mois après la date prévue d'arrêt : 21,3 % *vs* 11,5 %, RC 2,05 (IC95 % 1,46-2,88). • Abstinence jusqu'à l'accouchement : 9,4 % *vs* 7,6 % (NS). **Issues de grossesse :** • Aucune différence entre les 2 groupes pour les issues de grossesse évaluées (entre autres : poids de naissance, taux de prématurité et d'anomalies congénitales). **Observance au traitement :** • Groupe intervention : 7,2 % ont utilisé les timbres pendant plus de 1 mois (2,8 % dans le groupe placebo).

Eades 2012 (n=263)[82] • Groupe témoin (n=115) : suivi usuel (interventions brèves et suivi de routine). • Groupe intervention (n=148) : conseils extensifs pour la première rencontre + suivis, thérapie de remplacement de la nicotine offerte 7 à 10 jours après la première rencontre. • Inclusion : fumeuses actives ou arrêt tabagique durant la grossesse, < 20 semaines de grossesse.	**Arrêt tabagique :** • Entre 36 semaines de grossesse et l'accouchement : 11 % *vs* 5 % (NS). • Limite importante de cette étude : les mêmes professionnels donnaient les conseils dans les 2 groupes et l'adhésion au protocole prévu par les professionnels effectuant le suivi était faible (64 % d'adhésion chez les médecins, adhésion plus faible chez les autres professionnels impliqués).
Bupropion	
Chan et coll. 2005 (n=44)[83] • Étude observationnelle avec un groupe sous bupropion (n=22) et un groupe sans traitement (n=22). • Fumeuses de 7 cigarettes par jour en moyenne. • Femmes au premier trimestre.	**Arrêt tabagique :** • 45 % (10/22) dans le groupe bupropion contre 14 % (3/22) dans le groupe témoin. • Il est à noter que les femmes dans le groupe bupropion avaient fait plus de tentatives d'arrêt dans le passé, ce qui influence les chances d'arrêter de fumer.

AS : avortement spontané ; NS : non statistiquement significatif ; RCIU : restriction de croissance intra-utérine

Recommandations

La majorité des patientes qui arrêtent de fumer durant la grossesse le font spontanément lorsqu'elles apprennent qu'elles sont enceintes. Les thérapies non pharmacologiques incluant les thérapies cognitivo-comportementales permettent ensuite à 6 à 10 % des femmes qui fument encore à cesser l'usage du tabac lors de leur grossesse. Les thérapies comportementales sont les seules mesures dont l'efficacité chez les femmes enceintes a été clairement prouvée. Elles sont donc recommandées en première intention (voir tableau II pour un exemple de démarche).

Lorsqu'on envisage un traitement pharmacologique, il est difficile d'énoncer des recommandations claires vu la nature des données publiées à ce jour. Il apparaît logique de recommander en première intention les thérapies de remplacement de la nicotine. Les autres options de traitement pharmacologique ne sont généralement pas recommandées chez la femme enceinte en première intention, mais leur usage pourrait être considéré dans certains cas en tenant compte de leur efficacité dans la population générale et des données concernant leur innocuité durant la grossesse (voir tableau IV).

Tableau IV
Données sur l'innocuité des aides pharmacologiques pour l'arrêt du tabagisme durant la grossesse

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
THÉRAPIES DE REMPLACEMENT DE LA NICOTINE (TRN)	• 3 études épidémiologiques ont été menées à partir de la même base de données (un registre danois). Il est à noter que plusieurs femmes ayant utilisé les timbres ont aussi fumé la cigarette au cours de leur grossesse : - Une première étude a rapporté une association entre l'utilisation d'une TRN durant le premier trimestre et un risque accru de malformation congénitale, à la limite du seuil de significativité (RC : 1,61 ; IC95 % : 1,01-2,58)[84]. L'association n'était pas significative lorsque l'analyse était restreinte aux malformations majeures ; - Une étude n'a pas observé d'impact sur le poids de naissance[85] ; - Une étude n'a pas observé d'impact sur le risque de mortinaissance[86]. • Absence d'impact des TRN sur différents paramètres hémodynamiques dans 5 études cumulant près d'une centaine de femmes traitées par des gommes ou des timbres de nicotine sur une courte période (de 6 heures à 5 jours), en comparaison avec des femmes fumant la cigarette. Une seule de ces études a noté une augmentation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque maternelles[87-91]. • Dans les études d'efficacité décrites dans le tableau III, on note les effets suivants sur les issues de grossesse (la plupart des patientes ne sont pas traitées durant le premier trimestre et les taux d'inobservance sont très élevés, ce qui biaise les résultats ; les groupes témoins et interventions sont, à la base, des groupes de femmes fumeuses) : - Anomalies congénitales : 1 seule étude rapporte cette issue ; aucune différence par rapport au groupe témoin (patientes traitées après le premier trimestre)[81] ; - 2 études observent un poids de naissance plus élevé dans le groupe utilisant des TRN, 1 étude rapporte une diminution de la prématurité et les autres études rapportent généralement une absence de différence pour ces issues ou pour d'autres complications obstétricales évaluées (par ex., mortinaissance, AS, prééclampsie). • Aucune donnée sur l'impact potentiel sur le développement neurologique et la fonction respiratoire des enfants exposés *in utero* n'a été publiée.	Étant donné les faibles taux d'observance aux TRN dans les études répertoriées, il est difficile d'évaluer adéquatement leur innocuité durant la grossesse. Il ressort des études que leur usage n'est pas plus dommageable que de fumer la cigarette et présente en outre l'avantage d'éviter l'exposition aux autres toxines contenues dans la fumée de cigarette. Il importe d'ajuster la posologie en fonction de la consommation tabagique pour ne pas exposer la patiente à des quantités plus élevées de nicotine que ce à quoi elle est exposée en fumant la cigarette. Une formulation de nicotine n'apparaît pas supérieure à une autre ; le choix doit être fait au cas par cas en tenant compte de l'histoire de la patiente. Lorsque les timbres sont utilisés, plusieurs auteurs suggèrent de l'enlever la nuit pour diminuer l'exposition ; cette façon de faire pourrait toutefois amener les patientes en sevrage au cours de la nuit, en particulier celles qui fument leur première cigarette dans les 30 minutes suivant leur réveil le matin (on pourrait alors suggérer de garder le timbre pendant 24 heures).

Bupropion	• Voir le chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux ».	Le bupropion n'est pas recommandé pour l'arrêt du tabagisme durant la grossesse. Toutefois, considérant les risques connus associés au tabagisme, on peut considérer son utilisation dans certains cas après une tentative de TRN, après le premier trimestre et après un counselling adéquat de la patiente au sujet des risques et des bienfaits attendus.
Clonidine	• Voir le chapitre 11 « Hypertension artérielle ».	La clonidine n'est pas recommandée pour l'arrêt du tabagisme durant la grossesse, considérant son efficacité moins bien étayée dans la population générale, le peu de données sur son innocuité au premier trimestre et l'incidence plus élevée d'effets indésirables. On devrait réserver son utilisation à certains cas particuliers après le premier trimestre, après une tentative de TRN et d'antidépresseur, et après un counselling adéquat de la patiente au sujet des risques et des bienfaits attendus.
Nortriptyline	• Voir le chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux ».	La nortriptyline est un traitement de deuxième intention dans la population générale. Dans cette population, on rapporte une efficacité qui pourrait être comparable à celle du bupropion[69]. Si aucune recommandation spécifique à la grossesse n'a été émise, la nortriptyline peut toutefois être envisagée lorsque les TRN ne sont pas efficaces.
Varénicline	• Aucun effet tératogène observé chez 2 espèces animales[21]. • Aucune donnée disponible chez l'humain.	Utilisation généralement non recommandée durant la grossesse en raison de l'absence de données.

AS : avortement spontané ; TRN : thérapie de remplacement de la nicotine

Traitements recommandés pendant l'allaitement

Les rechutes sont fréquentes durant le post-partum. Certaines femmes trouvent, au contraire, que l'arrivée du bébé facilite l'arrêt du tabagisme. Les méthodes utilisées pour soutenir les femmes dans leur démarche sont sensiblement les mêmes que celles utilisées pendant la grossesse. Il est important de recommander aux femmes qui ne peuvent s'abstenir de fumer complètement ainsi qu'à leur entourage de ne pas fumer en présence de l'enfant, ni dans la maison ou dans l'auto.

Les données sur l'innocuité des aides pharmacologiques durant l'allaitement sont présentées au tableau V.

Tableau V
Données sur l'innocuité des aides pharmacologiques pour l'arrêt du tabagisme durant l'allaitement

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
THÉRAPIES DE REMPLACEMENT DE LA NICOTINE (TRN)	• Dans 1 étude avec les timbres portant sur 15 femmes fumant en moyenne 17 cigarettes par jour, l'exposition quotidienne par le lait maternel (en tenant compte de la nicotine et de son métabolite, la cotinine) a été estimée, en moyenne, à 25,2 mcg/kg/jour avec le tabac ; 23,0 avec le timbre de 21 mg ; 15,8 avec le timbre de 14 mg et 7,5 avec le timbre de 7 mg[92]. • Gommes, pastilles, inhalateur : non évalués durant l'allaitement. On sait toutefois que les concentrations sériques de nicotine chez un patient qui utilise ces formulations sont inférieures de 30 à 60 % à celles obtenues avec la cigarette.	Si les mesures non pharmacologiques ne sont pas efficaces, les TRN peuvent être utilisées chez la femme qui allaite. Le choix de la formulation peut se faire au cas par cas selon l'histoire de la patiente. Si une forme intermittente est utilisée (gommes, pastilles ou inhalateur), il est recommandé de prendre la dose après la tétée si possible.
BUPROPION	• Voir le chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux ».	Le bupropion devrait être réservé en cas d'échec ou d'intolérance aux TRN. Son usage est à envisager avec prudence chez la femme qui allaite un nouveau-né, en particulier un jeune nourrisson (moins de 2 mois) en raison des effets indésirables potentiels pour l'enfant (par ex., irritabilité, troubles du sommeil, mouvements anormaux).
CLONIDINE	• Voir le chapitre 11 « Hypertension artérielle ».	La clonidine est un traitement de deuxième intention dans la population générale, et devrait également être réservée en dernier recours chez la femme qui allaite.
NORTRIPTYLINE	• Voir le chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux ».	La nortriptyline est un traitement de deuxième intention dans la population générale et pourrait être envisagée chez la femme qui allaite lorsque les TRN ne sont pas efficaces.
VARÉNICLINE	• Aucune donnée sur son passage dans le lait maternel[21].	Utilisation non recommandée en raison de l'absence de données.

TRN : thérapies de remplacement de la nicotine

Références

1. Benowitz NL, Dempsey DA. « Pharmacotherapy for smoking cessation during pregnancy ». *Nicotine Tob Res* 2004 ; 6 : S189-202.
2. Cnattingius S. « The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes ». *Nicotine Tob Res* 2004 ; 6 : S125-40.
3. Santé Canada. *Enquête de surveillance de l'usage du tabac au Canada (ESUTC) 2011*. www.hc-sc.gc.ca/hc-ps/tobac-tabac/research-recherche/stat/ctums-esutc_2011-fra.php [consulté le 1 octobre 2012]
4. Al-Sahab B, Saqib M, Hauser G, Tamim H. « Prevalence of smoking during pregnancy and associated risk factors among Canadian women: a national survey ». *BMC Pregnancy Childbirth* 2010 ; 10 : 24.
5. Schneider S, Huy C, Schutz J, Diehl K. « Smoking cessation during pregnancy: a systematic literature review ». *Drug Alcohol Rev* 2010 ; 29 : 81-90.

6. Tombor I, Urban R, Berkes T, Demetrovics Z. « Denial of smoking-related risk among pregnant smokers ». *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010 ; 89 : 524-30.

7. Pickett KE, Waschlag LS, Dai L, Leventhal BL. « Fluctuations of maternal smoking during pregnancy ». *Obstet Gynecol* 2003 ; 101 : 140-7.

8. Myung SK, Ju W, Jung HS, et al. « Efficacy and safety of pharmacotherapy for smoking cessation among pregnant smokers: a meta-analysis ». *BJOG* 2012 ; 119 : 1029-39.

9. Oncken CA, Kranzler HR. « What do we know about the role of pharmacotherapy for smoking cessation before or during pregnancy? » *Nicotine Tob Res* 2009 ; 11 : 1265-73.

10. Werler MM. « Teratogen update: smoking and reproductive outcomes ». *Teratology* 1997 ; 55 : 382-8.

11. Lambers DS, Clark KE. « The maternal and fetal physiologic effects of nicotine ». *Semin Perinatol* 1996 ; 29 : 115-26.

12. Andres RL, Day M-C. « Perinatal complications associated with maternal tobacco use ». *Semin Neonatol* 2000 ; 5 : 231-41.

13. Zdravkovic T, Genbacev O, McMaster MT, Fisher SJ. « The adverse effects of maternal smoking on the human placenta: a review ». *Placenta* 2005 ; 26 : S81-6.

14. Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. « Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls ». *Hum Reprod Update* 2011 ; 17 : 589-604.

15. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. « Smoking and infertility: a committee opinion ». *Fertil Steril* 2012 ; 98 : 1400-6.

16. Augood C, Duckitt K, Templeton AA. « Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis ». *Hum Reprod* 1998 ; 13 : 1532-9.

17. Dekeyser-Boccara J, Milliez J. « Tabac et grossesse extra-utérine : y a-t-il un lien de causalité ? » *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005 ; 34 : 3S119-23.

18. Nielsen A, Hannibal CG, Lindekilde BE, et al. « Maternal smoking predicts the risk of spontaneous abortion ». *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006 ; 85 : 1057-65.

19. Castles A, Adams EK, Melvin CL, Kelsch C, Boulton ML. « Effects of smoking during pregnancy. Five meta-analyses ». *Am J Prev Med* 1999 ; 16 : 208-15.

20. Hayashi K, Matsuda Y, Kawamichi Y, Shiozaki A, Saito S. « Smoking during pregnancy increases risks of various obstetric complications: a case-cohort study of the Japan Perinatal Registry Network database ». *J Epidemiol* 2011 ; 21 : 61-6.

21. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation.* 9th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2011.

22. Faiz AS, Ananth CV. « Etiology and risk factors for placenta previa: an overview and meta-analysis of observational studies ». *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003 ; 13 : 175-90.

23. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. « Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy: a meta-analysis of observational studies ». *Obstet Gynecol* 1999 ; 93 : 622-8.

24. Burguet A, Kaminski M, Abraham-Lerat L, et al. « The complex relationship between smoking in pregnancy and very preterm delivery. Results of the Epipage study ». *BJOG* 2004 ; 111 : 258-65.

25. Fantuzzi G, Aggazzotti G, Righi E, et al. « Preterm delivery and exposure to active and passive smoking during pregnancy: a case-control study from Italy ». *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007 ; 21 : 194-200.

26. Hammoud AO, Bujold E, Sorokin Y, Schild C, Krapp M, Baumann P. « Smoking in pregnancy revisited: findings from a large population-based study ». *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 192 : 1856-63.

27. Kyrklund-Blomberg NB, Granath F, Cnattingius S. « Maternal smoking and causes of very preterm birth ». *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005 ; 84 : 572-7.

28. Morken N-H, Källen K, Hagberg H, Jacobson B. « Preterm birth in Sweden 1973-2001: rate, subgroups, and effect of changing patterns in multiple births, maternal age, and smoking ». *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005 ; 84 : 558-65.

29. Dietz PM, England LJ, Shapiro-Mendoza CK, Tong VT, Farr SL, Callaghan WM. « Infant morbidity and mortality attributable to prenatal smoking in the U.S. » *Am J Prev Med* 2010 ; 39 : 45-52.

30. McCowan LME, Dekker GA, Chan E, et al. « Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study ». *BMJ* 2009 ; 338 : b1081.

31. Raatikainen K, Huurinainen P, Heinonen S. « Smoking in early gestation or through pregnancy : a decision crucial to pregnancy outcome ». *Prev Med* 2007 ; 44 : 59-63.

32. Polakowski LL, Akinbami LJ, Mendola P. « Prenatal smoking cessation and the risk of delivering preterm and small-for-gestational-age newborns ». *Obstet Gynecol* 2009 ; 114 : 318-25.

33. Collet M, Beillard C. « Conséquences du tabagisme sur le développement fœtal et le risque de retard de croissance intra-utérin ou de mort fœtale *in utero* ». *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005 ; 34 : 3S135-45.

34. Vardavas CI, Chatzi L, Patelarou E, et al. « Smoking and smoking cessation during early pregnancy and its effect on adverse pregnancy outcomes and fetal growth ». *Eur J Pediatr* 2010 ; 169 : 741-8.

35. Godding V, Bonnier C, Fiasse L, et al. « Does *in utero* exposure to heavy maternal smoking induce nicotine withdrawal symptoms ». *Pediatr Res* 2004 ; 55 : 645-51.

36. Law KL, Stroud LR, LaGasse LL, Niaura R, Liu J, Lester BM. « Smoking during pregnancy and newborn neurobehavior ». *Pediatrics* 2003 ; 111 : 1318-23.

37. Pichini S, Garcia-Algar O. « In utero exposure to smoking and newborn neurobehavior. How to assess neonatal withdrawal syndrome? » *Ther Drug Monit* 2006 ; 28 : 288-90.

38. Stroud LR, Paster RL, Goodwain MS, et al. « Maternal smoking during pregnancy and neonatal behavior: A large-scale community study ». *Pediatrics* 2009 ; 123 : e842-8.

39. Meier C, Fabre E, Knider R, Lagabrielle JF. « Retentissement du tabagisme maternel sur le comportement du nouveau-né : dosage des métabolites urinaires de la nicotine chez la mère et le nouveau-né ». *Immunoanal Biol Spe* 2005 ; 20 : 360-71.

40. Stick S. « The effects on in-utero tobacco-toxin exposure on the respiratory system in children ». *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006 ; 6 : 312-6.

41. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. « Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: Systematic review and meta-analysis ». *Pediatrics* 2012 ; 129 : 735-44.

42. Metzger MJ, Halperin AC, Manhart LE, Hawes SE. « Association of maternal smoking during pregnancy with infant hospitalization and mortality due to infectious diseases ». *Pediatr Infect Dis J* 2013 ; 32 : e1-7.

43. McDonnell-Naughton M, McGarvey C, O'Regan M, Matthews T. « Maternal smoking and alcohol consumption during pregnancy as risk factors for sudden infant death ». *Ir Med J* 2012 ; 105 : 105-8.

44. Huizink AC, Mulder EJH. « Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring ». *Neurosci Biobehav Rev* 2006 ; 30 : 26-41.

45. Marret S. « Effets de l'exposition tabagique maternelle pendant la grossesse sur le développement cérébral fœtal ». *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005 ; 34 : 3S230-3.

46. Rogers JM. « Tobacco and pregnancy ». *Reprod Toxicol* 2009 ; 28 : 152-60.

47. Boffetta P, Trédaniel J, Greco A. « Risk of childhood cancer and adult lung cancer after childhood exposure to passive smoke: a meta-analysis ». *Environ Health Perspect* 2000 ; 108 : 73-82.

48. Huncharek M, Kupelnick B, Klassen H. « Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood brain tumors: a meta-analysis of 6566 subjects from twelve epidemiological studies ». *J Neurooncol* 2002 ; 57 : 51-7.

49. Brooks DR, Mucci LA, Hatch EE, Cnattingius S. « Maternal smoking during pregnancy and risk of brain tumors in the offspring. A prospective study of 1.4 million Swedish births ». *Cancer Causes Control* 2004 ; 15 : 997-1005.

50. Antonopoulos CN, Sergentanis TN, Papadopoulou C, et al. « Maternal smoking during pregnancy and childhood lymphoma: a meta-analysis ». *Int J Cancer* 2011 ; 129 : 2694-703.

51. Klimentopoulou A, Antonopoulos CN, Papadopoulou C, et al. « Maternal smoking during pregnancy and risk for childhood leukemia: A nationwide case-control study in Greece and meta-analysis ». *Pediatr Blood Cancer* 2012 ; 58 : 344-51.

52. Bruin JE, Gerstein HC, Holloway AC. « Long-term consequences of fetal and neonatal nicotine exposure: a critical review ». *Toxicol Sci* 2010 ; 116 : 364-74.

53. Oken E, Levitan EB, Gillman MW. « Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis ». *Int J Obes* (Lond) 2008 ; 32 : 201-10.

54. Salmasi G, Grady R, Jones J, McDonald SD. « Environmental tobacco smoke exposure and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analyses ». *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010 ; 89 : 423-41.

55. Fontaine B. « Tabagisme et allaitement : quelles techniques d'aide à l'arrêt du tabac proposer aux mères ? » *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005 ; 34 (Hors-série no 1) : 3S209-12.

56. Dorea JG. « Maternal smoking and infant feeding: breastfeeding is better and safer ». *Matern Child Health J* 2007 ; 11 : 287-91.

57. Amir LH, Donath SM. « Does maternal smoking have a negative physiological effect on breastfeeding? The epidemiological evidence ». *Birth* 2002 ; 29 : 112-23.

58. Al-Sahab B, Lanes A, Feldman M, Tamim H. « Prevalence and predictors of 6-month exclusive breastfeeding among Canadian women: a national survey ». *BMC Pediatr* 2010 ; 10 : 20.

59. Lauria L, Lamberti A, Grandolfo M. « Smoking behaviour before, during, and after pregnancy: the effect of breastfeeding ». *ScientificWorldJournal* 2012 ; 2012 : 154910.

60. Amir LH. « Maternal smoking and reduced duration of breastfeeding: a review of possible mechanisms ». *Early Hum Dev* 2001 ; 64 : 45-67.

61. Karmaus W, Dobai AL, Ogbuanu I, Arshard SH, Matthews S, Ewart S. « Long-term effects of breastfeeding, maternal smoking during pregnancy, and recurrent lower respiratory tract infections on asthma in children ». *J Asthma* 2008 ; 45 : 688-95.

62. Liebrechts-Akkerman G, Lao O, Liu F, et al. « Postnatal parental smoking: an important risk factor for SIDS ». *Eur J Pediatr* 2011 ; 170 : 1281-91.

63. Yilmaz G, Hizli S, Karacan C, Yurdakok K, Coskun T, Dilmen U. « Effect of passive smoking on growth and infection rates of breast-fed and non-breast-fed infants ». *Pediatr Int* 2009 ; 51 : 352-8.

64. Lumley J, Chamberlain C, Dowswell T, Oliver S, Oakley L, Watson L. « Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy ». *Cochrane Database Syst Rev* 2009 : No. : CD001055.

65. Wong S, Ordean A, Kahan M. « Consommation de substances psychoactives pendant la grossesse ». *J Obstet Gynaecol Can* 2011 ; 33 : 385-405.

66. Guyon L, Chayer L, Audet C, April N, De Koninck M. Institut national de santé publique du Québec. *Prévention du tabagisme chez les femmes enceintes*, 2008. www.inspq.qc.ca/pdf/publications/768-tabacfemmesenceintes.pdf [consulté le 23 novembre 2012]

67. Ordre des pharmaciens du Québec. Institut national de santé publique du Québec. *Cessation tabagique. Une formation qui fait mouche... pour aider les fumeurs à décrocher !* Manuel d'autoformation 2007 et mise à jour 2009.

68. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, et al. « Nicotine replacement therapy for smoking cessation ». *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 11 : CD000146.

69. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. « Antidepressants for smoking cessation ». *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; 1 : CD000031.

70. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. « Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation ». *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 4 : CD006103.

71. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz N. « Clonidine for smoking cessation ». *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; 3 : CD000058.

72. El-Mohandes AAE, Windsor R, Tan S, Perry DC, Gantz MG, Kiely M. « A randomized clinical trial of trans-dermal nicotine replacement in pregnant African-American smokers ». *Matern Child Health J* 2012 [Epub ahead of print].

73. Hotham ED, Gilbert AL, Atkinson ER. « A randomised-controlled pilot study using nicotine patches with pregnant women ». *Addict Behav* 2006 ; 31 : 641-8.

74. Kapur B, Hackman R, Selby P, Klein J, Koren G. « Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nicotine replacement therapy in pregnancy ». *Curr Ther Res* 2001 ; 62 : 274-8.

75. Schroeder DR, Ogburn PL, Hurt RD, et al. « Nicotine patch use in pregnant smokers: smoking abstinence and delivery outcomes ». *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002 ; 11 : 100-7.

76. Coleman T, Chamberlain C, Davey MA, Cooper SE, Leonardi-Bee J. « Pharmacologic interventions for promoting smoking cessation during pregnancy ». *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 9 : CD010078.

77. Wisborg K, Henriksen TB, Jespersen LB, Secher NJ. « Nicotine patches for pregnant smokers: a randomized controlled study ». *Obstet Gynecol* 2000 ; 96 : 967-71.

78. Hegaard HK, Kjaergaard H, Moller LF, Wachmann H, Ottensen B. « Multimodal intervention raises smoking cessation rate during pregnancy ». *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003 ; 82 : 813-9.

79. Pollak KI, Oncken CA, Lipkus IM, et al. « Nicotine replacement and behavioral therapy for smoking cessation in pregnancy ». *Am J Prev Med* 2007 ; 33 : 297-305.

80. Oncken C, Dornelas E, Greene J, et al. « Nicotine gum for pregnant smokers: a randomized controlled trial ». *Obstet Gynecol* 2008 ; 112 : 859-67.

81. Coleman T, Cooper S, Thornton JG, et al. « A randomized trial of nicotine-replacement therapy patches in pregnancy ». *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 808-18.

82. Eades SJ, Sanson-Fisher RW, Wenitong M, et al. « An intensive smoking intervention for pregnant Aboriginal and Torres Strait Islander women: a randomised controlled trial ». *MJA* 2012 ; 197 : 42-6.

83. Chan B, Einarson A, Koren G. « Effectiveness of bupropion for smoking cessation during pregnancy ». *J Addict Dis* 2005 ; 24 : 19-23.

84. Morales-Suarez-Varela MM, Bille C, Christensen K, Olsen J. « Smoking habits, nicotine use, and congenital malformations ». *Obstet Gynecol* 2006 ; 107 : 51-7.

85. Lassen TH, Madsen M, Skovgaard LT, Strandberg-Larsen K, Olsen J, Andersen AM. « Maternal use of nicotine replacement therapy during pregnancy and offspring birthweight: a study within the Danish National Birth Cohort ». *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010 ; 24 : 272-81.

86. Strandberg-Larsen K, Tinggaard M, Nybo Andersen AM, Olsen J, Gronbaek M. « Use of nicotine replacement therapy during pregnancy and stillbirth: a cohort study ». *BJOG* 2008 ; 115 : 1405-10.

87. Lindblad A, Marsal K. « Influence of nicotine chewing gum on fetal blood flow ». *J Perinat Med* 1987 ; 15 : 13-9.

88. Oncken CA, Hatsukami DK, Lupo VR, Lando HA, Gibeau LM, Hansen RJ. « Effects of short-term use of nicotine gum in pregnant smokers ». *Clin Pharmacol Ther* 1996 ; 59 : 654-61.

89. Ogburn PL, Hurt RD, Croghan IT, et al. « Nicotine patch use in pregnant smokers: nicotine and cotinine levels and fetal effects ». *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 181 : 136-43.

90. Oncken CA, Hardardottir H, Hatsukami DK, Lupo VR, Rodis JF, Smeltzer JS. « Effects of transdermal nicotine or smoking on nicotine concentrations and maternal-fetal hemodynamics ». *Obstet Gynecol* 1997 ; 90 : 569-74.

91. Wright LN, Thorp JM, Kuller JA, Shrewsbury RP, Ananth C, Hartmann K. « Transdermal nicotine replacement in pregnancy: maternal pharmacokinetics and fetal effects ». *Am J Obstet Gynecol* 1997 ; 176 : 1090-4.

92. Ilett KF, Hale TW, Page-Sharp M, Kristensen JH, Kohan R, Hackett LP. « Use of nicotine patches in breast-feeding mothers: transfer of nicotine and cotinine into human milk ». *Clin Pharmacol Ther* 2003 ; 74 : 516-24.

Chapitre 10

Toxicomanie

Eunji Kim

Les enjeux de la toxicomanie chez les femmes enceintes sont importants. Selon les données américaines, environ 4,4 % des femmes enceintes admettent avoir consommé au moins une drogue illicite au cours de leur grossesse[1]. La proportion réelle de femmes enceintes exposées aux substances psychoactives est probablement plus élevée, puisque certaines patientes peuvent refuser de divulguer les détails de leur consommation de substances psychoactives.

Au Canada, 7,1 % des femmes âgées de 15 ans et plus qui ont participé à l'enquête nationale ont déclaré avoir utilisé de la marijuana pendant l'année précédant l'enquête, et 1,2 % des participantes ont admis avoir utilisé des drogues illicites autres que le cannabis[2]. Puisque plus de la moitié des grossesses ne sont pas planifiées et que les grossesses passent parfois inaperçues au premier trimestre, de nombreux nouveau-nés peuvent être exposés *in utero* aux drogues illicites[3].

Les effets de la consommation de drogues illicites par une femme enceinte sont difficiles à étudier : de nombreux facteurs confondants tels que la polytoxicomanie, le manque de soins prénatals, l'hygiène de vie déficiente et le mode de vie erratique compliquent l'interprétation des données[4]. D'autres éléments tels que la composition du produit, la quantité et la fréquence d'utilisation ainsi que le métabolisme maternel sont à considérer lors de l'évaluation des effets des substances psychoactives pendant la grossesse et l'allaitement. Plusieurs infections comme le VIH, l'hépatite B et la syphilis peuvent être présentes et être transmises au fœtus lors de la grossesse.

Les femmes toxicomanes reçoivent souvent peu de soutien social et économique. Une patiente toxicomane enceinte devrait bénéficier d'une prise en charge précoce par une équipe expérimentée et multidisciplinaire (obstétricien, sage-femme, psychologue, psychiatre, pharmacien, pédopsychiatre, éducateur spécialisé et travailleur social).

Cannabis

Caractéristiques de la substance

Les préparations de cannabis sont issues d'une plante nommée *Cannabis sativa* ou chanvre. La marijuana est un mélange composé des feuilles, des tiges et des sommités florales de la plante, alors que le haschich provient de la résine extraite des extrémités florales. L'huile de cannabis est fabriquée à partir de résine macérée dans l'alcool et représente la forme la plus concentrée du principe actif.

Bien que le cannabis contienne plus de 60 cannabinoïdes ayant des effets pharmacologiques variés, la principale substance psychoactive est le delta-9-tétrahydro-cannabinol (THC), dont la teneur varie considérablement en fonction des préparations[5].

Le THC doit son action à une interaction avec les récepteurs aux cannabinoïdes de type 1 (CB1), au niveau du système nerveux central, et de type 2 (CB2), au niveau du système immunitaire[5,6]. Il peut être fumé sous forme de joint, inhalé à l'aide d'une pipe à eau ou ingéré.

Très lipophile, le THC se distribue rapidement dans tous les tissus riches en lipides, en particulier le cerveau, ce qui peut entraîner une dépendance psychique et un désir persistant de consommation. Après l'interruption brusque d'une consommation importante et habituelle, certaines personnes ressentent des symptômes transitoires, notamment des nausées, des sueurs, des maux d'estomac, de l'insomnie, de l'irritabilité, de l'anxiété, ainsi qu'une baisse de l'appétit[7].

Épidémiologie

Au Canada, 10,2 % des femmes interrogées lors d'une enquête nationale réalisée en 2004 auprès des femmes âgées de 15 ans et plus ont admis avoir consommé du cannabis au cours de l'année ayant précédé l'enquête[10]. En 2010, une enquête similaire a rapporté une diminution de ce taux à 7,1 %[2]. Le cannabis est la substance illicite la plus consommée par les femmes enceintes. Dans certaines études faites en Amérique du Nord, le cannabis a été retrouvé dans les urines de 2 % des femmes enceintes[8]. Les tests effectués sur le méconium montrent une prévalence allant jusqu'à 12 %[9].

Effets du cannabis sur la grossesse et l'enfant

Les études relatives aux effets du cannabis sur la grossesse et le fœtus sont peu nombreuses et souvent contradictoires. La plupart du temps, l'usage simultané de plusieurs substances psychoactives (alcool, tabac, etc.) et les conditions de vie socio-économiques précaires associées à la consommation de cannabis compliquent l'établissement d'un lien de cause à effet entre l'usage de cannabis et l'apparition d'effets néfastes au cours de la grossesse[11]. Les conditions de vie des personnes s'occupant de l'enfant doivent être aussi prises en compte dans l'interprétation des résultats.

Effets du cannabis sur la grossesse

Le THC traverse la barrière placentaire[12]. Dans une étude, les concentrations sanguines maternelles du THC et de son métabolite principal étaient cependant 2,5 à 7 fois plus élevées que les concentrations fœtales au moment de l'accouchement chez les femmes qui avaient consommé quotidiennement de la marijuana[12].

Même si certaines études associent l'utilisation maternelle de marijuana à des anomalies congénitales (par ex., gastroschisis, communication interventriculaire)[13,14], le manque de prise en compte d'autres facteurs de risques et l'absence d'une tendance nette de malformations rendent difficile la confirmation de ce lien de cause à effet. La plupart des études cliniques et expérimentales n'ont pas démontré d'augmentation du taux de malformations congénitales à la suite de l'exposition prénatale au cannabis[15,16].

L'usage régulier de cannabis a été associé à un retard de croissance intra-utérine en fonction de la quantité consommée[17,18]. Selon certaines études, une exposition régulière et importante peut être associée à une diminution de 80 à 105 g du poids de naissance ainsi qu'une taille et un périmètre crânien inférieurs à la normale. Cependant, une méta-analyse publiée en 1997 et rassemblant 10 études n'a pas révélé de corrélation significative entre l'utilisation maternelle de cannabis et le poids de l'enfant à la naissance quand l'effet du tabagisme a été pris en compte[19].

Effets néonatals

Certains troubles neurologiques tels que des trémulations, des sursauts exagérés et l'exacerbation du réflexe de Moro ont été décrits dans les premières semaines de vie chez les nouveau-nés exposés au cannabis près de l'accouchement[20]. En outre, une diminution de la puissance des pleurs, une raideur musculaire, une irritabilité et une faible succion ont aussi été signalées chez les nouveau-nés de mères ayant consommé de la marijuana régulièrement pendant la grossesse. Ces différentes observations s'atténuent habituellement dans les 30 jours qui suivent la naissance[21]. Les processus biochimiques et physiologiques à la base de ces observations n'ont pas encore été élucidés. Considérant la demi-vie particulièrement longue du THC, il est difficile d'attribuer ces manifestations cliniques précoces à un syndrome de sevrage en dépit de leur ressemblance.

EFFETS À LONG TERME

Les résultats des études sur les problèmes postnatals chez les enfants exposés à la marijuana pendant la grossesse manquent de constance. Des perturbations dans les habitudes de sommeil ont été décrites pendant les trois premières années de vie[21]. Les études portant sur les comportements d'enfants d'âge scolaire montrent une augmentation significative de la fréquence de l'hyperactivité, de l'impulsivité, des difficultés à accomplir des tâches nécessitant une attention soutenue et de la délinquance. Des problèmes cognitifs tels que l'inattention et la difficulté à résoudre des problèmes visuels ont également été observés[22,23].

En outre, deux études ont montré un risque accru de leucémie non lymphoblastique et de neuroblastome chez les enfants dont les mères avaient consommé du cannabis pendant la grossesse[24,25]. Néanmoins, comme ces études n'étaient pas conçues pour mettre en évidence ce lien, ceci reste encore à démontrer.

Effets du cannabis pendant l'allaitement

Les données sur l'exposition au THC par le lait maternel sont restreintes. Les études animales démontrent que le THC peut réduire la quantité de lait en inhibant la production d'ocytocine et de prolactine. La portée clinique de ces effets chez l'humain n'est pas connue.

Le THC passe dans le lait maternel en quantité faible à modérée. Selon les résultats d'une étude, le nourrisson exclusivement allaité reçoit environ 0,8 % de la dose maternelle de THC ajustée au poids[26]. Chez les consommatrices régulières et chroniques, le THC peut s'accumuler dans le lait maternel et atteindre une concentration jusqu'à huit fois supérieure à celle mesurée dans le plasma de la mère.

Aucune investigation clinique n'a exploré la vitesse d'élimination du THC dans le lait. Sa demi-vie d'élimination plasmatique se situe cependant entre 20 et 36 heures et peut atteindre 4 jours dans certains cas d'usage chronique[5]. De plus, les nourrissons allaités par des mères consommatrices de cannabis testent positifs pour le THC pendant une période prolongée.

Une étude a suggéré que l'exposition au cannabis par le lait maternel pendant le premier mois de vie pouvait être associée à une réduction du développement moteur de l'enfant à l'âge d'un an. Cet effet serait encore plus marqué chez les enfants dont la mère consomme quotidiennement du cannabis[27]. En revanche, aucune association avec une atteinte du développement mental n'a été rapportée. L'impact à long terme du cannabis sur l'enfant allaité reste donc à définir.

Prise en charge de la patiente qui consomme du cannabis

Prise en charge des symptômes liés à l'arrêt de la consommation

Il n'existe pas de traitement de substitution pour le cannabis. La prise en charge des symptômes ressentis par les patientes lorsqu'elles cessent de consommer du cannabis est essentiellement d'ordre psychologique. Les thérapies cognitives et comportementales favorisent la motivation et le maintien de l'abstinence. Les professionnels de la santé devraient reconnaître les effets positifs éprouvés par les patientes qui consomment de la marijuana pour lutter contre l'insomnie, l'anxiété, les nausées et les vomissements ou l'anorexie afin de leur suggérer des traitements qui ne comportent pas de risque pour la grossesse.

Consommation pendant la grossesse

Dès la première consultation, toute femme enceinte ou désirant le devenir devrait recevoir de l'information sur les effets néfastes possibles de la consommation de cannabis sur le déroulement de la grossesse et l'avenir de l'enfant. Diverses études ont révélé que la plupart des futures mères réduisent leur consommation ou s'abstiennent de fumer du cannabis dès le début de la grossesse. Si l'intéressée est incapable de cesser d'elle-même sa consommation, elle doit être adressée à un centre qualifié ou à un personnel spécialisé en milieu obstétrical. Le futur père devrait être impliqué, car les femmes toxicomanes partagent souvent les substances avec leur conjoint. L'usage de cannabis ne peut à lui seul justifier l'interruption de la grossesse.

Consommation pendant l'allaitement

Les mères qui allaitent devraient s'abstenir de consommer du cannabis. Il est important d'expliquer à la mère les problèmes potentiels liés à l'exposition au THC par le lait maternel. L'allaitement maternel doit être encouragé, et les bienfaits de l'allaitement par rapport à l'alimentation artificielle devraient être exposés. Dans tous les cas, les nourrissons dont les mères ont reconnu avoir consommé régulièrement du cannabis devraient faire l'objet d'une surveillance particulière sur le plan de la croissance et du développement psychomoteur.

Les risques potentiels d'une exposition passive à la fumée doivent aussi être considérés, et la marijuana ne devrait pas être fumée près d'un nouveau-né. Une étude cas-témoins a suggéré un lien entre la mort subite du nourrisson et la consommation de marijuana par le père après la naissance de l'enfant[28]. Cette étude est basée sur un petit nombre d'enfants exposés à la fumée secondaire de marijuana par leur père et les résultats demandent donc à être confirmés.

Cocaïne

Caractéristiques de la substance

La cocaïne est un alcaloïde extrait de la feuille d'*Erythroxylon coca*. La cocaïne est un stimulant puissant du système nerveux central. Elle peut entraîner une dépendance psychologique, mais la dépendance physique n'a pas été clairement démontrée, même si certains auteurs décrivent la survenue de différents symptômes à l'arrêt de la consommation (dysphorie, ralentissement psychomoteur, irritabilité, hyperphagie, hypersomnie, etc.)[29].

Les principales voies d'administration du chlorhydrate de cocaïne sont le « snif » (aspiration intranasale) et l'injection intraveineuse. La base de la cocaïne (crack) peut aussi être fumée. Elle est parfois mélangée avec du tabac ou de la marijuana. La cocaïne est rapidement absorbée et sa demi-vie plasmatique varie entre 0,7 et 1,5 heure[29].

Épidémiologie

L'enquête nationale canadienne de 2004 a révélé que 1,1 % des femmes âgées de 15 ans et plus ont expérimenté la cocaïne au cours de l'année précédant l'étude[10]. Les données plus récentes colligées en 2010 avec une méthodologie semblable font état d'une consommation diminuée : 0,4 % des femmes ont affirmé en avoir consommé pendant l'année précédente[2]. Une étude a rapporté que 6,25 % des nouveau-nés testaient positifs pour la cocaïne dans trois hôpitaux de Toronto[30,31].

La plupart des femmes qui utilisent la cocaïne sont polytoxicomanes[32]. La consommation conjointe de cocaïne et d'alcool est fréquente : environ 60 % à 85 % des consommateurs de cocaïne sont également des consommateurs d'alcool. En fait, la consommation conjointe d'alcool et de cocaïne entraîne la formation d'un métabolite actif, le cocaéthylène, qui a lui-même un pouvoir fortement addictif et possède une demi-vie plus longue que la cocaïne[33]. Les concentrations de cocaïne sont plus élevées avec l'alcool et les effets psychologiques plus importants, ce qui conduit à une plus grande consommation à la fois de cocaïne et d'alcool.

Les utilisatrices de cocaïne peuvent présenter un profil socio-économique et un état psychologique défavorables (malnutrition, conditions de vie précaires, infections, etc.)[31]. En outre, la nature exacte du produit acheté dans la rue ainsi que le dosage du principe actif sont rarement connus. De plus, les produits de coupe ont parfois eux-mêmes des effets actifs. La cocaïne est souvent coupée avec de l'hydroxyzine ou du lévamisole.

Effets de la cocaïne sur la grossesse et l'enfant

Effets sur la grossesse

La cocaïne traverse aisément la barrière placentaire[34]. L'exposition à la cocaïne entraîne une vasoconstriction placentaire, une diminution du flux sanguin utérin ainsi qu'une hypercontractilité utérine. Une vasoconstriction générale est aussi observée chez la mère et le fœtus. Ainsi, les femmes cocaïnomanes présentent un risque accru d'hypertension gestationnelle, de rupture prématurée des membranes, de décollement placentaire, d'hématome rétroplacentaire, d'accouchement prématuré ainsi que de complications à la suite de l'accouchement[35]. Des perturbations hémodynamiques pouvant être à l'origine de lésions intracrâniennes sont par ailleurs observées chez le fœtus exposé à la cocaïne[36].

De nombreuses publications (notifications de cas, séries de cas, etc.) ont associé l'usage de la cocaïne à des malformations variées, comme les malformations cardiovasculaires et du tractus urogénital et les anomalies réductionnelles des membres, sans qu'un tableau malformatif typique soit dégagé[37]. Néanmoins, la détermination du lien de causalité entre l'exposition à la cocaïne et la survenue de malformations congénitales est compliquée par la présence de nombreux facteurs de confusion comme l'inadéquation des soins prénatals, l'usage d'autres substances (alcool, tabac, etc.), la présence de déficits nutritionnels ou d'autres facteurs associés aux conditions de vie de la mère. Une méta-analyse de 33 études portant sur l'utilisation maternelle de la cocaïne et sur ses effets sur les enfants n'a pas associé la cocaïne à un risque augmenté d'anomalie congénitale par rapport à des groupes de femmes polytoxicomanes non utilisatrices de cocaïne[37]. Les études sélectionnées pour cette méta-analyse comprenaient toutes de grands effectifs ainsi qu'au moins un groupe de comparaison.

Certaines études ont mis en évidence un retard de croissance intra-utérine se caractérisant par un poids, une taille et un périmètre crânien inférieurs à la normale au moment de la naissance[38]. On observe une nette amélioration lorsque la patiente a cessé de consommer au premier trimestre.

Effets néonatals

Le nouveau-né peut présenter des symptômes neurologiques (convulsions, irritabilité, trémulations, hypertonie ou hypotonie), des troubles gastro-intestinaux (vomissements et diarrhée) et cardiovasculaires (tachycardie, hypertension) dans les deux à trois jours suivant l'accouchement après une exposition prénatale prolongée[39]. Certaines caractéristiques cliniques peuvent durer plusieurs semaines ou plusieurs mois. Habituellement, elles ne nécessitent aucun traitement particulier. Les processus biochimiques et physiologiques qui provoquent ces symptômes n'ont pas encore été élucidés. Il semble que leur présence soit liée à la toxicité de la cocaïne sur le système nerveux du nouveau-né plutôt qu'au sevrage.

La cocaïne et ses métabolites sont décelables dans les urines du nouveau-né jusqu'à une semaine après la naissance. La présence de cocaïne chez le nouveau-né peut aussi être démontrée par l'analyse du méconium, des aspirations gastriques et des cheveux.

Certains auteurs ont rapporté une fréquence de mort subite du nourrisson cinq à huit fois plus élevée chez les bébés exposés *in utero* à la cocaïne que dans la population générale. Cependant, une méta-analyse n'a pas confirmé ces données[40].

Effets à long terme

Des troubles de comportement et un retard du développement moteur et intellectuel, en particulier du langage, ont été signalés[41]. Toutefois, les conclusions demeurent controversées et ces retards peuvent être évités avec une intervention précoce permettant de stimuler le développement de l'enfant. L'environnement dans lequel grandit l'enfant exposé à la cocaïne *in utero* constitue un facteur déterminant pour son développement moteur, mental et affectif.

Données sur les effets de la cocaïne pendant l'allaitement

Les données concernant le passage de la cocaïne dans le lait maternel sont restreintes. Même après la disparition des effets pharmacologiques de la cocaïne, une quantité significative de cocaïne et de son métabolite inactif, la benzoylecgonine, est retrouvée dans le lait maternel. Dans un cas rapporté, la cocaïne ou ses métabolites étaient présents dans le lait maternel jusqu'à 36 heures après la prise par voie nasale. Ils étaient aussi décelés dans les urines du bébé jusqu'à 60 heures après le dernier allaitement[42].

Des effets tels que l'irritabilité, les trémulations, les diarrhées, les vomissements, la tachycardie, la tachypnée, l'hypertension et la mydriase ont été rapportés chez un enfant de deux semaines allaité par une mère cocaïnomane[42].

Prise en charge de la patiente qui consomme de la cocaïne

Prise en charge des symptômes liés à l'arrêt de la consommation

Il n'existe pas de traitement de substitution particulier pour la cocaïne. En général, le traitement est symptomatique. Les antidépresseurs tricycliques peuvent parfois être envisagés.

On recommande par ailleurs la détoxification et la prise en charge par une équipe spécialisée.

Consommation pendant la grossesse

L'usage de cocaïne ne justifie pas à lui seul un avortement. Les conseils, orientés vers l'abstinence et les risques pour la grossesse, aident à prévenir la réutilisation. Il est

bon de valoriser le rôle maternel de la patiente en l'aidant notamment à se défaire du sentiment de culpabilité et en encourageant le développement du lien mère-enfant.

Consommation pendant l'allaitement

L'usage de cocaïne est contre-indiqué chez les mères qui allaitent. Une mère qui choisit d'allaiter après avoir fait l'usage de cocaïne doit être avertie de ses effets néfastes potentiels sur le nourrisson. Des précautions basées sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la cocaïne doivent être prises pour éviter toute exposition à la cocaïne par l'allaitement. Un délai d'environ deux jours entre la consommation de cocaïne et la reprise de l'allaitement peut être préconisé dans le cas d'une utilisation ponctuelle non répétée. Ce délai a été déterminé en se basant sur la demi-vie d'environ 12 heures du métabolite de la cocaïne mesurée dans le lait maternel d'une femme et sur la persistance de ce métabolite jusqu'à 36 heures après la dose[43]. Pour les femmes chez qui on soupçonne une consommation régulière, une surveillance étroite de l'état de santé de l'enfant allaité ainsi que du dosage de la cocaïne et de ses métabolites dans les urines et le lait maternel sont conseillés[42].

Opiacés

Caractéristiques de la substance

Les opiacés ou les narcotiques sont des produits dérivés de l'opium (extrait du pavot asiatique). La famille des opiacés se compose des alcaloïdes naturels (par ex., morphine, codéine, hydrocodone) et des dérivés de synthèse, ou opioïdes. Les opioïdes peuvent être semi-synthétiques (par ex., héroïne, oxycodone, hydromorphone, buprénorphine) ou entièrement synthétiques (par ex., méthadone, mépéridine, pentazocine, fentanyl, tramadol). Leurs effets sont similaires à ceux de l'opium même s'ils n'y sont pas chimiquement apparentés. Les opiacés sont des dépresseurs du système nerveux central qui possèdent également une activité analgésique. À faible dose, ils entraînent une euphorie avec désinhibition et, à forte dose, un effet sédatif. Les voies d'administration les plus souvent utilisées à des fins récréatives sont les voies intraveineuse, orale et nasale[44].

La dépendance physique et psychologique aux opiacés s'acquiert rapidement et engendre le tableau majeur de la polytoxicomanie. L'usage thérapeutique régulier initié avant ou pendant la grossesse entraîne parfois une dépendance physique qui peut s'accompagner de symptômes psychologiques chez les patientes ayant des antécédents de toxicomanie.

Épidémiologie

Selon l'enquête canadienne de 2004, environ 0,5 % des femmes âgées de 15 ans et plus ont consommé de l'héroïne pendant un moment donné de leur vie[10].

Si les données démographiques canadiennes sur la consommation des autres opiacés ne sont pas disponibles, l'enquête de 2010 rapporte toutefois que 1,1 % des utilisateurs d'antidouleurs opioïdes (hommes et femmes confondus) dans les 12 mois précédant l'enquête ont affirmé l'avoir fait pour leur effet euphorisant[2].

Effets des opiacés sur la grossesse et l'enfant

Les opiacés diminuent la sécrétion des gonadotrophines par une action supra-hypophysaire ou par une augmentation de la prolactine. Ainsi, l'aménorrhée est fréquente chez les femmes qui utilisent les opiacés dans un but récréatif. Dans la grande majorité des cas, la découverte de la grossesse est tardive en raison d'aménorrhées prolongées et de l'effet analgésique des opiacés ingérés. En règle générale, le suivi prénatal de ces grossesses n'est pas optimal et on assiste souvent à une augmentation de la fréquence et de la gravité des complications[45].

Effets sur la grossesse

Les opiacés traversent facilement la barrière placentaire. En raison de la courte durée d'action de l'héroïne, sa consommation s'accompagne d'une alternance de phases d'imprégnation et de sevrage durant la journée, avec des effets semblables sur le fœtus. Ces épisodes de sevrage *in utero* peuvent causer une hypercontractilité utérine avec une insuffisance placentaire et être à l'origine d'une souffrance, voire d'une mort fœtale[46].

Aucune étude clinique n'a pu clairement démontrer une augmentation du taux d'anomalies congénitales liée à l'exposition prénatale aux opiacés (voir le chapitre 40 « Douleur »)[46]. Des hypotrophies fœtales avec un poids, une taille et un périmètre crânien de naissance inférieurs à la normale ont été décrites[46]. Les autres complications sont essentiellement des accouchements prématurés et des retards de croissance intra-utérine.

Effets néonatals

Le syndrome de sevrage est fréquent en période périnatale (50 à 80 %)[47]. Il se caractérise par :

- des **signes neurologiques** : agitation, hyperexcitabilité, cris aigus, troubles du sommeil, trémulations, hypertonie et convulsions ;
- des **signes digestifs :** succion inefficace, régurgitations, vomissements, diarrhées ;
- **autres** : tachypnée, bâillements, éternuements, crises de hoquets, accès de sueurs profuses, accès de rougeur cutanée, fièvre alternant avec hypothermie.

Chez la majorité des enfants exposés à des opiacés à courte durée d'action, les signes apparaissent dans les 72 heures suivant l'accouchement. Ils peuvent cependant survenir plus tardivement, soit jusqu'à deux semaines après la naissance, lors d'un usage maternel de méthadone. Ils peuvent persister pendant quelques semaines, voire quelques mois pour certains de ces signes. Il est important de

distinguer les signes d'un sevrage néonatal aux opiacés d'une irritabilité du système nerveux résultant d'une infection ou de troubles métaboliques. Plusieurs échelles permettent de coder objectivement l'apparition, la progression et la diminution des signes de sevrage. L'échelle de Finnegan, développée spécifiquement pour le syndrome de sevrage aux opiacés et validée chez les enfants nés à terme, est la plus souvent utilisée[47]. Le syndrome de sevrage néonatal aux opiacés doit être pris en charge par une équipe expérimentée. Le traitement est axé sur des mesures non pharmacologiques et un recours aux traitements pharmacologiques (généralement de la morphine) est prévu en cas de symptômes importants[47].

On rapporte par ailleurs que le risque de mort subite du nourrisson est plus élevé chez les enfants exposés aux opiacés pendant la grossesse que chez les enfants non exposés[48].

Effets à long terme

Les séquelles à long terme sont difficiles à évaluer. Plusieurs études ont mentionné l'absence de déficits de la fonction cognitive. D'autres études ont signalé des troubles du comportement tels que l'agressivité, l'hyperactivité, ainsi que la désinhibition[49].

Effets des opiacés pendant l'allaitement

Les opiacés passent dans le lait maternel. La quantité transférée dépend de la nature du produit. En général, une faible quantité d'opiacés passe dans le lait maternel après une utilisation thérapeutique. La quantité ingérée par le nouveau-né n'est pas suffisante pour traiter le syndrome de sevrage[50]. Le chapitre 40 « Douleur » fait la synthèse des données sur le passage des opiacés utilisés à des fins thérapeutiques dans le lait maternel.

Les consommatrices d'opiacés à des fins récréatives utilisent souvent une dose supérieure et concentrée par rapport à la dose thérapeutique. Les conséquences pour l'enfant allaité peuvent être considérables : l'ingestion d'une forte dose d'opiacé peut être fatale pour le nourrisson. L'allaitement est contre-indiqué chez les patientes qui consomment des opiacés à des fins récréatives.

Prise en charge de la patiente qui consomme des opiacés

Consommation pendant la grossesse

Le suivi de grossesse doit être effectué par plusieurs spécialistes, de préférence organisés en réseau afin d'assurer un soutien social, médical et psychologique. S'il est présent, le père doit être activement impliqué dans la prise en charge.

En dehors d'une stricte supervision médicale, l'arrêt brusque des opiacés est fortement déconseillé pendant la grossesse en raison du risque de sevrage *in utero* particulièrement délétère qu'il peut engendrer.

Les recommandations en cas de consommation de substances opiacées illicites avant ou pendant la grossesse consistent à instaurer ou à poursuivre un traitement de substitution par la méthadone ou la buprénorphine[51]. Contrairement à l'arrêt complet de la consommation, les méthodes de substitution permettent d'optimiser le suivi de grossesse et réduisent le risque de reprise d'autres opiacés par les femmes enceintes. De plus, les traitements de substitution permettent de maintenir des taux sanguins d'opiacés relativement stables et constants, évitant ainsi les épisodes d'alternance entre la consommation et le sevrage.

Si un arrêt des opiacés est envisagé en dépit des informations transmises à la patiente sur les bienfaits des thérapies de substitution, la détoxification peut être étalée sur une à plusieurs semaines. Le deuxième trimestre de la grossesse est la période idéale, car le risque d'avortement spontané et d'accouchement prématuré est moins important pendant cette période[51]. Les divers changements physiologiques qui s'opèrent chez la femme enceinte au premier trimestre rendent le sevrage difficile. Au dernier trimestre, une souffrance fœtale liée aux symptômes de sevrage peut provoquer un accouchement prématuré et augmenter les risques de mortinaissance et de mortalité néonatale[51]. Il est important de maintenir une bonne relation avec la patiente et de mobiliser toutes les ressources possibles autour de la femme enceinte pour assurer son abstinence pendant le reste de la grossesse.

TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION

La méthadone et la combinaison buprénorphine/naloxone sont commercialisées au Canada en tant que traitements de substitution aux opiacés ; la buprénorphine seule, non commercialisée au Canada, est accessible par l'intermédiaire du Programme d'accès spécial de Santé Canada. Ces médicaments constituent un complément efficace aux séances de conseil et aux autres thérapies comportementales et permettent la stabilisation de l'état clinique durant la grossesse et la période périnatale.

Une courte période d'hospitalisation initiale est souvent nécessaire pour établir un bilan prénatal et une bonne surveillance médicale. En raison des changements liés à la pharmacocinétique des médicaments, il est recommandé de maintenir des doses élevées de traitement de substitution pendant la grossesse, voire d'augmenter la posologie en fin de grossesse. Une diminution de la posologie à la fin de la grossesse risque en effet d'entraîner une augmentation ou une reprise de la consommation d'autres produits plus dangereux.

Données d'innocuité durant la grossesse

La méthadone est utilisée aux États-Unis depuis les années 1970. La buprénorphine est utilisée depuis 1996 en France et depuis 2007 au Canada. Les données d'innocuité de la méthadone et de la buprénorphine sont présentées dans le chapitre 40 « Douleur ». Les données sur l'utilisation de la naloxone pendant la grossesse sont trop restreintes pour en déterminer l'innocuité. Cependant, sa faible

biodisponibilité orale ainsi que son effet de premier passage hépatique important suggèrent une faible exposition fœtale. Les études effectuées chez les animaux avec la naloxone peuvent également être rassurantes pour une patiente exposée avant de se savoir enceinte. Néanmoins, le recours à la buprénorphine seule est préférable durant la grossesse.

Certains auteurs ont observé un poids, une taille et un périmètre crânien de naissance inférieurs chez les enfants dont les mères étaient traitées avec la méthadone par rapport à ceux dont les mères recevaient de la buprénorphine[52]. D'autres études n'ont pas pu confirmer cette association ou l'attribuent plutôt aux autres facteurs de risques environnementaux associés à la toxicomanie[53]. Même s'ils induisent un sevrage néonatal d'apparition parfois retardée (surtout avec la méthadone, qui a une demi-vie plus longue), les traitements de substitution permettent un meilleur suivi de la grossesse[54].

Données sur les effets des traitements de substitution durant l'allaitement

La méthadone et la buprénorphine passent en petites quantités dans le lait maternel[55,56]. Les données et les recommandations pour le suivi des enfants exposés à la méthadone ou à la buprénorphine par le lait maternel sont présentées au chapitre 40 « Douleur ». Aucune donnée sur le passage de la naloxone dans le lait maternel n'est disponible ; néanmoins, la naloxone possède une faible biodisponibilité orale et ses concentrations plasmatiques sont indécelables deux heures après la prise d'une dose orale[56]. Ainsi, l'exposition n'est probablement pas significative pour le nourrisson.

Les avantages immunologiques de l'allaitement et l'attachement qu'il favorise entre la mère et l'enfant sont particulièrement précieux pour une mère toxicomane. L'usage concomitant d'autres substances illicites ou la présence d'infections comme le VIH constituent néanmoins des contre-indications à l'allaitement maternel.

Amphétamines

Caractéristiques des amphétamines

L'amphétamine, la dextroamphétamine et la méthamphétamine (*speed, crystal meth, ice*) font partie de la classe des amphétamines. Les amphétamines sont des psychostimulants sympathomimétiques de synthèse formés à partir de la molécule de phényléthylamine. Les amphétamines induisent des effets psychiques tels que l'insomnie, l'euphorie, l'anorexie, l'irritabilité, l'agressivité, l'hallucination, puis la lassitude et la dépression secondaire, ainsi que des effets somatiques comme les tremblements, la tachycardie et l'hypertension. Les consommateurs réguliers éprouvent des symptômes de sevrage communs au sevrage d'autres stimulants du système nerveux central, comme la dépression, l'épuisement, le sommeil prolongé et la faim.

Plusieurs voies d'administration ont été décrites, notamment la voie orale, nasale, intraveineuse et rectale. Les amphétamines sont bien absorbées par la voie orale. Elles traversent aisément la barrière placentaire et s'accumulent dans l'organisme du fœtus[57].

Épidémiologie

Comme pour tout autre produit dont l'usage est illicite, il est difficile d'établir la prévalence d'utilisation des amphétamines ainsi que les facteurs de risque associés à leur consommation, en particulier pendant la grossesse. L'enquête nationale canadienne de 2004 a révélé que 0,6 % des femmes interrogées ont expérimenté le *speed* au cours de l'année précédant l'étude[10].

Effets des amphétamines sur la grossesse et l'enfant

Effets sur la grossesse

Outre leurs propriétés vasoconstrictrices pouvant engendrer des perturbations de la perfusion placentaire et de l'hypertension chez la mère, les amphétamines sont des anorexigènes ayant éventuellement pour conséquence la dénutrition maternelle. Une augmentation du risque de retard de croissance intra-utérine, de prématurité et de morbidité périnatale a par ailleurs été observée[58]. Ces observations peuvent être le reflet de plusieurs facteurs comme l'usage d'autres drogues, le style de vie et l'état de santé précaire de la mère[59].

Les amphétamines ne semblent pas être à l'origine de malformations congénitales spécifiques[59]. Les études animales ont observé que l'exposition prénatale à la dextroamphétamine à forte dose peut provoquer des malformations telles que l'exencéphalie, des fentes palatines, des anomalies oculaires ainsi que des malformations cardiaques. Chez la femme enceinte, quelques cas d'anomalies cardiaques, d'exencéphalie bifide, de microcéphalie, d'hydrocéphalie, d'atrésie intestinale et d'épidermolyse bulleuse ont été notifiés[59]. Cependant, une nette tendance d'anomalies congénitales n'a pas été dégagée (voir le chapitre 47 « Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité » pour les données d'innocuité détaillées).

Effets néonatals

Des signes de sevrage (pleurs aigus, irritabilité, trémulations et éternuements) ont été observés chez des nouveau-nés dont les mères avaient consommé des amphétamines durant toute la grossesse[59]. Ce sevrage est caractérisé par des troubles du sommeil, des succions inefficaces, des trémulations ainsi qu'une hypertonie. Une prise en charge adaptée dans des structures sanitaires adéquates est suggérée.

Effets à long terme

L'exposition aux amphétamines a été associée chez les nouveau-nés exposés à une réduction de la réponse d'éveil, une élévation du niveau de stress et une faible qualité de mouvement[59]. Une étude a par ailleurs suggéré que l'exposition aux amphétamines pendant la grossesse pouvait être associée à une réduction du volume du noyau externe lenticulaire, du pallidum et de l'hippocampe[60]. Ces changements correspondaient à une faible exécution d'attention, d'intégration perceptivo-motrice, de mémoire auditive et de mémoire spatiale. Un autre suivi des enfants exposés aux amphétamines *in utero* a démontré une performance intellectuelle normale à 14 ans ; cependant, les enfants montraient plus d'agressivité, d'inattention et de problèmes de comportement[61]. Le suivi des enfants dont les mères ont consommé des amphétamines est complexe à cause de l'usage simultané de plusieurs substances psychoactives et des conditions de vie socio-économiques souvent précaires.

Données d'innocuité pendant l'allaitement

Les données concernant la pharmacocinétique des amphétamines et de leurs dérivés dans le lait maternel n'ont pas encore été bien élucidées. La durée d'action est de quatre à six heures, mais, à fortes doses, elle peut se prolonger jusqu'à 48 heures. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ huit heures[59].

Les amphétamines sont excrétées dans le lait maternel. Les données d'innocuité des amphétamines utilisées à des fins thérapeutiques sont présentées dans le chapitre 47 « Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité ».

Des chercheurs ont mesuré le passage de la méthamphétamine et de ses métabolites dans le lait de deux femmes après une dose non quantifiée prise par voie intraveineuse. En se basant sur des résultats de dosages sériés, les auteurs suggèrent qu'un délai de 48 heures devrait être observé entre la consommation et la reprise de l'allaitement afin d'éviter toute exposition pour l'enfant allaité[62]. Ces suggestions restent évidemment difficiles à généraliser étant donné la nature variée des produits pouvant être consommés, la présence de produits de coupe, ainsi que les variations dans les doses consommées.

En se basant sur les propriétés pharmacologiques des amphétamines, et en fonction de la quantité consommée par la mère, il est possible que la quantité excrétée dans le lait puisse causer de l'agitation, de l'irritabilité, une diminution de la prise de poids et des perturbations du sommeil pour le nourrisson.

Prise en charge de la patiente qui consomme

Prise en charge des symptômes liés à l'arrêt

Il n'existe pas de traitement de substitution particulier pour les amphétamines et leurs dérivés. Le traitement du sevrage est plutôt symptomatique.

CONSOMMATION PENDANT LA GROSSESSE

La détoxification et une prise en charge précoce par une équipe expérimentée et multidisciplinaire améliorent le pronostic. Il est bon de valoriser le rôle maternel de la patiente en l'aidant notamment à se défaire du sentiment de culpabilité et en encourageant le développement des liens mère-enfant. L'usage d'amphétamines ne justifie pas à lui seul l'interruption de la grossesse.

CONSOMMATION PENDANT L'ALLAITEMENT

La consommation récréative des amphétamines est contre-indiquée pendant l'allaitement. Cependant, après une dose exceptionnelle d'amphétamines, la mère devrait cesser d'allaiter pendant une période de 48 heures si l'on se base sur la demi-vie des amphétamines[62].

La prise d'amphétamine sur une base régulière pose des risques potentiels pour l'enfant allaité et les risques dépassent les bénéfices dans la plupart des cas.

Ecstasy

L'appellation ecstasy désigne une variété de produits contenant le méthylène de dioxyméthamphétamine (MDMA). L'ecstasy est une drogue de synthèse chimiquement apparentée à l'amphétamine et à la mescaline qui occupe une position intermédiaire entre les hallucinogènes et les stimulants. Le consommateur recherche, à faible dose, l'effet stimulant et euphorisant et, à forte dose, l'effet hallucinogène. À des doses toxiques, l'ecstasy peut entraîner une hyperthermie, une déshydratation, une rhabdomyolyse, des atteintes hépatiques et des convulsions.

En 2004, l'enquête nationale canadienne a révélé que près de 0,7 % des femmes interrogées avaient expérimenté l'ecstasy au cours de l'année précédant l'étude[10]. L'utilisation de l'ecstasy est populaire auprès des jeunes adultes qui fréquentent les discothèques et les *raves*.

De façon générale, il semble que les consommateurs aient recours à l'ecstasy seulement après avoir essayé d'autres produits, et plus particulièrement l'alcool, le tabac et le cannabis. Aucune dépendance physique n'a été signalée. Il peut cependant y avoir une dépendance psychologique, c'est-à-dire un sentiment de satisfaction à l'idée de répéter l'administration ou un désir de le faire pour éprouver le même plaisir[63].

Les données disponibles concernant l'usage de l'ecstasy au cours de la grossesse et de l'allaitement sont restreintes, mais elles sont semblables à celles décrites avec les amphétamines. Une étude réalisée auprès de 127 femmes ayant pris de l'ecstasy au premier trimestre a rapporté une augmentation du risque de pied bot et de malformation cardiaque[64]. Les auteurs ont admis que le devis de l'étude ne permettait pas d'établir un lien de cause à effet. Dans une autre cohorte, un bébé sur les 36 nés de mères ayant consommé de l'ecstasy pendant la grossesse est né avec une malformation cardiaque[65]. Une étude cas-témoins a observé

une association entre la consommation de drogues d'abus ayant des propriétés vasoconstrictrices, dont l'ecstasy, pendant le premier trimestre et la survenue de gastroschisis[66]. Cette association est cependant basée sur un nombre limité de cas exposés à l'ecstasy.

Ainsi, les femmes qui ont consommé de l'ecstasy au premier trimestre de la grossesse pourraient bénéficier d'une échocardiographie fœtale pour investiguer la possibilité de malformation cardiaque. L'usage d'ecstasy est contre-indiqué pendant l'allaitement. Après une dose exceptionnelle d'ecstasy toutefois, la mère devrait attendre 24 à 48 heures avant d'allaiter son bébé. L'ecstasy présente en effet beaucoup de similitudes avec les amphétamines et sa demi-vie plasmatique est d'environ 8 à 9 heures[67].

Autres hallucinogènes

Cette catégorie regroupe les substances hallucinogènes naturelles (psilocybine, mescaline ou peyotl, datura) et synthétiques (LSD ou diéthylamide de l'acide lysergique, DOM ou diméthoxy-méthylamphétamine, DMT ou diméthyltryptamine, PCP ou phencyclidine, kétamine, GHB ou gamma-hydroxybutyrate) qui engendrent des illusions et des hallucinations visuelles, auditives et tactiles avec une distorsion de la réalité.

Ces hallucinogènes sont souvent d'utilisation marginale et transitoire chez les toxicomanes. Il est difficile de connaître la prévalence de cette toxicomanie dans la mesure où ces substances sont aussi vendues sous d'autres dénominations ou utilisées comme additif dans des cocktails de drogues. En outre, la fiabilité de l'autodéclaration de l'utilisateur demeure discutable.

L'enquête nationale canadienne de 2004 a estimé à 0,3 % la proportion des femmes interrogées qui avaient expérimenté ce genre de substance hallucinogène au cours de l'année précédant l'étude[10]. Ces substances peuvent, par conséquent, être consommées par certaines femmes enceintes.

En général, ces substances sont très liposolubles. Elles traversent facilement la barrière placentaire et peuvent s'accumuler chez le fœtus. Elles peuvent aussi passer dans le lait maternel. Toutefois, le contexte d'utilisation de ces substances (impuretés, polytoxicomanie, problèmes médico-socio-économiques) rend complexe l'exploration de leurs effets à long terme sur l'enfant.

Il n'existe pas de traitement de substitution particulier pour ces substances. Toute prise en charge devrait avoir pour but l'arrêt de la consommation. Outre une échographie détaillée pour identifier la présence d'anomalies structurelles, la détoxification et la prise en charge par une équipe multidisciplinaire sont recommandées.

Les conséquences de la consommation de ces substances par la femme qui allaite n'ont pas encore été explorées ; leur consommation reste donc contre-indiquée.

Psilocybine

La psilocybine et la psilocine (champignon magique) sont des composants actifs de plusieurs espèces de champignons dont le plus recherché est le psilocybe. Par ailleurs, la psilocybine de synthèse est une poudre blanche cristalline vendue en comprimé, en capsule ou en solution liquide. Ces substances sont habituellement prises par voie orale, rarement par voie nasale ou par injection. L'utilisation à des fins récréatives provoque une ivresse de plusieurs heures accompagnée d'hallucinations visuelles, auditives et tactiles, de troubles de la vision colorée, d'une distorsion du temps et de l'espace, d'euphorie, d'hyperesthésie ainsi que de modifications de l'humeur, des pensées et des sentiments. En général, elles n'entraînent pas de dépendance ni de tolérance.

Une étude expérimentale animale n'a pas révélé d'effet tératogène lié à la psilocybine[68]. Aucune étude clinique humaine portant sur la reproduction ou l'allaitement n'a été retracée. La psilocybine est contre-indiquée pendant l'allaitement. Cependant, en tenant compte du temps de demi-vie, les mères allaitantes devraient attendre au moins 20 heures après une consommation exceptionnelle de psilocybine avant d'allaiter pour éviter tout effet néfaste chez le nourrisson[69].

Mescaline

La mescaline est un hallucinogène dérivé des boutons séchés d'un cactus appelé peyotl ou produit synthétiquement. Elle est habituellement prise par voie orale sous forme de poudre, de comprimé, de capsule ou de liquide. Elle est souvent mélangée avec d'autres substances hallucinogènes. Aujourd'hui, la mescaline a presque disparu du marché : ce qui est vendu comme tel est soit du LSD, soit de la phencyclidine, mélangés ou non à de la strychnine. L'usage rituel du peyotl en Amérique latine remonterait à plus de 3 000 ans. La mescaline provoque un état d'excitation majeure qui s'accompagne d'un sentiment d'euphorie ainsi que d'une tachycardie et d'une hypertension marquées. L'usager se retrouve ensuite dans un état de sédation et est sujet à des hallucinations visuelles, auditives, olfactives et tactiles. L'utilisation prolongée de la mescaline peut entraîner une tolérance, mais celle-ci disparaît en quelques jours après l'arrêt. Elle ne semble pas entraîner de dépendance physique.

Une étude expérimentale réalisée chez le hamster a rapporté une fréquence élevée de résorption fœtale en fonction de la dose utilisée pendant la gestation[70]. Aucune augmentation du taux de malformations congénitales n'a cependant été signalée. Une autre étude expérimentale animale a observé une augmentation de la fréquence d'anomalies du système nerveux central dans la progéniture[71]. Ces deux études ont associé l'exposition à la mescaline à un risque accru d'avortement spontané et de mortinaissance. Toutefois, aucune étude épidémiologique humaine portant sur les effets de la mescaline au cours de la reproduction ou de l'allaitement n'a été retracée dans la documentation scientifique[72].

Acide lysergique diéthylamide (LSD)

Le LSD (acide) est un dérivé synthétique d'un alcaloïde extrait d'un parasite de l'ergot de seigle, un champignon nommé *Claviceps purpurea*. Il se présente sous forme de cristaux blancs ou de liquide incolore et inodore qui est ingéré à l'aide d'un papier buvard. Le LSD est rarement fumé ou injecté. Ses effets psychologiques sont dominés par une activité hallucinatoire puissante, tant au niveau visuel qu'auditif ou tactile. Il provoque des modifications sensorielles intenses (dépersonnalisation, déréalisation, distorsion du temps et de l'espace, euphorie, hyperesthésie) et des modifications de l'humeur, des pensées et sentiments. Un état confusionnel où se mêlent angoisse, panique, paranoïa, phobies et bouffées délirantes peut parfois être observé. Si aucun syndrome de sevrage physique n'a été décrit après l'arrêt de l'intoxication, on rapporte en revanche une vive dépendance psychique.

Les données expérimentales animales ont indiqué une augmentation de la fréquence de résorption fœtale après l'exposition à des doses élevées de LSD pendant la gestation, ainsi qu'une induction de malformations du système nerveux central et des yeux[73]. Les études réalisées dans les années 1960, 1970 et 1980 avaient suggéré un lien avec l'apparition de malformations congénitales et d'altérations chromosomiques chez le nouveau-né. Cependant, aucune association de cause à effet entre le LSD et un risque accru de malformation congénitale n'a été démontrée à ce jour dans les études épidémiologiques[74]. En revanche, certaines études ont associé la consommation du LSD pendant la grossesse à une augmentation de la fréquence des avortements spontanés[75].

Aucune investigation clinique ne s'est penchée sur le passage du LSD dans le lait maternel. Son poids moléculaire (approximativement 323) laisse cependant supposer un passage possible dans le lait maternel. Puisque les effets psychomimétiques du LSD se produisent à des doses extrêmement faibles, son utilisation est contre-indiquée pendant l'allaitement[76]. Dans le cas d'une consommation exceptionnelle non répétée de cette substance, en tenant compte du temps d'élimination du LSD[77], la patiente devrait cesser l'allaitement pendant 25 heures pour éviter d'exposer son enfant.

Phencyclidine (PCP)

Le PCP (poussière d'ange, pilule de la paix) a été développé à l'origine comme un anesthésique dissociatif permettant de déconnecter les patients de la réalité sans perte de conscience ou perception de la douleur. Son utilisation a ensuite été détournée pour un usage récréatif en raison de ses propriétés hallucinogènes. Le PCP est disponible sur le marché noir sous forme de poudres de couleurs variées, de cristaux, de liquides, de comprimés, de capsules ou de pâtes. Il peut aussi être vendu sous une autre dénomination ou utilisé comme additif dans des cocktails de drogues. Il peut être fumé, avalé, injecté ou inhalé. Le PCP n'entraîne pas de dépendance physique, mais les utilisateurs chroniques peuvent développer une dépendance psychologique.

En raison de sa forte liposolubilité et de sa longue demi-vie d'élimination (51 heures), le PCP traverse très facilement le placenta et s'accumule au niveau fœtal. Une étude clinique a rapporté la présence de PCP dans le liquide amniotique 53 jours après la prise par la mère[78].

Des signes de détresse fœtale (présence de méconium dans le liquide amniotique, détresse respiratoire), de sevrage (trémulations, irritabilité, hypertonie, vomissements et diarrhée) ainsi que des comportements anormaux (réflexes perturbés, léthargie, pleurs inconsolables) ont été décrits chez le nouveau-né après l'usage régulier de PCP par la mère au cours de la grossesse[79].

Les données sur la tératogénicité du PCP sont actuellement contradictoires. Certaines études réalisées chez les animaux ont montré des effets tératogènes (fente palatine et malformations du squelette). Chez l'humain, quelques cas isolés de malformations congénitales (dysmorphie faciale, microcéphalie, multiples malformations crâniennes) ont été retrouvés dans la littérature médicale[80]. Cependant, deux études cliniques n'ont pas révélé d'augmentation des taux de malformations congénitales après une exposition prénatale au PCP[81,82].

D'autres études expérimentales ont signalé des troubles dans le développement du système nerveux central fœtal. Ces résultats suggèrent que l'exposition au PCP pendant la grossesse pourrait être responsable de troubles liés au dysfonctionnement du cerveau chez l'enfant à naître. En effet, des problèmes de comportement ont été observés à l'âge préscolaire après une exposition prénatale au PCP[81]. D'autres données suggèrent que les enfants exposés *in utero* au PCP ont un comportement similaire à celui des enfants non exposés à l'âge d'un an[83].

Dans une étude, un taux significatif de PCP a été détecté dans le lait maternel 40 jours après une prise maternelle[79]. Avec ses propriétés hallucinogènes puissantes et sa tendance à s'accumuler dans le tissu lipidique, le PCP constitue un véritable danger pour le nourrisson allaité.

Kétamine

La kétamine est un anesthésique dissociatif synthétique qui est utilisé en médecine vétérinaire et humaine. L'usage détourné à des fins récréatives peut causer une sensation extracorporelle agréable ou parfois terrifiante. Des hallucinations, des perceptions extrasensorielles, des effets désinhibiteurs, anxiolytiques et aphrodisiaques, des troubles cognitifs et mnésiques, des troubles de l'humeur et du comportement, ainsi que des délires hallucinatoires ou des cauchemars sont observés. La kétamine se présente sous forme liquide ou sous forme de poudre cristalline. Elle est généralement inhalée, mais elle peut aussi être injectée ou prise par voie orale. Son utilisation chronique et prolongée entraîne une tolérance et une dépendance psychologique.

Plusieurs études ont démontré le passage placentaire de la kétamine[84]. Les données expérimentales animales n'ont cependant pas révélé d'effet tératogène. Une publication décrit le cas d'une femme qui a consommé de la kétamine

jusqu'à huit semaines de grossesse et dans les deux à trois mois au moins avant l'accouchement[85]. Le bébé est né sans anomalie physique, mais il a été hospitalisé pour hypotonie. Aussi, des perturbations neurocomportementales (faible succion, sursauts, réflexe de Moro accentué, hypertonie, parfois apnée) ont été observées chez les nouveau-nés de mères traitées avec des doses élevées de kétamine durant l'accouchement[86].

Il n'existe aucune donnée sur son utilisation par la femme qui allaite. L'usage de kétamine à des fins récréatives est contre-indiquée pendant l'allaitement. Après une dose exceptionnelle toutefois, la mère devrait cesser d'allaiter pendant une période d'au moins 11 heures basée sur la demi-vie d'élimination de la kétamine[76].

Acide gamma-hydroxybutyrique (GHB)

Le GHB est un composé naturel du cerveau des mammifères qui a un effet dépresseur sur le système nerveux central. La substance est produite en partie par le métabolisme de l'acide gamma-amino-butyrique (GABA), le neurotransmetteur responsable des mécanismes d'inhibition et d'excitation.

Le GHB synthétique a notamment été utilisé pour traiter l'insomnie, la narcolepsie, l'anxiété et l'anesthésie hypnotique. L'usage détourné du GHB à des fins récréatives ou criminelles est dû à ses propriétés hallucinogènes, sédatives, désinhibitrices et amnésiantes. Les effets les plus fréquemment rapportés à des doses modérées sont la quiétude, la sensualité, une légère euphorie et une communication facile. Le GHB se présente sous forme de poudre ou de liquide pratiquement inodore et insipide. Il est généralement consommé par voie orale, rarement par injection intraveineuse. Le GHB peut engendrer une dépendance physique et psychologique chez les consommateurs réguliers.

Le GHB traverse facilement la barrière placentaire, mais les études animales n'ont pas révélé d'effet tératogène[87]. Il n'existe cependant aucune donnée humaine sur ses effets pendant la grossesse et l'allaitement. Un cas d'une femme ayant utilisé du GHB tout au long de sa grossesse a été rapporté. Elle a développé une dépression respiratoire mineure et accouché d'un bébé en santé avec un bon score d'Apgar[88].

Son poids moléculaire (104) et sa faible liaison aux protéines plasmatiques (< 1 %) laissent supposer un passage probable dans le lait maternel[87]. Toutefois, le GHB se métabolise rapidement et possède une courte demi-vie d'élimination. Le GHB est contre-indiqué pendant l'allaitement. Après une dose exceptionnelle toutefois, la mère ne devrait pas allaiter pendant une période d'au moins 5 heures basée sur la demi-vie d'élimination du GHB.

Solvants organiques

Caractéristiques des solvants organiques

Les solvants volatils se retrouvent dans divers produits, notamment l'essence, le kérosène, les produits cosmétiques, les colles, les dissolvants, les liquides correcteurs, les décapants, l'essence de briquet ou les propulseurs fluorés d'aérosols, ainsi que dans les préparations de nitrites d'alkyle (*poppers*) utilisées comme aphrodisiaques. Les solvants volatils constituent une classe hétérogène de produits avec des caractéristiques pharmacocinétiques et toxicologiques variées.

La consommation abusive de solvants organiques est souvent due à leur capacité à induire une euphorie agréable et immédiate[89]. À faibles doses, l'inhalation de ces produits entraîne une stimulation du système nerveux central qui s'accompagne d'un sentiment d'euphorie, d'hallucinations, de mégalomanie et de désinhibition. À fortes doses toutefois, ces produits peuvent engendrer une dépression neurologique et respiratoire.

Épidémiologie

L'abus des solvants organiques est répandu chez les individus qui sont isolés géographiquement ou socialement et qui, de par leur âge, leur isolement ou leur marginalité, n'ont pas accès à d'autres drogues psychoactives. Certaines femmes en âge de procréer les utilisent régulièrement et les consomment souvent en association avec l'alcool.

Selon l'enquête nationale de 2004, environ 0,7 % des femmes âgées de 15 ans et plus ont expérimenté l'usage récréatif des solvants organiques[10].

Effets des solvants organiques sur la grossesse et l'enfant

Les données disponibles dans la littérature médicale sur les effets des solvants organiques sur la reproduction sont limitées. Le toluène, l'un des principes actifs absorbés par les consommateurs de solvants organiques à des fins récréatives, traverse facilement la barrière placentaire[90]. L'exposition professionnelle aux solvants organiques, et plus spécifiquement au toluène, a été associée à une augmentation du risque d'avortement spontané[91]. Cette association n'a pas encore été confirmée chez les femmes enceintes toxicomanes. Contrairement à l'exposition professionnelle, faible et continue, l'usage récréatif représente la prise de doses plus importantes. Une augmentation du taux d'accouchements prématurés a été rapportée chez les mères toxicomanes qui consomment des solvants volatils[92].

Plusieurs cas de malformations congénitales semblables à celles du syndrome d'alcoolisation fœtale ont été rapportés après une exposition prénatale au toluène, notamment des microcéphalies, des dysfonctionnements du système nerveux central, des retards de croissance et des anomalies crâniofaciales[93].

Les effets néonatals liés à l'abus maternel des solvants organiques sont peu documentés. Des retards de développement et des microcéphalies ont été observés chez les enfants exposés au toluène, notamment des déficits touchant la cognition, le langage et la motricité[94].

Données sur les effets des solvants organiques durant l'allaitement

La documentation sur le sujet est limitée. Les solvants organiques ont tendance à être liposolubles, ce qui peut favoriser leur excrétion dans le lait maternel. La quantité de solvant transférée dans le lait maternel ainsi que les effets chez le nourrisson demeurent inconnus. L'allaitement est contre-indiqué pour les mères qui consomment des solvants volatils.

Prise en charge de la patiente qui consomme des solvants volatils

Puisque les solvants volatils sont facilement accessibles et que les effets apparaissent et disparaissent rapidement, les signes d'abus de substances volatiles sont souvent plus subtils que ceux de la consommation d'autres drogues[95]. Les consommatrices chroniques peuvent cependant présenter des signes physiques tels qu'une haleine particulière, une odeur sur la peau ou les vêtements ou des taches de peinture ou de poudre scintillante[96]. Elles peuvent aussi présenter une sécheresse périorale ou des engelures dans la bouche ou le nez. Des manifestations d'atteinte neuropsychologique (confusion, instabilité émotive ou irritabilité) et de toxicité pulmonaire (respiration sifflante, emphysème et dyspnée) peuvent constituer d'autres signes évocateurs[97]. À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement efficace contre l'intoxication aiguë aux substances volatiles et contre le sevrage[98]. Seuls des soins de soutien peuvent être prodigués. La prise en charge des mères toxicomanes peut inclure la prescription d'antiarythmiques ou de bêtabloquants pour stabiliser le myocarde et éviter une surstimulation par les catécholamines[94,99].

En conclusion

La consommation récréative de substances psychoactives pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas un problème négligeable au sein de la population canadienne. La grossesse peut cependant permettre aux femmes toxicodépendantes de sortir de l'exclusion et de la marginalité et de bénéficier d'une prise en charge adaptée. Celle-ci ne peut se concevoir qu'au sein d'une équipe multidisciplinaire aux compétences spécifiques (obstétricale, néonatale, pédiatrique, toxicologique, pharmacothérapeutique, psychologique). La grossesse d'une patiente toxicomane devrait être considérée à risque et un suivi régulier toutes les deux ou trois semaines devrait être organisé jusqu'à l'accouchement. L'approche du personnel de santé devrait se fonder sur un modèle de réduction des dommages et sur des soins de soutien non

moralisateurs ou culpabilisants. Il faut par ailleurs envisager la présence d'autres dépendances ou d'un trouble psychiatrique ou physique et traiter les pathologies concomitantes. Une prise en charge rapide, rendue possible par une détection précoce grâce à un dépistage généralisé, et des périodes prolongées de traitement peuvent améliorer l'état de santé de la mère et celui de l'enfant à naître.

Références

1. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. *Results from the 2010 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings*, NSDUH Series H-41, HHS Publication No. (SMA) 11-4658. Rockville, 2011. http://oas.samhsa.gov/NSDUH/2k10NSDUH/2k10Results.htm#2.6 [consulté le 17 mai 2012]
2. Santé Canada. *Canadian Alcohol and Drug Use Monitoring Survey, 2010.* www.hc-sc.gc.ca/hc-ps/drugs-drogues/stat/_2010/summary-sommaire-eng.php [consulté le 17 mai 2012]
3. Rosenfeld JA, Everett KD. « Factors related to planned and unplanned pregnancies ». *J Fam Pract* 1996 ; 43 : 161-6.
4. Goel N, Beasley D, Rajkumar V, Banerjee S. « Perinatal outcome of illicit substance use in pregnancy-comparative and contemporary socio-clinical profile in the UK ». *Eur J Pediatr* 2011 ; 170 : 199-205.
5. Grotenhermen F. « Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids ». *Clin Pharmacokinet* 2003 ; 42 : 327-60.
6. Weleh S, Martin B. « The pharmacology of marijuana ». In : Graham A, Schultz T, Mayo-Smith M, Ries R, Wilford B. *Principles of Addiction Medicine.* Chevy Chase : American Society of Addiction Medicine ; 2003.
7. Kalant H. « Adverse effects of cannabis on health : an update of the literature since 1996 ». *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004 ; 28 : 849-63.
8. El Marroun H, Tiemeier H, Jaddoe VW, et al. « Agreement between maternal cannabis use during pregnancy according to self-report and urinalysis in a population-based cohort: the Generation R Study ». *Eur Addict Res* 2011 ; 17 : 37-43.
9. Ostrea EM, Jr., Brady M, Gause S, Raymundo AL, Stevens M. « Drug screening of newborns by meconium analysis: a large-scale, prospective, epidemiologic study ». *Pediatrics* 1992 ; 89 : 107-13.
10. Adlaf E, Begin P, Sawka E (éd). *Enquête sur les toxicomanies au Canada (ETC) : Une enquête nationale sur la consommation d'alcool et d'autres drogues par les Canadiens : La prévalence de l'usage et les méfaits.* Rapport détaillé, Ottawa : Centre canadien de lutte contre l'alcoolisme et les toxicomanies ; 2005.
11. van Gelder MM, Reefhuis J, Caton AR, Werler MM, Druschel CM, Roeleveld N. « Characteristics of pregnant illicit drug users and associations between cannabis use and perinatal outcome in a population-based study ». *Drug Alcohol Depend* 2010 ; 109 : 243-7.
12. Blackard C, Tennes K. « Human placental transfer of cannabinoids ». *N Engl J Med* 1984 ; 311 : 797.
13. Torfs CP, Velie EM, Oechsli FW, Bateson TF, Curry CJ. « A population-based study of gastroschisis: demographic, pregnancy, and lifestyle risk factors ». *Teratology* 1994 ; 50 : 44-53.
14. Williams LJ, Correa A, Rasmussen S. « Maternal lifestyle factors and risk for ventricular septal defects ». *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2004 ; 70 : 59-64.
15. Fried PA, Smith AM. « A literature review of the consequences of prenatal marihuana exposure. An emerging theme of a deficiency in aspects of executive function ». *Neurotoxicol Teratol* 2001 ; 23 : 1-11.
16. O'Connell CM, Fried PA. « An investigation of prenatal cannabis exposure and minor physical anomalies in a low risk population ». *Neurobehav Toxicol Teratol* 1984 ; 6 : 345-50.
17. Hayatbakhsh MR, Flenady VJ, Gibbons KS, et al. « Birth outcomes associated with cannabis use before and during pregnancy ». *Pediatr Res* 2012 ; 71 : 215-9.
18. Zuckerman B, Frank DA, Hingson R, et al. « Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth ». *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 762-8.
19. English DR, Hulse GK, Milne E, Holman CD, Bower CI. « Maternal cannabis use and birth weight: a meta-analysis ». *Addiction* 1997 ; 92 : 1553-60.
20. Bauer CR. « Perinatal effects of prenatal drug exposure. Neonatal aspects ». *Clin Perinatol* 1999 ; 26 : 87-106.

21. Cook PS, Petersen RC, Moore DT. *Alcohol, Tobacco, and Other Drugs May Harm the Unborn*. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Haase, T.B. ed. Rockville ; 1990.

22. Fried PA. « Adolescents prenatally exposed to marijuana: examination of facets of complex behaviors and comparisons with the influence of in utero cigarettes ». *J Clin Pharmacol* 2002 ; 42 : 97S-102S.

23. Huizink AC, Mulder EJ. « Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring ». *Neurosci Biobehav Rev* 2006 ; 30 : 24-41.

24. Bluhm EC, Daniels J, Pollock BH, Olshan AF. « Maternal use of recreational drugs and neuroblastoma in offspring: a report from the Children's Oncology Group (United States) ». *Cancer Causes Control* 2006 ; 17 : 663-9.

25. Robison LL, Buckley JD, Daigle AE, et al. « Maternal drug use and risk of childhood nonlymphoblastic leukemia among offspring. An epidemiologic investigation implicating marijuana (a report from the Childrens Cancer Study Group) ». *Cancer* 1989 ; 63 : 1904-11.

26. Perez-Reyes M, Wall ME. « Presence of delta9-tetrahydrocannabinol in human milk ». *N Engl J Med* 1982 ; 307 : 819-20.

27. Astley SJ, Little RE. « Maternal marijuana use during lactation and infant development at one year ». *Neurotoxicol Teratol* 1990 ; 12 : 161-8.

28. Klonoff-Cohen H, Lam-Kruglick P. « Maternal and paternal recreational drug use and sudden infant death syndrome ». *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001 ; 155 : 765-70.

29. Wesson DR, Smith DE. « Cocaine: its use for central nervous system stimulation including recreational and medical uses ». *NIDA Res Monogr* 1977 ; Series 13 : 137-52.

30. Birchfield M, Scully J, Handler A. « Perinatal screening for illicit drugs: policies in hospitals in a large metropolitan area ». *J Perinatol* 1995 ; 15 : 208-14.

31. Forman R, Klein J, Meta D, Barks J, Greenwald M, Koren G. « Maternal and neonatal characteristics following exposure to cocaine in Toronto ». *Reprod Toxicol* 1993 ; 7 : 619-22.

32. Graham K, Koren G. « Characteristics of pregnant women exposed to cocaine in Toronto between 1985 and 1990 ». *CMAJ* 1991 ; 144 : 563-8.

33. Pennings EJ, Leccese AP, Wolff FA. « Effects of concurrent use of alcohol and cocaine ». *Addiction* 2002 ; 97 : 773-83.

34. Schenker S, Yang Y, Johnson RF, et al. « The transfer of cocaine and its metabolites across the term human placenta ». *Clin Pharmacol Ther* 1993 ; 53 : 329-39.

35. Gouin K, Murphy K, Shah PS. « Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: systematic review and metaanalyses ». *Am J Obstet Gynecol* 2011 ; 204 : 340 e1-12.

36. Forrester MB, Merz RD. « Risk of selected birth defects with prenatal illicit drug use, Hawaii, 1986-2002 ». *J Toxicol Environ Health A* 2007 ; 70 : 7-18.

37. Addis A, Moretti ME, Ahmed Syed F, Einarson TR, Koren G. « Fetal effects of cocaine: an updated meta-analysis ». *Reprod Toxicol* 2001 ; 15 : 341-69.

38. Little BB, Snell LM. « Brain growth among fetuses exposed to cocaine in utero: asymmetrical growth retardation ». *Obstet Gynecol* 1991 ; 77 : 361-4.

39. Chasnoff IJ, Lewis DE, Griffith DR, Willey S. « Cocaine and pregnancy: clinical and toxicological implications for the neonate ». *Clin Chem* 1989 ; 35 : 1276-8.

40. Fares I, McCulloch KM, Raju TN. « Intrauterine cocaine exposure and the risk for sudden infant death syndrome: a meta-analysis ». *J Perinatol* 1997 ; 17 : 179-82.

41. Ackerman JP, Riggins T, Black MM. « A review of the effects of prenatal cocaine exposure among school-aged children ». *Pediatrics* 2010 ; 125 : 554-65.

42. Sarkar M, Djulus J, Koren G. « When a cocaine-using mother wishes to breastfeed: proposed guidelines ». *Ther Drug Monit* 2005 ; 27 : 1-2.

43. Chasnoff IJ, Lewis DE, Squires L. « Cocaine intoxication in a breast-fed infant ». *Pediatrics* 1987 ; 80 : 836-8.

44. Kalant H. « Opium revisited: a brief review of its nature, composition, non-medical use and relative risks ». *Addiction* 1997 ; 92 : 267-77.

45. Schempf AH, Strobino DM. « Illicit drug use and adverse birth outcomes: is it drugs or context? » *J Urban Health* 2008 ; 85 : 858-73.

46. Fajemirokun-Odudeyi O, Sinha C, Tutty S, et al. « Pregnancy outcome in women who use opiates ». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006 ; 126 : 170-5.

47. Hudak ML, Tan RC, the Committee on Drugs, and the Committee on Fetus and Newborn. « Neonatal drug withdrawal ». *Pediatrics* 2012 ; 129 : e540-60.

48. Burns L, Conroy E, Mattick RP. « Infant mortality among women on a methadone program during pregnancy ». *Drug Alcohol Rev* 2010 ; 29 : 551-6.

49. Bunikowski R, Grimmer I, Heiser A, Metze B, Schafer A, Obladen M. « Neurodevelopmental outcome after prenatal exposure to opiates ». *Eur J Pediatr* 1998 ; 157 : 724-30.

50. Meites E. « Opiate exposure in breastfeeding newborns ». *J Hum Lact* 2007 ; 23:13.

51. Wong S, Ordean A, Kahan M. « Substance use in pregnancy ». *J Obstet Gynaecol Can* 2011 ; 33 : 367-84.

52. Kakko J, Heilig M, Sarman I. « Buprenorphine and methadone treatment of opiate dependence during pregnancy: comparison of fetal growth and neonatal outcomes in two consecutive case series ». *Drug Alcohol Depend* 2008 ; 96 : 69-78.

53. Liu AJ, Sithamparanathan S, Jones MP, Cook CM, Nanan R. « Growth restriction in pregnancies of opioid-dependent mothers ». *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010 ; 95 : F258-62.

54. Besunder J, Blumer J. « Neonatal drug withdrawal syndromes ». In : Koren G, editor. *Maternal-Fetal Toxicology - A clinician's guide*. New York : Marcel Dekker Inc ; 2001.

55. McCarthy JJ, Posey BL. « Methadone levels in human milk ». *J Hum Lact* 2000 ; 16 : 115-20.

56. Hale TW. *Medications and Mothers' Milk*. 14th ed. Amarillo : Hale Publishing ; 2010.

57. Burchfield DJ, Lucas VW, Abrams RM, Miller RL, DeVane CL. « Disposition and pharmacodynamics of methamphetamine in pregnant sheep ». *JAMA* 1991 ; 265 : 1968-73.

58. Smith LM, LaGasse LL, Derauf C, et al. « The infant development, environment, and lifestyle study: effects of prenatal methamphetamine exposure, polydrug exposure, and poverty on intrauterine growth ». *Pediatrics* 2006 ; 118 : 1149-56.

59. Golub M, Costa L, Crofton K, et al. « NTP-CERHR Expert Panel Report on the reproductive and developmental toxicity of amphetamine and methamphetamine ». *Birth Defects Res Part B Dev Reprod Toxicol* 2005 ; 74 : 471-584.

60. Lu LH, Johnson A, O'Hare ED, et al. « Effects of prenatal methamphetamine exposure on verbal memory revealed with functional magnetic resonance imaging ». *J Dev Behav Pediatr* 2009 ; 30 : 185-92.

61. Cernerud L, Eriksson M, Jonsson B, Steneroth G, Zetterstrom R. « Amphetamine addiction during pregnancy: 14-year follow-up of growth and school performance ». *Acta Paediatr* 1996 ; 85 : 204-8.

62. Bartu A, Dusci LJ, Ilett KF. « Transfer of methylamphetamine and amphetamine into breast milk following recreational use of methylamphetamine ». *Br J Clin Pharmacol* 2009 ; 67 : 455-9.

63. Kalant H. « The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs ». *CMAJ* 2001 ; 165 : 917-28.

64. McElhatton PR, Bateman DN, Evans C, Pughe KR, Thomas SH. « Congenital anomalies after prenatal ecstasy exposure ». *Lancet* 1999 ; 354 : 1441-2.

65. van Tonningen-van Driel MM, Garbis-Berkvens JM, Reuvers-Lodewijks WE. « Pregnancy outcome after ecstasy use; 43 cases followed by the Teratology Information Service of the National Institute for Public Health and Environment (RIVM) ». *Ned Tijdschr Geneeskd* 1999 ; 143 : 27-31.

66. Draper ES, Rankin J, Tonks AM, et al. « Recreational drug use: a major risk factor for gastroschisis? » *Am J Epidemiol* 2008 ; 167 : 485-91.

67. Skelton MR, Williams MT, Vorhees CV. « Developmental effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine: a review ». *Behav Pharmacol* 2008 ; 19 : 91-111.

68. Rolsten C. « The effects of chlorpromazine and psilocin on pregnancy of C57BL/10 mice and their offspring at birth ». *Anat Rec* 1967 ; 157 : 311.

69. Hasler F, Bourquin D, Brenneisen R, Bar T, Vollenweider FX. « Determination of psilocin and 4-hydroxyindole-3-acetic acid in plasma by HPLC-ECD and pharmacokinetic profiles of oral and intravenous psilocybin in man ». *Pharm Acta Helv* 1997 ; 72 : 175-84.

70. Hirsch KS, Fritz HI. « Teratogenic effects of mescaline, epinephrine, and norepinephrine in the hamster ». *Teratology* 1981 ; 23 : 287-91.

71. Geber WF. « Congenital malformations induced by mescaline, lysergic acid diethylamide, and bromolysergic acid in the hamster ». *Science* 1967 ; 158 : 265-7.

72. Gilmore HT. « Peyote use during pregnancy ». *S D J Med* 2001 ; 54 : 27-9.

73. Auerbach R, Rugowski JA. « Lysergic acid diethylamide: effect on embryos ». *Science* 1967 ; 157 : 1325-6.

74. McGlothlin WH, Sparkes RS, Arnold DO. « Effect of LSD on human pregnancy ». *JAMA* 1970 ; 212 : 1483-7.

75. Long SY. « Does LSD induce chromosomal damage and malformations? A review of the literature ». *Teratology* 1972 ; 6 : 75-90.

76. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs In Pregnancy and Lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk*. 9th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2011.

77. Kulig K. « LSD ». *Emerg Med Clin North Am* 1990 ; 8 : 551-8.

78. Kaufman KR, Petrucha RA, Pitts FN, Jr., Weekes ME. « PCP in amniotic fluid and breast milk: case report ». *J Clin Psychiatry* 1983 ; 44 : 269-70.

79. Golden NL, Kuhnert BR, Sokol RJ, Martier S, Williams T. « Neonatal manifestations of maternal phencyclidine exposure ». *J Perinat Med* 1987 ; 15 : 185-91.

80. Golden NL, Sokol RJ, Rubin IL. « Angel dust: possible effects on the fetus ». *Pediatrics* 1980 ; 65 : 18-20.

81. Harry GJ, Howard J. « Phencyclidine: Experimental studies in animals and long-term developmental effects on humans ». In : Sonderegger TB (éd). *Perinatal Substance Abuse: Research findings and clinical implications*. Baltimore : The Johns Hopkins University Press ; 1992.

82. Rahbar F, Fomufod A, White D, Westney LS. « Impact of intrauterine exposure to phencyclidine (PCP) and cocaine on neonates ». *J Natl Med Assoc* 1993 ; 85 : 349-52.

83. Wachsman L, Schuetz S, Chan LS, Wingert WA. « What happens to babies exposed to phencyclidine (PCP) in utero? » *Am J Drug Alcohol Abuse* 1989 ; 15 : 31-9.

84. Nishijima M. « Ketamine in obstetric anesthesia: special reference to placental transfer and its concentration in blood plasma ». *Acta Obstet Gynaecol Jpn* 1972 ; 19 : 80-93.

85. Su PH, Chang YZ, Chen JY. « Infant with in utero ketamine exposure: quantitative measurement of residual dosage in hair ». *Pediatr Neonatol* 2010 ; 51 : 279-84.

86. Maleck W. « Ketamine and thiopentone in caesarean section ». *Eur J Anaesthesiol* 1995 ; 12 : 533.

87. Product information. « Xyrem ». Jazz Pharmaceuticals, 2009.

88. Kuczkowski KM. « Liquid ecstasy during pregnancy ». *Anaesthesia* 2004 ; 59 : 926.

89. Baydala L. « Inhalant abuse ». *Pædiatr Child Health* 2010 ; 15 : 443-54.

90. Goodwin TM. « Toluene abuse and renal tubular acidosis in pregnancy ». *Obstet Gynecol* 1988 ; 71 : 715-8.

91. McMartin KI, Chu M, Kopecky E, Einarson TR, Koren G. « Pregnancy outcome following maternal organic solvent exposure: a meta-analysis of epidemiologic studies ». *Am J Ind Med* 1998 ; 34 : 288-92.

92. Wilkins-Haug L, Gabow PA. « Toluene abuse during pregnancy: obstetric complications and perinatal outcomes ». *Obstet Gynecol* 1991 ; 77 : 504-9.

93. Scheeres JJ, Chudley AE. « Solvent abuse in pregnancy: a perinatal perspective ». *J Obstet Gynaecol Can* 2002 ; 24 : 22-6.

94. Jones HE, Balster RL. « Inhalant abuse in pregnancy ». *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998 ; 25 : 153-67.

95. Lorenc JD. « Inhalant abuse in the pediatric population: a persistent challenge ». *Curr Opin Pediatr* 2003 ; 15 : 204-9.

96. Brouette T, Anton R. « Clinical review of inhalants ». *Am J Addict* 2001 ; 10 : 79-94.

97. Anderson CE, Loomis GA. « Recognition and prevention of inhalant abuse ». *Am Fam Physician* 2003 ; 68 : 869-74.

98. Muller AA, Muller GF. « Inhalant abuse ». *J Emerg Nurs* 2006 ; 32 : 447-8.

99. Shepherd RT. « Mechanism of sudden death associated with volatile substance abuse ». *Hum Toxicol* 1989 ; 8 : 287-91.

Deuxième partie

Principes de traitement et données d'innocuité des médicaments

Chapitre 11

Hypertension artérielle

Marie-Sophie Brochet et Mathieu Sergerie

Généralités

Les troubles hypertensifs de la grossesse (THG) représentent l'une des principales causes de morbidité et de mortalité maternelle directe au Canada et dans plusieurs autres pays[1-4]. Après l'anémie, ils constituent le deuxième problème de santé le plus fréquent qui survient pendant la grossesse. Les THG sont associés à des issues maternelles et fœtales défavorables telles que la restriction de croissance intra-utérine (RCIU), l'accouchement préterme et la mortalité périnatale et maternelle[1,5]. Il s'agit donc d'une pathologie sérieuse nécessitant souvent une approche multidisciplinaire (obstétricien, interniste, généraliste, anesthésiste, pharmacien), un diagnostic précoce et un suivi serré afin d'optimiser les issues maternelles et fœtales.

Définition et classification

La classification des THG a pour but principal de permettre une meilleure communication entre les fournisseurs de soins de santé. Elle permet également d'évaluer de manière plus précise le pronostic et les besoins de surveillance fœto-maternels en fonction du trouble hypertensif diagnostiqué[6].

Selon la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC), il existe deux catégories de troubles hypertensifs pouvant survenir pendant la grossesse : l'hypertension préexistante et l'hypertension gravidique. Le diagnostic d'hypertension se définit par une tension artérielle diastolique (TAd) égale ou

supérieure à 90 mm Hg en se basant sur la moyenne d'au moins deux mesures prises sur le même bras. On parle d'hypertension préexistante lorsque le diagnostic est posé avant la grossesse ou avant 20 semaines de gestation, et d'hypertension gravidique lorsqu'il est posé à 20 semaines ou après. La tension artérielle systolique (TAs) ne fait pas partie de la définition des THG, notamment parce qu'elle varie beaucoup et qu'elle évolue généralement de pair avec la tension artérielle diastolique (TAd)[7]. Toutefois, des valeurs élevées (≥ 140 mm Hg) de TAs, même intermittentes, nécessitent un suivi serré puisqu'elles représentent un marqueur de risque d'évolution vers l'hypertension gravidique[6,8].

Deux mesures de TAs ≥ 160 mm Hg ou de TAd ≥ 110 mm Hg prises à 15 minutes d'intervalle définissent l'hypertension grave. L'hypertension grave est associée à un risque accru d'accident vasculaire cérébral (AVC), principalement hémorragique, et représente une urgence médicale[9].

En présence d'un THG, il est primordial d'établir la présence ou l'absence de prééclampsie, car celle-ci est associée à des issues maternelles et fœtales défavorables. La définition de la prééclampsie dépend du THG en cause :

Chez la femme atteinte d'hypertension préexistante :

- Protéinurie nouvelle ou aggravée ; ou
- Présence d'un (ou de plusieurs) état(s) indésirable(s) (voir tableau II ; ou
- Hypertension réfractaire.

Chez la femme atteinte d'hypertension gravidique :

- Protéinurie nouvelle (protéinurie de 24 heures de plus de 0,3 g/jour ou ratio protéine/créatinine sur une miction de plus de 30 mg/mmol) ; ou
- Présence d'un (ou de plusieurs) état(s) indésirable(s)[6].

La prééclampsie est grave si[6,10] :

- Elle survient avant 34 semaines de gestation ; ou
- Elle s'accompagne d'une protéinurie importante (3-5 g/jour) ; ou
- Elle s'accompagne d'un ou de plusieurs état(s) indésirable(s) (voir tableau II).

Épidémiologie

On considère généralement que les THG compliquent 5 à 10 % des grossesses, l'hypertension préexistante touchant environ 3 % des grossesses et l'hypertension gravidique, 6 %[11]. S'il est plus difficile d'estimer l'incidence de la prééclampsie en raison de l'utilisation de critères diagnostiques souvent différents d'une étude à l'autre, on estime généralement qu'elle complique 3 à 8 % des grossesses dans les pays industrialisés[12-14]. Le risque est beaucoup plus grand en présence de facteurs de risque. Par exemple, chez l'hypertendue chronique, la grossesse se complique de prééclampsie dans 20 à 25 % des cas[11]. Par ailleurs, l'éclampsie touchait 5,7 grossesses sur 10 000 en 2007 au Canada, contre 12,4 sur 10 000 en 2003[15].

Étiologie et pathogenèse

L'étiologie de l'hypertension gravidique et de la prééclampsie demeure à ce jour imprécise. Nous savons toutefois que la maladie ne survient qu'en présence d'un placenta[16]. Il est maintenant assez bien établi que la maladie évolue en deux stades distincts : le stade placentaire, lié à une mauvaise implantation, et le stade clinique maternel, lié à une dysfonction endothéliale systémique.

Stade placentaire

La circulation placentaire est unique, car elle utilise des branches dérivées des artères utérines, les artères spiralées, pour irriguer les chambres intervilleuses où ont lieu les échanges avec le sang fœtal. Dans la prééclampsie, il existe un manque relatif de remodelage structurel et de dilatation de ces artères spiralées dès le début de la grossesse, ce qui les rend incapables de gérer l'augmentation considérable du débit sanguin qui se produit pendant la deuxième partie de la grossesse[17]. De l'athérose et des thromboses peuvent également survenir dans les artères utérines et entraîner des infarcissements placentaires[17]. Ces mécanismes causent une ischémie placentaire et un stress oxydatif provoquant la libération dans la circulation maternelle de substances cytotoxiques responsables de la dysfonction endothéliale maternelle.

Stade clinique maternel

Le deuxième stade est marqué par une réponse inflammatoire maternelle excessive (activation du complément, de la coagulation et des leucocytes) et une dysfonction endothéliale systémique[18]. Celle-ci est responsable du tableau clinique de la prééclampsie, qui varie d'une femme et d'une grossesse à l'autre. Tous les organes ou systèmes peuvent être atteints à divers niveaux de gravité.

Facteurs de risque

L'hypertension gravidique et la prééclampsie partagent une étiologie complexe et il n'existe pas de marqueur unique permettant de prédire avec certitude leur apparition pendant la grossesse[6]. Plusieurs facteurs de risque ont toutefois été identifiés, ce qui nous permet de mieux orienter le suivi de grossesse en fonction du profil de risque des parturientes. Les facteurs de risque de l'hypertension gravidique et de la prééclampsie sont présentés ici conjointement, puisqu'on considère généralement qu'ils font partie d'un continuum pathologique à expression clinique variable. Le tableau I présente les facteurs de risque de la prééclampsie. Les lignes de conduite britanniques reprises par la SOGC recommandent généralement d'adresser à un spécialiste les femmes qui présentent un des facteurs de risque en caractères gras ou au moins deux facteurs de risque importants **du tableau I**[6,9].

Tableau I
Facteurs de risque associés à la prééclampsie[6,11,19]

Facteurs de risque importants
- Âge maternel ≥ 40 ans
- **Antécédents personnels de prééclampsie**
- **Syndrome des antiphospholipides**
- **Pathologie(s) préexistante(s)**
  - **Hypertension préexistante ou TAd ≥ 90 mm Hg à la première visite**
  - **Néphropathie préexistante ou protéinurie présente à la première visite**
  - **Diabète *mellitus* préexistant**
- Indice de masse corporelle ≥ 35 kg/m²
- Antécédents familiaux de prééclampsie (mère ou sœur)
- **Grossesse multiple**
- Primiparité
- Intervalle de ≥ 10 ans entre les grossesses

Facteurs de risque dont l'association est moins bien établie ou moins constante
- Thrombophilies héréditaires
- Intervalle < 2 ans entre les grossesses
- Technique de reproduction assistée
- Nouveau partenaire
- Grossesse molaire
- Infection durant la grossesse

Effets de la grossesse sur l'hypertension préexistante

La grossesse est un état dynamique qui s'accompagne de changements physiologiques majeurs, particulièrement sur le plan cardiovasculaire. Le volume plasmatique augmente chez les femmes enceintes dès la sixième semaine d'aménorrhée pour atteindre un maximum au troisième trimestre[20]. Cette augmentation graduelle du volume plasmatique (de près de 40 % des valeurs prégrossesse) s'accompagne d'une augmentation tout aussi significative du débit cardiaque[21]. Malgré ces changements, la tension artérielle des femmes enceintes chute dès le premier trimestre pour atteindre un nadir à la mi-grossesse[22]. Cette chute normale et attendue de la tension artérielle est due à une diminution majeure des résistances périphériques médiée, au moins en partie, par les œstrogènes, les prostaglandines et l'oxyde nitrique. La tension artérielle revient généralement aux valeurs de base pendant le troisième trimestre. Pour toutes ces raisons, il n'est pas rare qu'une femme atteinte d'hypertension préexistante soit faussement considérée comme normotensive en début de grossesse[23]. De plus, en raison de ces changements physiologiques, certaines patientes ne nécessiteront pas de traitement pharmacologique antihypertenseur pendant leur grossesse.

Effets de l'hypertension sur la grossesse

Les femmes atteintes d'hypertension préexistante sont plus susceptibles de souffrir de prééclampsie (jusqu'à 25 % des grossesses) ou de placenta *abruptio* et de nécessiter une césarienne à l'accouchement[24]. Ces risques d'issues défavorables semblent augmenter en fonction de la gravité de l'hypertension et de la présence d'atteintes d'organes cibles. Le risque de prééclampsie augmente, quant à lui, en fonction de la durée de l'hypertension chronique[25].

Une multitude d'autres effets peuvent être observés en présence de prééclampsie. Ces complications peuvent toucher tous les systèmes de l'organisme. Notons particulièrement l'éclampsie, une complication rare définie par la présence de convulsions généralisées tonico-cloniques ne pouvant être attribuées à aucune autre cause. L'éclampsie est associée à une mortalité maternelle de près de 1 % et à une mortalité périnatale de 5 à 8 %. Des complications maternelles (coma, AVC, détresse respiratoire aiguë) peuvent également survenir dans environ 10 à 30 % des cas. Les autres complications de la prééclampsie touchant le système nerveux central sont l'AVC hémorragique, l'œdème cérébral, l'encéphalopathie hypertensive (souvent appelée PRES pour *posterior reversible encephalopathic syndrome*), la cécité corticale et l'œdème maculaire. Les femmes peuvent également souffrir du syndrome de HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes et Low Platelet counts*), une pathologie marquée par une dysfonction hépatique se manifestant souvent par des douleurs épigastriques, des vomissements et une faible hypertension. On peut aussi citer, parmi les autres complications possibles, la nécrose tubulaire rénale, l'œdème pulmonaire non cardiogénique, la rupture hépatique, la coagulation intravasculaire disséminée, l'hémolyse microangiopathique et l'hématome rétroplacentaire[22].

Il convient toutefois de préciser que la majorité des femmes atteintes d'hypertension ont des issues de grossesse favorables[24].

Effets sur le fœtus

De manière générale, tous les THG sont associés à des issues fœtales défavorables. Le risque de mortalité et de morbidité fœtale est surtout majoré en présence d'hypertension grave et de protéinurie importante[22]. On pense notamment que les mécanismes physiopathologiques de l'hypertension gravidique et de la prééclampsie sont responsables d'une insuffisance d'apport en oxygène et en nutriments au fœtus et peuvent entraîner une RCIU, voire une mort intra-utérine[22]. Les effets les plus souvent retrouvés sont décrits ci-après.

Restriction de croissance intra-utérine (RCIU)

Dans une étude canadienne monocentrique publiée en 2001 et portant sur 1 948 grossesses compliquées d'hypertension, 9,6 % des femmes avec hypertension gravidique, 12,2 % des femmes avec hypertension préexistante et 25,9 % des

femmes avec prééclampsie ont donné naissance à un bébé de faible poids pour l'âge gestationnel (poids inférieur au 10e percentile pour l'âge gestationnel)[26]. Il faut toutefois noter que l'étude incluait des femmes ayant une TAs ≥ 140 mm Hg, contrairement à la définition actuelle des THG de la SOGC. D'autres auteurs ont obtenu des résultats similaires et on considère généralement que la RCIU touche 25 à 30 % des grossesses prééclamptiques.

Naissance préterme

La femme enceinte hypertendue qui présente des états indésirables nécessite fréquemment un déclenchement de l'accouchement. L'hypertension serait d'ailleurs impliquée dans près de 40 % des naissances prétermes iatrogéniques[27]. Ainsi, dans une étude publiée en 2002, 6,2 % des femmes avec hypertension gravidique, 25,8 % des femmes avec prééclampsie légère et 66,7 % des femmes avec prééclampsie grave ont accouché avant 37 semaines[28]. L'incidence des naissances survenant avant 32 semaines est de 30 % chez les femmes atteintes de prééclampsie grave.

Placenta *abruptio*

Une étude rapporte des taux d'incidence de 1,3 % chez les femmes avec hypertension gravidique, de 3,2 % chez celles avec prééclampsie légère et de 6,7 % chez les femmes avec prééclampsie grave[28]. L'hypertension préexistante serait elle-même associée à une incidence de 0,7 à 3,0 % selon certains auteurs[22].

Mortalité périnatale

Une relation paradoxale semble exister entre les THG et la mortalité périnatale en fonction de l'âge gestationnel. En effet, le taux de mortalité est plus élevé chez les enfants nés à terme de mères hypertensives que chez ceux nés de mères normotensives, alors qu'on observe l'inverse chez les enfants nés prématurément[11]. Plusieurs hypothèses ont été élaborées pour expliquer ce phénomène (niveaux élevés de cortisol chez la mère hypertendue favorisant une maturation pulmonaire plus rapide, hypertension maternelle représentant un processus adaptatif pour augmenter l'apport en oxygène et en nutriments au fœtus, etc.), mais aucune n'est universellement acceptée[11].

Risque de récidive et effets à long terme

Le risque de récidive d'un épisode de prééclampsie lors d'une grossesse future varie en fonction de la gravité et de la précocité de l'épisode initial. Alors que le risque de récidive général est d'environ 7,5 %[29], le risque de récidive après un épisode de prééclampsie précoce et grave oscille entre 25 et 65 %[30,31]. Le risque de récidive d'un syndrome de HELLP se situe, quant à lui, entre 4 et 27 %[32].

De plus en plus d'études démontrent l'existence d'un lien entre la survenue d'un épisode prééclamptique et l'éventualité d'une maladie cardiovasculaire

future. Ainsi, les risques relatifs de souffrir d'hypertension chronique, de maladie cardiaque ischémique et d'AVC seraient deux à quatre fois plus élevés chez les femmes ayant souffert de prééclampsie[33]. Comme les facteurs de risque de la prééclampsie rejoignent en partie ceux des maladies cardiovasculaires, il est difficile de savoir si ces facteurs de risque sont eux-mêmes responsables de l'apparition de la maladie cardiovasculaire ou si c'est la prééclampsie elle-même qui entraîne des changements artériels permanents et provoque éventuellement une atteinte cardiovasculaire[32].

Outils d'évaluation

Tension artérielle[6]

La mesure de la tension artérielle revêt une importance toute particulière. Il s'agit d'une technique simple, efficace et peu coûteuse qui permet de diagnostiquer l'une des manifestations les plus courantes de la prééclampsie. Afin d'obtenir des valeurs de TA fiables, il faut toutefois respecter rigoureusement les étapes de la prise de tension artérielle.

- Il faut d'abord s'assurer d'utiliser un sphygmomanomètre validé et calibré pour la grossesse (par ex., un dispositif anéroïde étalonné ou un tensiomètre automatisé dont l'utilisation a été validée pour la prééclampsie) ;
- Une période de repos de cinq minutes est recommandée avant de procéder aux mesures ;
- La TA doit être prise en position assise avec le bras au niveau du cœur. Si la TA est constamment plus élevée dans un bras, il faut utiliser ce bras pour toutes les mesures de tension (la tension peut être prise en décubitus latéral gauche, mais il faut s'assurer que le bras est bien placé au niveau du cœur pour éviter de sous-estimer la TA) ;
- Il faut utiliser un brassard de taille adéquate dont la longueur correspond à 1,5 fois la circonférence du bras et ne jamais appliquer le brassard par-dessus des vêtements (un brassard trop petit risque de surestimer la tension alors qu'un brassard trop grand risque de la sous-estimer) ;
- Le bruit de Korotkoff de phase V (disparition des bruits) doit être utilisé pour identifier la TAd.

La TA devrait être mesurée à chaque visite anténatale ou plus souvent en cas de THG. Il est également possible d'enseigner la technique aux patientes afin de poursuivre la surveillance à domicile. La surveillance ambulatoire de la tension artérielle par monitoring continu de 24 heures (MAPA) peut également être envisagée, notamment si l'on suspecte une « hypertension de la blouse blanche ».

Les marqueurs biologiques

Depuis près de 30 ans, les chercheurs tentent d'identifier des marqueurs biologiques permettant de diagnostiquer ou de prédire l'apparition de la prééclampsie ou des THG afin de proposer des mesures prophylactiques ou thérapeutiques aux femmes à risque. Malheureusement, à ce jour, aucun marqueur ne s'est montré suffisamment sensible ou spécifique pour être recommandé dans le cadre d'un dépistage universel. Les marqueurs étudiés appartiennent généralement à trois groupes distincts : les biomarqueurs d'origine exclusivement placentaire (*pregnancy-associated placental protein A* [PAPP-A], *placental protein 13* [PP13], cystatine C, inhibine A et activine A), les facteurs angiogéniques (*vascular endothelial growth factor* [VEGF], *placental growth factor* [PIGF], *FMS-like tyrosine kinase-1* [sFlt-1]) et les molécules d'origine maternelle (pentraxine 3)[34].

Une étude prometteuse utilisant certains de ces marqueurs afin d'établir un modèle prédictif au premier trimestre a toutefois été publiée en 2009 par Poon et coll. L'étude portait sur 7 797 grossesses uniques et évaluait l'utilisation d'un modèle prédictif incorporant les facteurs maternels, le doppler des artères utérines, la pression artérielle moyenne, le PAPP-A et le PIGF. L'utilisation de cet algorithme au premier trimestre a permis d'identifier 93,1 % des prééclampsies précoces avec un taux de faux positifs de 5 %[7]. Malgré des données encourageantes, il faut savoir que ces marqueurs ne sont pas universellement disponibles et qu'ils n'ont pas été validés comme outils dans la prévention de la prééclampsie.

Plusieurs autres analyses peuvent être utilisées pour le diagnostic ou le suivi du bien-être maternel pendant la grossesse[6].

- Formule sanguine complète
  - Augmentation progressive de l'hémoglobine en raison d'une hémoconcentration ou anémie secondaire à une hémolyse microangiopathique ;
  - Les globules blancs peuvent également être élevés, particulièrement aux dépens des neutrophiles, sans qu'il y ait une infection. La thrombopénie représente un état indésirable lorsque la numération plaquettaire est $< 100 \times 10^9$/L.
- Frottis sanguin
  - Vérifier la présence d'une microangiopathie (présence de fragments de globules rouges ou de schizocytes).
- Coagulogramme
  - Augmentation du rapport international normalisé (RNI) et du temps partiel de thromboplastine activée (TPTA) et diminution du fibrinogène, particulièrement en présence d'une coagulation intravasculaire disséminée.
- Créatinine et acide urique
  - Augmentation en présence d'une hémoconcentration, d'une hypovolémie intravasculaire relative et/ou d'une insuffisance rénale aiguë.

- Transaminases hépatiques
  - Augmentation sans qu'on soit nécessairement en présence d'un syndrome de HELLP.
- Bilirubine indirecte et directe
  - Augmentation de la bilirubine indirecte en présence d'hémolyse alors que la bilirubine directe peut augmenter consécutivement à un trouble hépatique.
- Albumine
  - Une valeur inférieure à 20 g/L est un état indésirable.

Les signes et symptômes

On considère généralement que les signes et symptômes de la prééclampsie sont un reflet de la dysfonction endothéliale maternelle et d'une réponse inflammatoire excessive. Le plus souvent, les femmes présentent seulement une hypertension et une protéinurie. Tous les organes peuvent cependant être atteints, ce qui donne lieu à des tableaux cliniques très variables d'une patiente à l'autre.

Le tableau II décrit les signes et symptômes potentiels et les états indésirables tels que mentionnés dans les lignes directrices de la SOGC. La présence d'un ou de plusieurs états indésirables est utile pour définir la prééclampsie grave[6]. Le tableau III décrit les tests spécifiques recommandés chez la femme enceinte hypertendue et chez son nouveau-né.

Tableau II
États indésirables pouvant être associés à la prééclampsie[6]

Catégorie d'état indésirable	Signes ou symptômes	Commentaires
Symptômes maternels	• Maux de tête persistants et/ ou inhabituels • Troubles de la vue • Douleur persistante au niveau de l'abdomen ou du quadrant supérieur droit • Nausées et vomissements intenses • Douleur thoracique • Dyspnée	Les céphalées témoignent d'une ischémie cérébrale alors que les troubles de la vue (scotomes, scintillements visuels) peuvent résulter d'une ischémie corticale occipitale. En présence de douleurs abdominales, il faut envisager une nécrose hépatique ou un hématome capsulaire.
Signes maternels de dysfonctionnement des organes cibles	• Éclampsie • Hypertension grave • Œdème pulmonaire • Décollement placentaire	L'œdème pulmonaire est généralement non cardiogénique et résulte d'une faible pression oncotique, d'une fuite capillaire et, parfois, d'une surcharge volémique iatrogénique.
Résultats anormaux d'analyses de laboratoire réalisées chez la mère	• ↑ créatinine sérique • ↑ ALT, AST ou LDH avec symptômes • Numération plaquettaire < 100 x 10^9 • Albumine < 20 g/L	La thrombopénie est l'anomalie hématologique la plus fréquente en présence de prééclampsie. Elle est probablement due à la formation de microthrombi. Elle devrait nous inciter à rechercher une coagulation intravasculaire disséminée.

MORBIDITÉ FŒTALE	• Oligohydramnios • RCIU • Flot absent ou inversé de l'artère ombilicale en fin de diastole au doppler • Mort fœtale intra-utérine	La RCIU est habituellement asymétrique.

ALT : alanine amino transférase ; AST : aspartate amino transférase ; LDH : lactate déshydrogénase; RCIU : restriction de croissance intra-utérine

Suivi maternel

ÉVALUATION INITIALE

Il est utile de procéder à des bilans de base précoces chez les femmes enceintes atteintes d'hypertension préexistante. Ces analyses permettront d'évaluer si les organes cibles sont atteints et d'obtenir des valeurs de référence afin de mieux apprécier les changements causés par la prééclampsie. Il faut également juger s'il y a lieu de procéder à des bilans plus poussés pour identifier une cause secondaire à l'hypertension (par ex., hyperaldostéronisme, phéochromocytome, sténose des artères rénales, etc.). De plus, comme la valeur tensionnelle cible n'est pas clairement établie en grossesse, la présence d'une atteinte d'un organe cible nous incitera généralement à viser des TA < 140/90 mm Hg. Le tableau III présente les analyses recommandées chez les femmes atteintes d'hypertension préexistante et chez celles chez qui on soupçonne une prééclampsie. S'il n'existe pas de lignes de conduite claires concernant la nature et la fréquence de ces bilans chez la femme souffrant de prééclampsie, la SOGC considère toutefois qu'un changement dans l'état clinique de la mère ou du bébé constitue une raison suffisante pour reprendre les analyses.

Suivi fœtal

Les diverses méthodes pour évaluer le bien-être fœtal chez une patiente souffrant de désordres hypertensifs sont présentées dans le tableau III[35].

Tableau III
Tests de suivi spécifiques recommandés chez la femme enceinte et chez son nouveau-né[6, 33-34, 41, 73-77, 79-81]

Tests d'évaluation maternelle		
ANALYSES À FAIRE LORS DE LA PREMIÈRE VISITE ANTÉNATALE CHEZ LES FEMMES ATTEINTES D'HYPERTENSION PRÉEXISTANTE	**Analyses de base**	**Analyses à faire selon le jugement clinique**
	• Formule sanguine complète • Sodium et potassium sériques • Créatinine sérique • Analyse d'urine • Recherche de protéinurie (ratio protéine/créatinine) • Électrocardiogramme	• Thyréostimuline (TSH) • Bilan phosphocalcique • Transaminases hépatiques • Autres bilans jugés nécessaires pour identifier une hypertension de cause secondaire

Analyses recommandées si l'on soupçonne une prééclampsie	Analyses pour le bien-être maternel	Analyses pour le bien-être fœtal
	• Formule sanguine complète • Frottis sanguin • Coagulogramme (incluant un RNI, un TPTA et un fibrinogène) • Créatinine sérique • Acide urique sérique • Glucose • Transaminases hépatiques • Lactate déshydrogénase • Albumine • Bilirubine • Analyse d'urine • Recherche de protéinurie	• Décompte des mouvements fœtaux • Examen de réactivité fœtale • Évaluation échographique de la croissance fœtale • Selon le jugement clinique : doppler de l'artère ombilicale, écho doppler (entre 18 et 22 semaines), profil biophysique
Évaluation du post-partum		
Analyse maternelle		Commentaires
• Tension artérielle • Protéinurie (ratio protéine/créatinine) • Refaire les bilans qui étaient anormaux durant la grossesse (par ex., sodium et potassium sériques, créatinine sérique, transaminases hépatiques, analyse d'urine, formule sanguine complète, frottis sanguin, coagulogramme)		• Assurer la normalisation des bilans environ 6 semaines après l'accouchement (la protéinurie peut mettre jusqu'à 3 mois à disparaître).
Évaluation néonatale		
Test	Moment	Commentaires
Bilan de toxicité hématologique (formule sanguine)	• Dans les premiers jours de vie chez un enfant exposé *in utero* à l'**hydralazine** ou à un **thiazidique** jusqu'à la naissance puis refaire au besoin.	Notifications de cas isolés de thrombocytopénies avec saignements rapportés à la suite d'une exposition à l'**hydralazine** en fin de grossesse. Quelques cas de thrombocytopénies néonatales ont été rapportés avec les **thiazidiques** administrés en fin de grossesse.
Électrolytes sanguins	• Dans les premiers jours de vie chez un enfant exposé *in utero* à un **thiazidique** jusqu'à la naissance puis refaire au besoin.	Quelques cas d'hyponatrémies et d'hypokaliémies néonatales ont été rapportés avec les **thiazidiques** administrés en fin de grossesse.
Tension artérielle	• Dans les premiers jours de vie chez un enfant exposé in utero à un **bloquant bêta-adrénergique** jusqu'à la naissance puis refaire au besoin.	Quelques cas d'hypotensions néonatales à la suite d'une exposition à un **bloquant bêta-adrénergique**. Effet transitoire qui perdure en général jusqu'à 48 heures de vie.
Rythme cardiaque		Quelques cas de bradycardies néonatales à la suite d'une exposition à un **bloquant bêta-adrénergique**. Effet transitoire qui perdure en général jusqu'à 48 heures de vie.

GLYCÉMIES CAPILLAIRES	• Dans les premiers jours de vie chez un enfant exposé *in utero* à un **bloquant bêta-adrénergique** ou à un **thiazidique** jusqu'à la naissance puis refaire au besoin.	Quelques cas d'hypoglycémies néonatales ont été rapportés avec les **bloquants bêta-adrénergiques**, et les **thiazidiques** administrés en fin de grossesse. Effet transitoire du bloquant **bêta-adrénergique** qui perdure en général jusqu'à 48 heures de vie.

MAPA : surveillance ambulatoire de la tension artérielle par monitoring continu de 24 heures ; RCIU : restriction de croissance intra-utérine ; RNI : rapport international normalisé ; THG : troubles hypertensifs de la grossesse ; TPTA : temps partiel de thromboplastine activée

Évaluation post-partum

En post-partum, on doit s'assurer que la TA se normalise et qu'il y a disparition du dysfonctionnement des organes cibles associé à la prééclampsie. En général, on s'attend à ce que le tableau clinique et biochimique soit résolu six semaines après l'accouchement. La protéinurie peut néanmoins mettre jusqu'à trois mois à disparaître.

Prévention de la prééclampsie

Les données sur la prévention de la prééclampsie sont encore limitées, car l'étiologie de la maladie n'est pas encore complètement élucidée. Les agents tels que l'aspirine à faible dose, certains antioxydants et les suppléments d'huiles de poisson, de calcium, de magnésium et d'héparine ont ainsi été étudiés[6].

Aspirine

Le recours à l'aspirine à des doses antiplaquettaires permettrait de rétablir l'équilibre entre la production de prostacyclines vasodilatatrices et de thromboxane observée chez les femmes prééclamptiques[36]. Dans une revue systématique portant sur plus de 33 000 femmes à risque modéré ou élevé de THG, la prise d'aspirine à des doses oscillant entre 60 et 150 mg par jour a été associée à une réduction significative de plusieurs complications de la grossesse, soit une diminution de 15 % du risque de prééclampsie, de 8 % du risque d'accouchement prématuré et de 14 % du risque de décès fœtal ou néonatal[36]. Les résultats étaient semblables dans le groupe de patientes à risque élevé. On ne sait pas clairement qui devrait recevoir de l'aspirine ni quelle dose devrait être administrée. Les analyses des essais réalisés avec cette molécule semblent indiquer un bénéfice lorsque la dose est d'au moins 75 mg et lorsqu'elle est administrée avant 16 semaines de gestation[6,36,37]. Puisque la pathogenèse s'installe dès le début de la grossesse, certains praticiens suggèrent de commencer le traitement avant 16 semaines, voire avant 12 semaines de grossesse[6,36]. Chez certaines femmes qui résistent davantage aux effets de l'aspirine, une dose supérieure à 75 mg par jour peut être nécessaire pour inhiber la sécrétion plaquettaire et placentaire de thromboxane[38]. Une dose de 100 mg

par jour risque cependant de nuire à la synthèse de la prostacycline fœtale[39]. Par ailleurs, selon une étude randomisée contrôlée, la prise d'aspirine au coucher diminue davantage la pression artérielle qu'une prise le matin[40]. L'aspirine à faible dose ne réduit pas l'incidence de la prééclampsie chez les femmes nullipares à faible risque[6]. Les données d'innocuité de l'aspirine pendant la grossesse sont décrites au chapitre 40 « Douleur ».

Antioxydants

Un autre phénomène observé dans le processus de développement de la prééclampsie est le stress oxydatif causant une défaillance endothéliale. Selon une méta-analyse, le recours aux antioxydants tels que la vitamine C, la vitamine E, le sélénium et le lycopène pourrait réduire le risque de prééclampsie et de faible poids pour l'âge gestationnel[6]. Toutefois, selon les différentes études effectuées auprès d'un grand nombre de femmes présentant un risque de prééclampsie (faible à élevé), l'administration de 1 000 mg de vitamine C et de 400 unités de vitamine E par jour ne semble pas avoir un effet favorable sur le taux de prééclampsies, de RCIU et de mortalité et morbidité néonatales[41,42]. Une étude multicentrique randomisée récente rapporte d'ailleurs une augmentation de l'incidence de perte fœtale, de décès périnatal et de rupture préterme des membranes[41].

Huiles de poisson

Les huiles de poisson contiennent des acides gras à longue chaîne qui ont des propriétés antiplaquettaires et antithrombotiques. Dans une étude multicentrique portant sur 1 500 femmes à risque de prééclampsie, la prise d'huiles de poisson ou d'huile d'olive n'a démontré qu'un bénéfice pour réduire le taux d'accouchements prétermes de 33 à 21 %. Les résultats pour les autres issues étaient semblables dans les deux groupes[43]. Les données sur l'innocuité des huiles de poisson pendant la grossesse sont présentées dans le chapitre 7 « Produits de santé naturels ».

Calcium

Selon quelques études épidémiologiques, la fréquence de la prééclampsie et de l'éclampsie serait inversement proportionnelle à l'apport nutritionnel de calcium[44]. Ainsi, une méta-analyse rapporte une diminution du risque de prééclampsie et d'accouchement prématuré chez près de 600 femmes ayant pris au moins 1 000 mg de calcium par jour. L'effet serait surtout marqué chez les patientes à risque élevé de THG et ayant une diète faible en calcium[45]. La SOGC recommande donc une supplémentation en calcium (d'au moins 1 g par jour) pour les femmes dont l'apport alimentaire en calcium est faible (moins de 600 mg par jour)[6]. Cette solution serait toutefois inefficace chez les patientes nullipares à faible risque dont l'apport alimentaire est adéquat. Pour plus d'informations sur les besoins en calcium pendant la grossesse, consultez le chapitre 6 « Nutrition, suppléments vitaminés, hygiène de vie et contraception ».

Magnésium

La SOGC recommande le recours au sulfate de magnésium pour le traitement de première intention de l'éclampsie et pour la prophylaxie de l'éclampsie chez les femmes atteintes de prééclampsie grave. Il peut également être envisagé en prophylaxie pour les femmes atteintes de prééclampsie non grave[6]. Récemment, la SOGC a recommandé le recours au $MgSO_4$ à des fins de neuroprotection fœtale chez les femmes qui sont sur le point d'accoucher avant 32 semaines[46]. Ces recommandations sont abordées dans le chapitre 49 « Problèmes obstétriques ».

Dans une revue Cochrane portant sur les effets du $MgSO_4$ sur la prévention de l'éclampsie chez 11 444 femmes présentant une prééclampsie, le $MgSO_4$ a permis de réduire de moitié l'incidence d'éclampsie et le risque de décollement placentaire. Il a cependant été associé à un risque accru de césarienne et à des effets indésirables maternels plus fréquents que la nimodipine et la phénytoïne[47]. Le $MgSO_4$ a diminué les convulsions récurrentes plus efficacement que la phénytoïne ou le diazépam chez les femmes qui présentaient une éclampsie.

Un suivi étroit des signes vitaux (pression artérielle, fréquence respiratoire et cardiaque) et des réflexes ostéo-tendineux doit être effectué tout au long de la perfusion. Par ailleurs, le $MgSO_4$ peut modifier l'évaluation neurologique du nouveau-né (en causant une hypotonie ou une apnée). Les professionnels de la santé devraient porter une attention particulière à cet effet transitoire.

Si l'administration de suppléments de magnésium avant 25 semaines de gestation à une population de 2 689 femmes à risque faible ou élevé de prééclampsie n'a pas permis de diminuer le risque de prééclampsie, elle a cependant entraîné une diminution du risque de naissance prématurée et de faible poids à la naissance et du nombre d'hospitalisations durant la grossesse[48]. Étant donné le manque de publications sur le sujet, il est difficile d'évaluer l'effet du magnésium pour cette indication. La SOGC ne recommande pas aux femmes à risque de prééclampsie d'ajouter du magnésium à leur diète.

Anticoagulation

Depuis quelques années déjà, la littérature médicale s'intéresse à l'utilisation des héparines pour la prévention des complications obstétricales médiées par le placenta (prééclampsie, placenta *abruptio*, RCIU, mort *in utero*). Déjà en 2005, un essai randomisé réalisé auprès de 80 femmes ayant un polymorphisme DD de l'enzyme de conversion de l'angiotensine a montré que l'administration de 5 000 unités par jour de daltéparine réduisait le risque de récidive de la prééclampsie de 74,1 %[49].

En 2009, une étude canadienne s'est penchée sur l'utilisation de la daltéparine à des doses prophylactiques pour la prévention des complications obstétricales d'origine placentaire. Dans une population hétérogène à risque, la daltéparine a permis une diminution de 76,7 % du risque relatif d'issue défavorable (prééclampsie sévère, poids à la naissance inférieur au cinquième percentile, placenta *abruptio* ou mort fœtale tardive).

Une étude française publiée en 2011 rapporte des données similaires[50]. Les auteurs ont étudié l'utilisation de l'enoxaparine à des doses prophylactiques chez 224 femmes ayant des antécédents de prééclampsie sévère et n'ayant pas d'anticorps antiphospholipides. L'issue primaire, un composé de prééclampsie, de placenta *abruptio*, de poids de naissance inférieur ou égal au cinquième percentile ou de mort fœtale après 20 semaines de gestation, est survenue chez 8,9 % (n=10/112) des femmes du groupe traité et chez 25 % (n=28/112) des femmes du groupe contrôle.

Malgré ces données encourageantes, l'utilisation de l'héparine pour la prévention secondaire des issues obstétricales médiées par le placenta est toujours controversée. De plus, à ce jour, aucun organisme ne recommande formellement son utilisation pour cette indication. Il s'agit donc plutôt d'une décision qui doit être prise par la patiente et l'équipe médicale après examen des avantages, du coût et des effets indésirables potentiels d'une telle thérapie.

Traitements antihypertenseurs recommandés

Objectifs

Le but du traitement de l'hypertension est de prévenir les complications chez la mère et le fœtus et de prévenir la prématurité. Si tous les auteurs s'entendent pour traiter l'hypertension grave (≥ 160/110 mm Hg)[6,51], le traitement des autres THG est controversé. Pour une hypertension légère à modérée, la tension artérielle optimale qui permet de diminuer le risque de complications maternelles et fœtales et de maintenir une perfusion placentaire adéquate est présentement à l'étude. En pratique, on recommande de maintenir la tension entre 130-155/80-105 mm Hg chez les patientes qui ne présentent pas de comorbidités et entre 130-139/80-89 mm Hg chez celles qui souffrent de conditions comorbides. Une valeur inférieure risque de causer une diminution du flot utéro-placentaire et de nuire au développement fœtal[51]. Si le traitement de l'hypertension ne diminue pas le risque d'éclampsie ou de prééclampsie, il permet cependant de limiter le risque d'hypertension sévère et d'hémorragie cérébrale chez la mère et pourrait aussi réduire la mortalité périnatale[6,52].

Traitements non pharmacologiques

Les interventions non pharmacologiques doivent tenir compte de la tension artérielle, de l'âge gestationnel, de la présence d'états indésirables de prééclampsie et des facteurs de risque de la mère[53]. Ces mesures sont les suivantes :

- Une alimentation équilibrée sans restriction sodique ou calorique est préconisée. Une teneur réduite en sel a été associée à une déplétion du volume plasmatique et à un risque théorique de RCIU liée à une diminution du flot utéro-placentaire ;

- L'activité physique est recommandée, sauf en cas d'avis médical contraire ;
- La cessation tabagique est également recommandée chez la femme enceinte hypertendue.

Traitements antihypertenseurs pharmacologiques

Les médicaments conseillés pendant la grossesse sont présentés dans le tableau IV. Les données d'innocuité des agents antihypertenseurs sont détaillées dans le tableau V.

Tableau IV
Traitements recommandés pour l'hypertension durant la grossesse

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie	Effets indésirables maternels, commentaires
Hypertension légère à modérée (TA 140-159/90-105 mm Hg)[6,51,54]			
Première intention	**MÉTHYLDOPA**	Dose initiale : • 250 mg par voie orale 2 à 4 fois par jour (augmenter jusqu'à une dose maximale de 2 000 mg par jour).	Début : sédation, céphalées, nausées, diarrhées. Autres : élévation des transaminases (5 %), anémie hémolytique (1 à 6 %), hyperthermie (3 %), dépression (rare), congestion nasale (rare). 6 notifications d'hépatotoxicité publiées chez des femmes enceintes recevant du méthyldopa depuis 2 à 9 semaines[55,56]. Effet réversible après l'arrêt de la molécule. Ni la grossesse ni la dose de méthyldopa ne semblent augmenter le risque d'hépatotoxicité. Contre-indiqué chez les patientes ayant une atteinte hépatique. Un suivi des signes et symptômes de toxicité hépatique est recommandé. En cas d'hépatotoxicité, le traitement doit être interrompu.
Deuxième intention	**LABÉTALOL**	Dose initiale : • 100-200 mg par voie orale 2 à 3 fois par jour (augmenter jusqu'à une dose maximale de 1 200 mg par jour).	Hypotension (17 %), céphalées (8 %), fatigue (2-7 %), étourdissements (3-13 %), nausées (1-6 %), syndrome de Raynaud (3 %), picotement du cuir chevelu (2-5 %), bronchospasme (1 %). À éviter chez les patientes souffrant d'asthme ou d'insuffisance cardiaque.
Troisième intention	**NIFÉDIPINE À LIBÉRATION PROLONGÉE (XL)**	Dose initiale : • 20-30 mg par voie orale 1 à 2 fois par jour (augmenter jusqu'à une dose maximale de 120 mg par jour).	Œdème (10-30 %), céphalées (16 %), fatigue (6 %), étourdissements (4 %), constipation (3 %), crampes musculaires (3 %), bouffées de chaleur (2 %), palpitations (2 %). En pratique, il est possible d'utiliser la formulation à libération prolongée 2 fois par jour quand la tension artérielle n'est pas maîtrisée avec une prise uniquotidienne.

Troisième intention (suite)	**Méthyldopa + agent de deuxième intention**	Voir posologie ci-dessus.	
	Méthyldopa + hydralazine	Dose initiale d'hydralazine : • 10 mg par voie orale 4 fois par jour (augmenter jusqu'à une dose maximale de 200 mg par jour).	Hydralazine : tachycardie réflexe, hypotension orthostatique, bouffées de chaleur, céphalées.
Hypertension grave (TA ≥ 160/110 mm Hg)[57-59]			
Les agents utilisés pour traiter l'hypertension grave sont classés par ordre alphabétique. La décision d'utiliser un agent ou un autre dépend de la condition et des antécédents de la patiente ainsi que de l'expérience du clinicien. Plusieurs antihypertenseurs peuvent être associés si la situation clinique le justifie.	**Clonidine**	0,05-0,2 mg par voie orale 2 à 4 fois par jour (dose maximale : 0,8 mg par jour).	Hypotension, étourdissements, somnolence.
	Hydralazine	Dose initiale : • 5 mg par voie intraveineuse ou intramusculaire. • Augmenter jusqu'à obtenir une dose de 10 mg toutes les 20- 40 minutes (maximum de 20 mg au total par voie intraveineuse et de 30 mg par voie intramusculaire). • Administration en perfusion intraveineuse de 0,5-10 mg par heure.	Tachycardie, céphalées et nausées. Par rapport au labétalol, l'hydralazine par voie parentérale est associée à un risque accru d'hypotension, d'échec de traitement, de placenta *abruptio,* d'oligurie et de césarienne[58].
	Labétalol	Doses intermittentes : • 10-20 mg par voie intraveineuse, puis 20 à 80 mg par voie intraveineuse toutes les 20 minutes (maximum de 300 mg). Perfusion intraveineuse continue : • Bolus de 30 mg par voie intraveineuse, puis 0,5 à 2 mg par minute (modifier le débit aux 20 minutes si nécessaire pour un maximum de 2 mg par minute) jusqu'à l'obtention de l'effet désiré et retourner au débit de 0,5 mg par minute par la suite.	Effet maximal 5 minutes après l'injection. À éviter chez les patientes souffrant d'asthme ou d'insuffisance cardiaque. Prend de plus en plus la place de l'hydralazine en raison de son effet rapide et fiable et de son meilleur profil d'effets indésirables.
	Nifédipine (libération immédiate)	5-10 mg par voie orale toutes les 30 minutes.	Effet maximal 20 minutes après l'administration. Aussi efficace que l'hydralazine et le labétalol. Cette formulation doit être administrée sous surveillance médicale : évaluer les signes vitaux avant et 20 minutes après chaque dose. Bien qu'on ait rapporté quelques cas de blocages neuromusculaires et d'hypotensions marquées avec l'utilisation concomitante de sulfate de magnésium et de nifédipine pour la prévention de l'éclampsie, une étude a démontré que ces complications étaient rares.

Tableau V
Données d'innocuité des antihypertenseurs durant la grossesse

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Agonistes alpha$_2$-adrénergiques centraux		
CLONIDINE	• Pas d'augmentation du taux de malformations majeures chez 65 nouveau-nés exposés à la clonidine durant le premier trimestre selon une étude de surveillance et une étude de cohortes[60,61]. • Aucune différence entre les groupes exposés à la clonidine (n=47) et au méthyldopa (n=48) aux deuxième et troisième trimestres concernant le contrôle de l'hypertension, la morbidité maternelle et la mortalité et la morbidité fœtales[62].	La clonidine est moins bien étudiée que le méthyldopa. Utiliser au besoin lors d'ajustement du traitement antihypertenseur en combinaison avec d'autres agents ou pour le traitement de l'hypertension grave. Le méthyldopa est l'agent de première intention pour le traitement de l'hypertension légère à modérée durant la grossesse. Expérience clinique importante : antihypertenseur le plus utilisé pendant la grossesse depuis de nombreuses années.
MÉTHYLDOPA	• Pas d'augmentation du taux de malformations majeures ni de patron d'anomalies identifié chez plus de 300 nouveau-nés exposés au méthyldopa au premier trimestre dans une étude de surveillance, une étude de cohortes et une étude cas-témoins[60,61,63]. • 6 notifications d'hépatotoxicité maternelle isolées[51,52] (voir tableau IV). • Aucune toxicité fœtale ou maternelle n'a été observée dans de nombreuses séries de cas qui datent des années 1960-70[60]. • Notifications de réactions transitoires et isolées (tremblements, irritabilité et diminution de la Tas) ne semblant pas avoir d'impact clinique significatif chez des nouveau-nés exposés au méthyldopa en fin de grossesse dans les années 1980-90 (voir tableau III)[64-66]. • Croissance et développement mental et/ou physique similaires à ceux d'un groupe témoin chez des enfants exposés au méthyldopa *in utero* et examinés à 18 mois (n=46)[67], à 7 ans et demi (n=98)[68] et entre 3 et 12 ans[69]. Une étude a observé des tailles et des circonférences crâniennes plus petites chez des garçons nés de mères traitées avec le méthyldopa[68]. • Des troubles du sommeil ont été rapportés chez des enfants de 4 à 10 ans à la suite d'une exposition au méthyldopa *in utero* (n=61) dans une étude de cohortes[70]. Les résultats ne sont toutefois pas significatifs et la méthodologie de l'étude comporte des biais importants.	
Bloquants bêta-adrénergiques		
ACÉBUTOLOL	• Cardiosélectif avec activité sympathomimétique intrinsèque[60]. • Aucun effet tératogène observé chez 2 espèces animales[72]. • Aucune anomalie décelée chez 56 nouveau-nés exposés à l'acébutolol, dont 6 au premier trimestre[73].	

Acébutolol (suite)	• Plus de bradycardies, d'hypotensions et d'hypoglycémies transitoires chez 10 nouveau-nés exposés à l'acébutolol peu de temps avant l'accouchement, par rapport à un groupe de nouveau-nés exposés au méthyldopa[60].	L'utilisation de bêtabloquants au premier trimestre n'est pas associée à une augmentation du risque de malformation majeure. Deux groupes de chercheurs ont rapporté une augmentation du risque de malformation cardiovasculaire (2 à 3 fois) à la suite d'une exposition en début de grossesse, mais les auteurs émettent l'hypothèse qu'un contrôle inadéquat de la TA (hypotension ou hypertension) serait davantage en cause et aurait induit une diminution du flot vasculaire utérin[61,63]. Les bénéfices maternels et périnatals bien établis des bloquants bêta-adrénergiques en font des agents de deuxième intention après le méthyldopa pour le traitement de l'hypertension légère à modérée[6]. Les bêtabloquants ont été associés à un risque accru de RCIU lorsqu'ils sont utilisés aux deuxième et troisième trimestres[60]. Une échographie de croissance est donc recommandée (voir tableau III). Les nouveau-nés exposés à un bêtabloquant en fin de grossesse devraient être examinés pour des signes de blocage bêta-adrénergique (bradycardie, hypotension, hypoglycémie). Ceux-ci peuvent survenir durant la période postnatale immédiate et perdurer 24 à 48 heures après la naissance (voir tableau III)[60,71]. Le labétalol demeure un agent de première intention lorsqu'on envisage d'utiliser un bêtabloquant pour traiter l'hypertension. En raison de ses effets alpha-bloquants, il est, théoriquement, moins associé à un risque accru de RCIU. L'effet alpha-bloquant, qui diminue la résistance périphérique, pourrait permettre une diminution moindre de la perfusion utéro-placentaire par rapport aux autres bêtabloquants[60]. Le propranolol, le métoprolol ou l'aténolol sont généralement envisagés dans les cas d'arythmie. Le propranolol demeure l'agent de première intention de cette classe pour la prophylaxie des migraines (voir chapitre 42 « Migraines et céphalées »).
Aténolol	• Cardiosélectif sans activité sympathomimétique intrinsèque[60]. • Étude de surveillance portant sur 105 nouveau-nés exposés à l'aténolol au premier trimestre : 11,4 % de malformations majeures ; pathologies maternelles et médicaments concomitants inconnus[60]. • Étude portant sur 31 nouveau-nés exposés à l'aténolol, dont 5 au premier trimestre : aucune anomalie décelée[73]. • Pas d'association avec les malformations cardiovasculaires selon une étude cas-témoins portant sur 11 nouveau-nés exposés en début de grossesse[63]. • Augmentation du risque de malformation cardiovasculaire (2 à 3 fois) à la suite d'une exposition à un bêtabloquant en début de grossesse, dont 303 expositions à l'aténolol dans une étude de cohortes. Les auteurs ne spécifient toutefois pas s'il existe un risque avec l'aténolol[61]. • RCIU rapportées chez 7 fœtus sur 25 exposés à l'aténolol dans une étude le comparant au vérapamil (pas de RCIU avec le vérapamil)[75]. • Signes de blocage bêta-adrénergique rapportés chez des nouveau-nés (voir tableau III)[74]. • Développement physique et/ou neurologique normal à l'âge de 1 et 2 ans[74,76]. • Notification de 1 cas de fibromatose rétropéritonéale chez un nouveau-né exposé à l'aténolol *in utero*[77].	
Bisoprolol	• Cardiosélectif sans activité sympathomimétique intrinsèque[60]. • Aucun effet tératogène observé chez 2 espèces animales[60]. • Notification de 1 cas de malformations multiples (fente labiopalatine et hypertélorisme) chez 1 bébé exposé au bisoprolol, au sumatriptan et au naproxène pendant les 5 premières semaines de gestation[78]. • Augmentation du risque de malformation cardiovasculaire (2 à 3 fois) à la suite d'une exposition à un bêtabloquant en début de grossesse, dont 9 expositions au bisoprolol. Ces études ne spécifient toutefois pas s'il existe un risque avec le bisoprolol[61,63].	

ESMOLOL	• Cardiosélectif sans activité sympathomimétique intrinsèque[60]. • Aucun effet tératogène observé chez 2 espèces animales[60]. • Aucune notification d'exposition au premier trimestre n'a été retrouvée. • Signes de blocage bêta-adrénergique rapportés chez des nouveau-nés exposés en fin de grossesse (voir tableau III)[60].	
LABÉTALOL	• Bloquant alpha et bêta-adrénergique sans activité sympathomimétique intrinsèque[60]. • Étude de surveillance : 29 expositions durant le premier trimestre, 4 malformations majeures (types d'anomalies non précisés)[60]. • Augmentation du risque de malformation cardiovasculaire (2 à 3 fois) à la suite d'une exposition à un bêtabloquant en début de grossesse, dont 184 au labétalol. Ces études ne spécifient toutefois pas s'il existe un risque avec le labétalol[61,63]. • Développement physique et mental normal à l'âge de 18 mois (n=50 ; exposition pendant 14 jours au troisième trimestre)[67] et entre l'âge de 3 et 12 ans (n=32)[69]. • Des TDAH ont été rapportés chez des enfants exposés au labétalol *in utero* (n=59) et examinés entre 4 et 10 ans[70]. Ces résultats ne sont toutefois pas significatifs et la méthodologie de l'étude comporte des biais importants. • Blocage bêta-adrénergique rapporté chez plusieurs nouveau-nés exposés au labétalol en fin de grossesse (voir tableau III)[79]. Notification de 2 cas d'épanchements péricardiques et d'hypertrophies myocardiques après une exposition au labétalol *in utero*[74,80].	
MÉTOPROLOL	• Cardiosélectif sans activité sympathomimétique intrinsèque[60]. • 52 nouveau-nés exposés au premier trimestre dans une étude de surveillance : 5,8 % de malformations majeures (types d'anomalies non précisés)[60]. • Augmentation du risque de malformation cardiovasculaire (2 à 3 fois) à la suite d'une exposition à un bêtabloquant en début de grossesse, dont 349 au métoprolol. Ces études ne spécifient toutefois pas s'il existe un risque avec le métoprolol[61,63]. • Aucun effet néfaste noté chez plus de 130 nouveau-nés exposés au métoprolol aux deuxième et troisième trimestres dans plusieurs essais cliniques[60].	
NADOLOL	• Non cardiosélectif et sans activité sympathomimétique intrinsèque[60]. • Pas d'augmentation du taux de malformations majeures dans une étude de surveillance portant sur 71 nouveau-nés exposés au premier trimestre[60].	

Pindolol	• Non cardiosélectif, mais activité sympathomimétique intrinsèque[60]. • Étude portant sur 38 nouveau-nés exposés au pindolol, dont 7 au premier trimestre ; 1 cas de reflux vésico-urétral[73]. • Augmentation du risque de malformation cardiovasculaire (2 à 3 fois) à la suite d'une exposition à un bêtabloquant en début de grossesse, dont 129 au pindolol. Ces études ne spécifient toutefois pas s'il existe un risque avec le pindolol[61,63]. • Aucun effet néfaste n'a été rapporté dans plusieurs petites séries de cas d'exposition aux deuxième et troisième trimestres[60,75].	
Propranolol	• Non cardiosélectif et sans activité sympathomimétique intrinsèque[60]. • 274 nouveau-nés exposés au premier trimestre dans une étude de surveillance : 4 % de malformations majeures[60]. • Augmentation du risque de malformation cardiovasculaire (2 à 3 fois) à la suite d'une exposition à un bêtabloquant en début de grossesse, dont 26 au propranolol. Ces études ne spécifient toutefois pas s'il existe un risque avec le propranolol[61,63]. • 167 nouveau-nés exposés au propranolol *in utero* : 14 % de RCIU, 10 % d'hypoglycémie et 7 % de bradycardie. Les complications semblent plus fréquentes avec des doses quotidiennes de 160 mg et plus[60]. • Le propranolol a été associé à une diminution de la réactivité fœtale[60].	
Timolol	• Non cardiosélectif et sans activité sympathomimétique intrinsèque[60]. • Aucun effet tératogène observé chez 3 espèces animales[60]. • 3 notifications de cas[60] : - Timolol 0,5 % en gouttes ophtalmiques durant toute la grossesse (pilocarpine et acétazolamide en concomitance) : naissance à 36 semaines, hyperbilirubinémie, hypocalcémie, hypomagnésémie et acidose métabolique dans les 48 premières heures de vie. Lien de causalité avec le timolol peu probable ; - Timolol 0,5 % en gouttes ophtalmiques commencé avant la conception et poursuivi jusqu'à 30 semaines : bradycardie fœtale (sans anomalie cardiaque ni présence d'hydrops) découverte à 21 semaines de gestation, résolution de la bradycardie à la suite de la diminution de la concentration de timolol 0,25 %, puis apparition à la naissance (à terme) d'une tachycardie ventriculaire avec extra systole auriculaire nécessitant une digitalisation ; - Prise orale de timolol, de prazosin et de métyrosine pour le traitement d'un phéochromocytome récurrent chez une patiente hypertendue : naissance à 33 semaines pour détresse fœtale ; acidose métabolique légère avec multiples infarctus placentaires et retard de croissance chez l'enfant.	

Bloquants du canal calcique (BCC)		
Dihydropyridines		
AMLODIPINE	• Aucun effet tératogène observé chez 2 espèces animales[60]. • 1 notification avec anomalies majeures multiples (incluant une anomalie du tube neural) et une anomalie mineure (pyélectasie gauche) observées dans une étude prospective multicentrique portant sur 38 expositions au premier trimestre[82]. • Pas d'augmentation du risque de malformation cardiovasculaire selon une étude de cohortes (n=47) et une étude cas-témoins (n non mentionné)[61,63].	Il est préférable d'éviter les BCC durant le premier trimestre, car le calcium joue un rôle important dans le processus de l'embryogénèse[81]. Les données actuelles permettent toutefois de rassurer une patiente exposée à la nifédipine en début de grossesse[61,63]. La nifédipine est un agent de troisième intention après le méthyldopa et le labétalol pour le traitement de l'hypertension légère à modérée et de première intention parmi les BCC pour le traitement de l'hypertension en grossesse[6]. Complications néonatales rarement rapportées : 7 notifications de convulsions (dont 1 seule avec hypocalcémie néonatale) rapportées dans une étude rétrospective récente sur l'utilisation des BCC[71].
FÉLODIPINE	• Anomalies digitales chez des lapins à des doses proches des doses recommandées chez l'humain[60] • 3 notifications de cas avec la félodipine chez des femmes enceintes sans anomalies majeures[83] : - Félodipine et aténolol pendant toute la grossesse ; - Félodipine à partir de 6 semaines de grossesse ; - IECA et diurétique (molécules non spécifiées) jusqu'à 7 semaines de grossesse, puis félodipine à partir de 11 semaines et labétalol ajouté à 28 semaines[1]. Bébés de faible poids à la naissance. • Aucune malformation majeure observée dans une étude prospective multicentrique portant sur 21 expositions au premier trimestre[82]. • Pas d'augmentation du risque de malformation congénitale ni d'anomalie des membres dans une étude cas-témoins évaluant 586 expositions à un BCC, dont la félodipine (nombre d'expositions non mentionné pour cet agent), durant la grossesse et au premier trimestre[84]. Aucun patron d'anomalies identifié dans cette publication.	
NIFÉDIPINE	• Anomalies digitales observées chez 2 espèces animales, et autres anomalies diverses (malformations squelettiques, fentes palatines) chez 3 espèces animales à des doses similaires ou supérieures à celles utilisées chez l'humain[60]. • 4 observations cliniques isolées de malformations des membres ou des doigts rapportées chez l'humain ; lien de causalité inconnu[85]. • 2 malformations majeures notées chez 37 nouveau-nés exposés au premier trimestre dans une étude de surveillance[60] et 2 malformations majeures (hernie ombilicale, anomalie septale) et 1 anomalie mineure (dysplasie de la hanche) observées dans une étude prospective multicentrique portant sur 76 expositions au premier trimestre[82]. • Pas d'augmentation du risque d'anomalie cardiovasculaire selon une étude de cohortes (n=53)[57] et 2 études cas-témoins[61,63,87].	

Nifédipine (suite)	• Pas d'augmentation du taux de malformations majeures par rapport au groupe témoin dans une étude de cohortes portant sur 78 femmes traitées avec un BCC pendant le premier trimestre (nifédipine : 44 %, vérapamil : 41 %, autres : diltiazem, nimodipine, félodipine). Le taux de prématurité et le poids à la naissance étaient plus faibles dans le groupe traité avec les BCC[86]. • Pas d'augmentation du risque de malformation congénitale ni d'anomalie des membres dans une étude cas-témoins évaluant 586 expositions à un BCC, dont la nifédipine (nombre d'expositions non mentionné pour cet agent), durant la grossesse et au premier trimestre[84]. Aucun patron d'anomalies identifié dans cette publication. • Développement physique et neurologique normal lors d'une évaluation à 18 mois de 110 enfants exposés *in utero*[88].	
Non-dihydropyridines		
Diltiazem	• Malformations squelettiques rapportées chez les animaux à des doses supérieures aux doses humaines[60]. • Étude de surveillance portant sur 27 nouveau-nés exposés au premier trimestre : 14 % de malformations majeures, dont 2 malformations cardiaques[60]. • Aucune anomalie majeure et 1 malformation mineure (orteil) observée dans une étude prospective multicentrique portant sur 41 nouveau-nés exposés au premier trimestre[82]. • Pas d'augmentation du taux de malformations majeures par rapport au groupe témoin dans une étude de cohortes portant sur 78 femmes traitées avec un BCC pendant le premier trimestre, dont le diltiazem (nombre d'expositions non mentionné pour cet agent). Le taux de prématurité et le poids à la naissance étaient plus faibles dans le groupe traité avec les BCC[86].	
Vérapamil	• Aucune malformation observée chez 2 espèces animales à des doses supérieures aux doses humaines[60]. • Pas d'augmentation du taux de malformations majeures dans une étude de surveillance portant sur 76 nouveau-nés exposés au premier trimestre[60]. • Pas d'augmentation du risque de malformation congénitale ni d'anomalie des membres dans une étude cas-témoins évaluant 586 expositions à un BCC, dont le vérapamil (nombre d'expositions non mentionné pour cet agent), durant la grossesse et au premier trimestre[84]. Aucun patron d'anomalies identifié dans cette publication. • 2 malformations majeures (dont 1 associée à la prise concomitante d'un anticonvulsivant par la mère) et 4 anomalies mineures (dont 1 trisomie 21) observées dans une étude prospective multicentrique portant sur 62 expositions au premier trimestre[82].	

VÉRAPAMIL (suite)	• Toxicité fœtale : augmentation du taux de RCIU comparé à la dihydralazine seule, mais moindre comparé au pindolol et à l'aténolol[75,89]. Aucune toxicité rapportée lors du traitement des arythmies fœtales et du travail prétermе[60,81].	
Vasodilatateurs périphériques		
HYDRALAZINE	• Anomalies digitales chez 1 espèce animale à des doses supérieures à celles utilisées chez l'humain[60]. • Pas d'augmentation du taux de malformations congénitales dans des études de surveillance portant sur 48 cas d'exposition au premier trimestre[60]. • Utilisation de l'hydralazine en fin de grossesse : 3 cas de thrombocytopénie néonatale transitoire avec saignement[60]. • Une méta-analyse a associé l'hydralazine à un risque plus élevé d'effet indésirable maternel (par ex., hypotension, oligurie) et de complication obstétricale (par ex., placenta *abruptio*, recours à la césarienne), mais plus faible de bradycardie néonatale que le labétalol dans le traitement de l'hypertension grave[58].	L'hydralazine a été pendant longtemps un agent de première intention pour le traitement de l'hypertension grave ; toutefois, les données récentes la relèguent plutôt à un traitement de deuxième intention[58].
Diurétiques		
La principale crainte associée aux diurétiques en grossesse est une diminution du volume intravasculaire circulant entraînant une réduction de la perfusion utéro-placentaire. Ce phénomène n'a cependant pas encore été démontré[60].		
Thiazidiques		
CHLORTHALIDONE **HYDROCHLOROTHIAZIDE** **INDAPAMIDE** **MÉTOLAZONE**	• Étude de surveillance portant sur 233 expositions aux thiazidiques au premier trimestre : risque d'anomalie congénitale légèrement augmenté avec la chlorthalidone (n=20) ; toutefois, toutes les mères avaient des pathologies cardiovasculaires, ce qui rend l'interprétation des données discutable[60]. • Pas d'augmentation du taux d'anomalies congénitales dans 1 étude de surveillance portant sur 635 expositions à la chlorthalidone (n=20), au chlorothiazide (n=48) ou à l'hydrochlorothiazide (n=567) au premier trimestre ; aucun patron de malformations identifié[60]. • Étude de surveillance portant sur 46 expositions à l'indapamide : 6,5 % d'anomalies majeures, patron d'anomalies identifié[60]. • Les thiazidiques pourraient être diabétogènes chez la femme enceinte[60]. • Quelques cas de thrombocytopénies, d'hypoglycémies, d'hyponatrémies et d'hypokaliémies néonatales ont été rapportés avec les thiazidiques administrés en fin de grossesse (voir tableau III)[60,90].	Les diurétiques thiazidiques ne sont pas des agents de première intention durant la grossesse. Les thiazidiques n'améliorent pas le pronostic de la prééclampsie et peuvent causer une déplétion vasculaire[90].

Diurétiques de l'anse		
Acide éthacrynique **Furosémide**	• Aucune anomalie observée avec l'acide éthacrynique et le furosémide dans des études sur plusieurs espèces animales[60]. • Aucune étude humaine n'a été retrouvée avec l'acide éthacrynique. • Étude de surveillance : 350 expositions au furosémide au premier trimestre : 5,1 % d'anomalies congénitales sans patron d'anomalies identifié[60].	Les diurétiques de l'anse ne sont pas des traitements de première intention chez la femme enceinte. Le furosémide peut être administré à court terme dans certaines conditions (œdème pulmonaire, hypertension grave, insuffisance cardiaque) en utilisant la dose minimale efficace[6].
Épargneurs de potassium		
Amiloride	• Aucune anomalie observée dans des études sur plusieurs espèces animales[60]. • Étude de surveillance : 28 cas d'exposition à l'amiloride au premier trimestre, 2 anomalies observées[60].	Les diurétiques épargneurs du potassium ne sont pas des agents de première intention pendant la grossesse. L'utilisation du triamtérène semble être associée à une augmentation du taux d'anomalies congénitales selon 3 études portant sur les antagonistes des folates : un suivi échographique détaillé est recommandé en cas d'exposition au premier trimestre (voir tableau III).
Spironolactone	Voir le chapitre 12 « Acné vulgaire ».	
Triamtérène	• Étude de surveillance : 318 expositions au triamtérène au premier trimestre : 4,7 % d'anomalies majeures[60]. • Association entre une exposition aux antagonistes des folates (nombre d'expositions au triamtérène non mentionné) au premier trimestre et diverses anomalies congénitales telles que des anomalies du tube neural, des malformations cardiovasculaires et des fentes palatines dans 3 études ; risque diminué en présence d'acide folique[91-93]. • Une étude cas-témoins portant sur 1 242 enfants atteints d'anomalies du tube neural ne révèle pas d'augmentation du risque[92].	
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)		
Bénazépril **Captopril** **Cilazapril** **Énalapril** **Énalaprilat** **Fosinopril** **Lisinopril** **Périndopril** **Quinapril** **Ramipril** **Trandolapril**	Premier trimestre • Études de surveillance sur l'exposition au premier trimestre : 1 malformation majeure notée parmi 49 enfants[94] et 10 malformations majeures notées (7 %) parmi 141 enfants exposés au captopril (n=86), à l'énalapril (n=40) ou au lisinopril (n=15)[41], aucun patron d'anomalies identifié[60]. • Étude de cohortes américaine portant sur 209 nouveau-nés exposés à un IECA au premier trimestre : augmentation du risque de malformations majeures (7,1 %), notamment cardiovasculaires (7 anomalies) et du système nerveux central (3 anomalies)[95]. Cette étude n'a pas contrôlé tous les biais, incluant le diabète chez la mère. • Aucune anomalie cardiovasculaire n'a été isolée dans 2 études cas-témoins et 1 étude de cohortes (n=150) en début de grossesse[61,63,87].	Les IECA sont associés à des effets tératogènes aux deuxième et troisième trimestres ; il faut donc les éviter durant la grossesse. Les effets tératogènes au premier trimestre sont moins clairs et, dans certains cas particuliers (par ex., néphropathie), la poursuite du traitement peut être envisagée jusqu'à la confirmation de la grossesse. En cas d'exposition durant la grossesse, un suivi échographique est recommandé (voir tableau III).

BÉNAZÉPRIL **CAPTOPRIL** **CILAZAPRIL** **ÉNALAPRIL** **ÉNALAPRILAT** **FOSINOPRIL** **LISINOPRIL** **PÉRINDOPRIL** **QUINAPRIL** **RAMIPRIL** **TRANDOLAPRIL** (suite)	• Étude de cohortes portant sur 224 femmes exposées à un IECA (99,2 % au premier trimestre) : taux d'anomalies comparable à ceux d'un groupe exposé à d'autres antihypertenseurs et d'un groupe exposé à des médicaments considérés comme non tératogènes. 2 anomalies du système nerveux central et 1 anomalie cardiovasculaire identifiées dans le groupe IECA-ARA[96]. • Étude de cohortes britannique portant sur 71 femmes exposées au lisinopril (n=39), au ramipril (n=14), à l'énalapril (n=11), au périndopril (n=4), au captopril (n=1), au trandolapril (n=1) ou au quinapril (n=1) en début de grossesse : 6 anomalies sur 59 naissances vivantes (10,2 %), dont 1 anomalie septale ventriculaire ; aucun patron d'anomalies identifié[97]. • Étude de cohortes rétrospective américaine : taux d'anomalies majeures, d'anomalies cardiovasculaires et d'anomalies du tube neural du groupe recevant un IECA similaires à ceux du groupe recevant d'autres antihypertenseurs. Par ailleurs, dans le groupe de femmes hypertendues non traitées, on notait une augmentation du risque de ces mêmes anomalies après ajustement (âge maternel, ethnie, parité, diabète pré-existant, obésité)[98]. **Deuxième et troisième trimestres** • Plusieurs notifications de cas associant les IECA à un risque accru d'hypotension fœtale et néonatale prolongée, d'hypoplasie pulmonaire, de syndrome de détresse respiratoire, d'oligohydramnios, d'hypoplasie des os du crâne, de malformations osseuses et articulaires, de persistance du canal artériel, de RCIU, de travail prématuré, d'anurie, d'insuffisance rénale fœtale et néonatale (pouvant nécessiter une dialyse) et de décès fœtal ou néonatal[99-101].	
Antagonistes des récepteurs I de l'angiotensine II (ARA)		
CANDÉSARTAN **ÉPROSARTAN** **IRBÉSARTRAN** **LOSARTAN** **TELMISARTAN** **VALSARTAN**	Le mécanisme d'action des ARA est similaire à celui des IECA et le nombre de publications sur les ARA est limité. **Premier trimestre** Près de 200 expositions au premier trimestre ont été rapportées sans augmentation du risque de malformation majeure ni patron d'anomalies identifié. Le nombre d'expositions est cependant limité pour évaluer le risque. • 1 notification d'agénésie rénale unilatérale avec hypospadias et anomalies squelettiques chez un garçon dont la mère avait reçu du candésartan tout au long de la grossesse[102]. • 1 notification d'exencéphalie et d'agénésie rénale unilatérale chez le fœtus d'une mère diabétique exposée à l'irbésartan en début de grossesse[103]. • 3 naissances de bébés normaux avec l'utilisation du valsartan pendant les 7 à 18 premières semaines de gestation[104].	Les ARA sont associés à des effets tératogènes aux deuxième et troisième trimestre ; il faut donc les éviter durant la grossesse. Les effets tératogènes au premier trimestre sont moins clairs et, dans certains cas particuliers (par ex., néphropathie), la poursuite du traitement peut être envisagée jusqu'à la confirmation de la grossesse. En cas d'exposition durant la grossesse, un suivi échographique est recommandé (voir tableau III).

Candésartan **Éprosartan** **Irbésartran** **Losartan** **Telmisartan** **Valsartan** (suite)	• 3 notifications d'exposition à l'irbésartan et 2 au losartan cessés entre 5 et 25 semaines de gestation[o]: 1 polydactylie (irbésartan), 2 oligohydramnios (irbésartan et losartan) et 1 insuffisance rénale néonatale transitoire (losartan)[105]. • Étude observationnelle portant sur 10 femmes traitées avec un ARA au moins au premier trimestre : 2 dysmorphies craniofaciales et du tractus urinaire (1 tubulaire et 1 corticale)[106]. Exposition à l'irbésartan dans le premier cas et au valsartan et à l'hydrochlorothiazide dans l'autre. • Étude prospective portant sur 37 grossesses exposées à un ARA au premier trimestre : 2 anomalies majeures dont 1 cas d'exencéphalie (mère diabétique sous candésartan cessé à 4 semaines et demi de gestation) et 1 cas de fente palatine avec anomalies cardiovasculaires et RCIU (mère fumeuse sous valsartan, hydrochlorothiazide et métoprolol durant tout le premier trimestre)[107]. • Exposition au candésartan avant 8 semaines de grossesse chez 42 femmes diabétiques normotendues : aucune anomalie identifiée[108]. • Aucune anomalie cardiovasculaire n'a été isolée dans 2 études cas-témoins et 1 étude de cohortes (n=45) en début de grossesse[61,63,87]. • Étude de cohortes britannique portant sur 20 femmes exposées au valsartan (n=7), au losartan (n=5), au candésartan (n=4), à l'irbésartan (n=2), au telmisartan (n=2) ou à l'éprosartan (n=1) en début de grossesse : 2 anomalies sur 19 naissances vivantes (5,2 %), aucune anomalie cardiovasculaire, du système nerveux central ni patron d'anomalies identifié[97]. • Étude de cohortes portant sur 28 femmes exposées à un ARA (99,2 % au premier trimestre) : taux d'anomalies comparable à ceux d'un groupe exposé à d'autres antihypertenseurs et d'un groupe exposé à des médicaments considérés comme non tératogènes. 2 anomalies du système nerveux central et 1 anomalie cardiovasculaire identifiées dans le groupe IECA-ARA[96]. **Deuxième et troisième trimestres** L'utilisation des ARA durant les deuxième et troisième trimestres est associée à un risque accru d'insuffisance rénale, d'hypoplasie pulmonaire et crânienne, de contracture des membres et de mortalité *in utero* et néonatale[99-102,104,109,110].	

RCIU : restriction de croissance intra-utérine ; TDAH : trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité

Traitement recommandé de l'hypertension en allaitement

Les données disponibles sur le passage des antihypertenseurs dans le lait maternel sont limitées. Elles sont résumées au tableau VI. Il n'existe pas de lignes directrices claires pour le traitement de l'hypertension chez la femme qui allaite. L'hypertension

(préexistante ou gravidique) devrait dès lors être traitée conformément aux lignes directrices en vigueur pour le traitement de l'hypertension chez l'adulte tout en tenant compte des données d'innocuité durant l'allaitement présentées ci-dessous. La Société canadienne d'hypertension recommande de traiter la femme qui allaite en présence d'hypertension grave ou de symptômes ou d'atteintes des organes cibles (par ex., rétinopathie, néphropathie, insuffisance cardiaque)[6].

Tableau VI
Données sur l'innocuité des antihypertenseurs durant l'allaitement

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Agonistes alpha$_2$-adrénergiques centraux		
MÉTHYLDOPA	• Exposition des enfants estimée à moins de 1 % de la DMAP selon 10 mesures du méthyldopa dans le lait maternel (500 à 2 000 mg par jour)[111]. • Aucun effet indésirable noté chez 15 nourrissons âgés de moins de 8 semaines exposés au méthyldopa par le lait maternel (doses maternelles oscillant entre 250 et 1 500 mg par jour)[112-115]. • 1 cas de gynécomastie et de galactorrhée rapporté chez une fillette de 2 semaines née à terme dont la mère avait reçu 250 mg de méthyldopa par voie orale 3 fois par jour pendant 7 jours. Il s'agit cependant d'un cas isolé et aucun lien de causalité n'a été rapporté[111].	Le méthyldopa est l'agent de première intention parmi les agents centraux.
CLONIDINE	• Exposition des enfants estimée à 7 à 8 % de la DMAP ; aucun effet indésirable rapporté chez les nourrissons (n=13). Croissance et développement psychomoteur normaux à 1 an chez 3 de ces nourrissons (non évalué chez les 10 autres)[111,116]. • Les concentrations sériques mesurées chez 9 enfants allaités correspondent à environ 66 % des niveaux maternels simultanés, sans effet indésirable observé chez les enfants[116]. • Risque théorique d'hypotension et de baisse de la production lactée par diminution de la sécrétion de prolactine[111].	La clonidine peut être utilisée comme traitement d'appoint.
Bloquants bêta-adrénergiques		
ACÉBUTOLOL **ATÉNOLOL** **BISOPROLOL** **ESMOLOL** **LABÉTALOL** **MÉTOPROLOL** **NADOLOL** **PINDOLOL** **PROPRANOLOL** **TIMOLOL**	• Le pourcentage de la DMAP varie selon l'agent[111] : - **Acébutolol** : 9,4 à 13 % (n=3, dose entre 200 et 1 200 mg par jour). Hypotension, bradycardie, tachypnée et somnolence observées chez des nourrissons dont les mères recevaient des doses de 400 mg[117]. - **Aténolol** : 7 à 29 % de la DMAP ou 13 à 35 % de la dose pédiatrique (n=58, dose entre 50 et 200 mg par jour), niveau sérique détecté chez 1 nourrisson sur 25 évalués[118-120]. Bradycardie, cyanose, diminution de la température corporelle et hypotension rapportées chez 1 nourrisson dont la mère recevait 100 mg par jour[121].	Éviter, si possible, l'aténolol et l'acébutolol. De même, en raison de leurs propriétés pharmacocinétiques favorables à une exposition importante, le nadolol et le bisoprolol devraient être évités dans la mesure du possible chez les femmes qui allaitent des enfants prématurés ou très jeunes. Les autres bêtabloquants sont compatibles avec l'allaitement. Privilégier ceux qui ont une demi-vie courte et une forte liaison aux protéines plasmatiques, comme le labétalol, le propranolol ou le métoprolol.

Acébutolol **Aténolol** **Bisoprolol** **Esmolol** **Labétalol** **Métoprolol** **Nadolol** **Pindolol** **Propranolol** **Timolol** (suite)	- **Bisoprolol** : aucun cas retracé. - **Esmolol** : aucun cas retracé. - **Labétalol** : < 1 % de la DMAP (n=37, dose entre 200 et 1 200 mg par jour). Bradycardie rapportée chez 1 prématuré de 26 semaines dont la mère recevait 300 mg par voie orale 2 fois par jour, résolution de l'effet après remplacement du lait maternel par des préparations lactées[122]. - **Métoprolol** : 0,5 à 3,6 % de la DMAP (n=12), niveau sérique détecté chez 3 nourrissons sur 6 évalués. Aucun effet indésirable rapporté chez 6 autres nourrissons observés[121]. - **Nadolol** : 5 à 8 % de la DMAP (n=13, dose entre 20 et 80 mg par jour); les enfants dans ces cohortes n'ont pas été allaités[111,116]. - **Pindolol** : 0,4 % de la DMAP(n=3, 20 mg par jour)[123]. - **Propranolol** : < 1 % ou 3 % de la dose pédiatrique (n=12, dose entre 40 et 160 mg par jour)[124-130]. - **Timolol** : < 4 % (oral, n=13, dose entre 15 et 30 mg par jour), 0,4 % (ophtalmique, n=2)[131-133].	
Bloqueurs du canal calcique (BCC)		
Dihydropyridines		Le passage dans le lait maternel des BCC est peu documenté. La nifédipine est l'agent de première intention. La quantité de vérapamil et de diltiazem reçue par l'enfant par le lait maternel est faible et risque peu de produire des effets indésirables.
Amlodipine	• Passage dans le lait non mesuré. • Développement physique et neurologique normal et aucun effet indésirable à 3 mois et croissance normale à 1 an de vie chez 2 nourrissons exclusivement allaités dont les mères recevaient 5 à 10 mg par jour[134,135]. • Risque théorique d'accumulation (longue demi-vie d'élimination) et d'effets indésirables chez le nourrisson[111].	
Félodipine	• Passage dans le lait non mesuré. • Risque théorique d'accumulation (longue demi-vie d'élimination) et d'effets indésirables chez le nourrisson[111].	
Nifédipine	• Exposition des enfants estimée à 1 à 2 % de la DMAP ou à moins de 1 % de la dose pédiatrique chez 29 nourrissons (dose entre 30-120 mg par jour) ; aucun effet indésirable rapporté[111]. • Aucun effet indésirable rapporté chez 25 autres nourrissons observés[136-139].	
Non-dihydropyridines		
Diltiazem	• Exposition des enfants estimée à moins de 1 % de la DMAP (n=1, dose de 240 mg par jour) ; aucun effet indésirable rapporté[111]. • Risque théorique d'hypotension et de bradycardie.	

VÉRAPAMIL	• Exposition des enfants estimée à moins de 1 % de la DMAP (n=4, dose entre 240 et 360 mg par jour)[140]. • Aucun effet indésirable rapporté chez 3 enfants allaités[116]. • Risque théorique d'hypotension et de bradycardie.	
Vasodilatateurs périphériques		
HYDRALAZINE	• Exposition des enfants estimée à 2,5 % de la dose pédiatrique; aucun effet indésirable rapporté chez 1 nourrisson allaité[141,142]. • Risque théorique d'hypotension et de sédation (non rapporté).	Le passage dans le lait de l'hydralazine est peu documenté, mais semble faible.
Diurétiques		
Thiazidiques		Les diurétiques thiazidiques ne sont pas des agents de première intention en allaitement en raison d'une crainte théorique de diminution de la production lactée associée à la déplétion volémique. Les agents suivants sont à privilégier : hydrochlorothiazide, furosémide, spironolactone.
CHLORTHALIDONE **HYDROCHLOROTHIAZIDE** **INDAPAMIDE** **MÉTOLAZONE**	• Exposition des enfants estimée à moins de 1 % de la dose d'hydrochlorothiazide utilisée en néonatologie (n=1) ; pas de concentration détectable dans le sérum de l'enfant[111,116]. • Aucune donnée sur le passage dans le lait maternel avec les autres agents de cette classe.	
Diurétiques de l'anse		
ACIDE ÉTHACRYNIQUE	• Aucune donnée sur le passage dans le lait maternel n'a été retracée.	
FUROSÉMIDE	• Passage dans le lait non quantifié mais probablement faible. Demi-vie d'élimination rapide (30 à 120 minutes), forte liaison aux protéines plasmatiques. Bonne expérience clinique en néonatologie et en pédiatrie[111].	
Épargneurs de potassium		
AMILORIDE	• Aucune donnée sur le passage dans le lait maternel n'a été retracée.	
SPIRONOLACTONE	• Voir le chapitre 12 « Acné vulgaire ».	
TRIAMTÉRÈNE	• Aucune donnée sur le passage dans le lait maternel n'a été retracée.	
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)		
BÉNAZÉPRIL **CAPTOPRIL** **CILAZAPRIL** **ÉNALAPRIL** **ÉNALAPRILAT** **FOSINOPRIL** **LISINOPRIL** **PÉRINDOPRIL** **QUINAPRIL** **RAMIPRIL** **TRANDOLAPRIL**	• Captopril : 0,02 % de la DMAP ou 1 % de la dose pédiatrique. Aucun effet indésirable rapporté chez les nourrissons allaités (n=12)[111,116]. • Énalapril : 0,02 % de la DMAP (n=7)[111]. • Quantité de fosinopril non détectable dans le lait humain (selon le fabricant)[111]. • Quinapril : 1 et 2,6 % de la DMAP. Concentrations dans le lait maternel indétectables 4 heures après la dose (n=6)[143]. • Quantité de ramipril indécelable dans le lait après une dose unique de 10 mg[111]. • Aucune donnée pour le cilazapril, le lisinopril, le périndopril et le trandolapril.	Les IECA qui ont été étudiés passent en faible quantité dans le lait maternel et pourraient être compatibles avec l'allaitement. Les enfants prématurés et les nouveaunés peuvent cependant être plus sensibles aux effets des IECA.

Antagonistes des récepteurs I de l'angiotensine II (ARA)		
Candésartan **Éprosartan** **Irbésartran** **Losartan** **Telmisartan** **Valsartan**	• Aucune donnée sur le passage dans le lait maternel n'a été retrouvée.	Les ARA ne sont pas des agents de première intention pendant l'allaitement. Il est préférable de privilégier un IECA, car le passage dans le lait de quelques-uns d'entre eux a été évalué.

DMAP : dose maternelle ajustée au poids

Références

1. Santé Canada. *Rapport spécial sur la mortalité maternelle et la morbidité maternelle grave au Canada –Surveillance accrue : la voie de la prévention.* Ottawa : Ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux du Canada, 2004. www.phac-aspc.gc.ca/rhs-ssg/srmm-rsmm/index-fra.php
2. Department of Health, Welsh Office, Scottish Office Department of Health, Department of Health and Social Services, Northern Ireland. *Why Mothers Die. Report on Confidential Enquiries into Maternel Deaths in the United Kingdom, 1997-1999.* London, The Stationary Office, 2001.
3. Australia Institute of Health and Welfare. *Report on Maternal Deaths in Australia, 1994-96.* AIHW Cat. N° PER 13. Canberra, Australia Institute of Health and Welfare, 2001.
4. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, et al. « Pregnancy-related mortality surveillance, United States, 1991-1999 ». *MMWR Surveill Summ* 2003 ; 52 : 1-8.
5. Barrilleaux PS, Martin Jr JN. « Hypertension therapy during pregnancy ». *Clin Obstet Gynecol* 2002 ; 45 : 22-34.
6. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P. « Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy ». *J Obstet Gynaecol Can* 2008 ; 30 : S1-48.
7. Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. « First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy ». *Hypertension* 2009 ; 53 : 812-8.
8. Broughton Pipkin F, Sharif J, Lal S. « Predicting high blood pressure in pregnancy: a multivariate approach ». *J Hypertens* 1998 ; 16 : 221-9.
9. Martin JN, Jr., Thigpen BD, Moore RC, Rose CH, Cushman J, May W. « Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure ». *Obstet Gynecol* 2005 ; 105 : 246-54.
10. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. « The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) ». *Hypertens Pregnancy* 2001 ; 20 : IX-XIV.
11. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. « Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy ». *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011 ; 25 : 391-403.
12. Hernandez-Diaz S, Toh S, Cnattingius S. « Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study ». *BMJ* 2009 ; 338 : b2255.
13. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. « WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review ». *Lancet* 2006 ; 367 : 1066-74.
14. Kuklina EV, Ayala C, Callaghan WM. « Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States ». *Obstet Gynecol* 2009 ; 113 : 1299-306.
15. Liu S, Joseph KS, Bartholomew S, et al. « Temporal trends and regional variations in severe maternal morbidity in Canada, 2003 to 2007 ». *J Obstet Gynaecol Can* 2010 ; 32 : 847-55.
16. Redman CW, Sargent IL. « Latest advances in understanding preeclampsia ». *Science* 2005 ; 308 : 1592-4.
17. Pijnenborg R, Vercruysse L, Hanssens M. « The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies ». *Placenta* 2006 ; 27 : 939-58.
18. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. « Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy ». *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 180 : 499-506.
19. Milne F, Redman C, Walker J, et al. « The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community ». *BMJ* 2005 ; 330 : 576-80.
20. Brown MA, Gallery ED. « Volume homeostasis in normal pregnancy and pre-eclampsia: physiology and clinical implications ». *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1994 ; 8 : 287-310.

21. Bader RA, Bader ME, Rose DF, Braunwald E. « Hemodynamics at rest and during exercise in normal pregnancy as studies by cardiac catheterization ». *J Clin Invest* 1955 ; 34 : 1524-36.
22. Redman CWG, Jacobson SL, Russel R. « Hypertension in pregnancy ». In : *De Swiet's Medical Disorders in Obstetric Practice*, 5th edition. Edited by R.O. Powrie, M.F. Greene, W. Camann. Blackwell Publishing ; 2010.
23. Jim B, Sharma S, Kebede T, Acharya A. « Hypertension in pregnancy: a comprehensive update ». *Cardiol Rev* 2010 ; 18 : 178-89.
24. Seely EW, Ecker J. « Clinical practice. Chronic hypertension in pregnancy ». *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 439-46.
25. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, et al. « Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units ». *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 667-71.
26. Ray JG, Burrows RF, Burrows EA, Vermeulen MJ. « MOS HIP: McMaster outcome study of hypertension in pregnancy ». *Early Hum Dev* 2001 ; 64 : 129-43.
27. Steer PJ. « The epidemiology of preterm labour : why have advances not equated to reduced incidence? » *BJOG* 2006 ; 113 Suppl 3 : 1-3.
28. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, et al. « Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia ». *Am J Obstet Gynecol* 2002 ; 186 : 66-71.
29. Campbell DM, MacGillivray I, Carr-Hill R. « Pre-eclampsia in second pregnancy ». *Br J Obstet Gynaecol* 1985 ; 92 : 131-40.
30. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. « Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis ». *Am J Obstet Gynecol* 1991 ; 165 : 1408-12.
31. van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, Franx A, Bruinse HW. « Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia ». *Am J Obstet Gynecol* 2006 ; 195 : 723-8.
32. Jamjute P, Ahmad A, Ghosh T, Banfield P. « Liver function test and pregnancy ». *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009 ; 22 : 274-83.
33. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. « Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis ». *BMJ* 2007 ; 335 : 974.
34. Costa Fda S, Murthi P, Keogh R, Woodrow N. « Early screening for preeclampsia ». *Rev Bras Ginecol Obstet* 2011 ; 33 : 367-75.
35. Davies GAL, Leduc L, Crane J, Farine D, Hodges S, Kent N. « Évaluation prénatale du bien-être foetal - Directives cliniques de la SOGC ». *J Soc Obstet Gynaecol Can* 2000 ; 22 : 463-70.
36. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. « WITHDRAWN: Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia ». *Cochrane Database Syst Rev* 2007 : CD000492.
37. Bujold E, Pasquier JC. « Prevention of perinatal death with low-dose aspirin in developing countries ». *Hypertens Res* 2011 ; 34 : 1073-4.
38. Caron N, Rivard GE, Rey E. « Platelet function analyser (PFA-100) in pregnant women under low dose aspirin (AAS) ». *Thromb Res* 2005 ; 115 : 114.
39. Leonhardt A, Bernert S, Watzer B, Schmitz-Ziegler G, Seyberth HW. « Low-dose aspirin in pregnancy: maternal and neonatal aspirin concentrations and neonatal prostanoid formation ». *Pediatrics* 2003 ; 111 : e77-81.
40. Hermida RC, Ayala DE, Iglesias M. « Administration time-dependent influence of aspirin on blood pressure in pregnant women ». *Hypertension* 2003 ; 41 : 651-6.
41. Roberts JM, Myatt L, Spong CY, et al. « Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension ». *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1282-91.
42. Xu H, Perez-Cuevas R, Xiong X, et al. « An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP) ». *Am J Obstet Gynecol* 2010 ; 202 : 239 e1- e10.
43. Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. « Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. Fish Oil Trials In Pregnancy (FOTIP) Team ». *BJOG* 2000 ; 107 : 382-95.
44. Marcoux S, Brisson J, Fabia J. « Calcium intake from dairy products and supplements and the risks of preeclampsia and gestational hypertension ». *Am J Epidemiol* 1991 ; 133 : 1266-72.
45. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L. « Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems ». *Cochrane Database Syst Rev* 2010 : CD001059.
46. Magee L, Sawchuck D, Synnes A, von Dadelszen P. « SOGC Clinical Practice Guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection ». *J Obstet Gynaecol Can* 2011 ; 33 : 516-29.

47. Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. « Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia ». *Cochrane Database Syst Rev* 2003 : CD000025.
48. Makrides M, Crowther CA. « Magnesium supplementation in pregnancy ». *Cochrane Database Syst Rev* 2001 : CD000937.
49. Mello G, Parretti E, Fatini C, et al. « Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women ». *Hypertension* 2005 ; 45 : 86-91.
50. Gris JC, Chauleur C, Molinari N, et al. « Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial ». *Thromb Haemost* 2011 ; 106 : 1053-61.
51. von Dadelszen P, Menzies J, Gilgoff S, et al. « Evidence-based management for preeclampsia ». *Front Biosci* 2007 ; 12 : 2 876-89.
52. Chung NA, Beevers DG, Lip GY. « Management of hypertension in pregnancy ». *Am J Cardiovasc Drugs* 2001 ; 1 : 253-62.
53. Moutquin JM, Garner PR, Burrows RF, et al. « Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy ». *CMAJ* 1997 ; 157 : 907-19.
54. Magee LA. « Drugs in pregnancy. Antihypertensives ». *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001 ; 15 : 827-45.
55. Ali T, Srinivasan N, Le V, Rizvi S. « Alpha-methyldopa hepatotoxicity in pregnancy ». *J Coll Physicians Surg Pak* 2009 ; 19 : 125-6.
56. Slim R, Ben Salem C, Hmouda H, Bouraoui K. « Hepatotoxicity of alpha-methyldopa in pregnancy ». *J Clin Pharm Ther* 2010 ; 35 : 361-3.
57. Frishman WH, Schlocker SJ, Awad K, Tejani N. « Pathophysiology and medical management of systemic hypertension in pregnancy ». *Cardiol Rev* 2005 ; 13 : 274-84.
58. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. « Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis ». *BMJ* 2003 ; 327 : 955-60.
59. Magee LA, Miremadi S, Li J, et al. « Therapy with both magnesium sulfate and nifedipine does not increase the risk of serious magnesium-related maternal side effects in women with preeclampsia ». *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 193 : 153-63.
60. Briggs G, Freeman R, Yaffe S. *A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. Drugs in pregnancy and lactation.* 8th ed. Philadelphia : Lippincott William & Wilkins ; 2011.
61. Lennestal R, Otterblad Olausson P, Kallen B. « Maternal use of antihypertensive drugs in early pregnancy and delivery outcome, notably the presence of congenital heart defects in the infants ». *Eur J Clin Pharmacol* 2009 ; 65 : 615-25.
62. Horvath JS, Korda A, Child A, et al. « Hypertension in pregnancy. A study of 142 women presenting before 32 weeks' gestation ». *Med J Aust* 1985 ; 143 : 19-21.
63. Caton AR, Bell EM, Druschel CM, et al. « Antihypertensive medication use during pregnancy and the risk of cardiovascular malformations ». *Hypertension* 2009 ; 54 : 63-70.
64. Bodis J, Sulyok E, Ertl T, Varga L, Hartmann G, Csaba IF. « Methyldopa in pregnancy hypertension and the newborn ». *Lancet* 1982 ; 2 : 498-9.
65. Sulyok E, Bodis J, Hartman G, Ertl T. « Neonatal effects of methyldopa therapy in pregnancy hypertension ». *Acta Paediatr Hung* 1991 ; 31 : 53-65.
66. Whitelaw A. « Maternal methyldopa treatment and neonatal blood pressure ». *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981 ; 283 : 471.
67. el-Qarmalawi AM, Morsy AH, al-Fadly A, Obeid A, Hashem M. « Labetalol vs. methyldopa in the treatment of pregnancy-induced hypertension ». *Int J Gynaecol Obstet* 1995 ; 49 : 125-30.
68. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. « Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children ». *Lancet* 1982 ; 1 : 647-9.
69. Chan WS, Koren G, Barrera M, Rezvani M, Knittel-Keren D, Nulman I. « Neurocognitive development of children following in-utero exposure to labetalol for maternal hypertension: a cohort study using a prospectively collected database ». *Hypertens Pregnancy* 2010 ; 29 : 271-83.
70. Pasker-de Jong PC, Zielhuis GA, van Gelder MM, Pellegrino A, Gabreels FJ, Eskes TK. « Antihypertensive treatment during pregnancy and functional development at primary school age in a historical cohort study ». *BJOG* 2010 ; 117 : 1080-6.

71. Davis RL, Eastman D, McPhillips H, et al. « Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to calcium channel and beta-blockers during pregnancy ». *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011 ; 20 : 138-45.
72. Schardein J, editor. *Chemically Induced Birth Defects.* 3rd ed. New York : Marcel Dekker, Inc. ; 2000.
73. Dubois D, Petitcolas J, Temperville B, Klepper A, Catherine P. « Treatment of hypertension in pregnancy with beta-adrenoceptor antagonists ». *Br J Clin Pharmacol* 1982 ; 13 : 375S-8S.
74. Tabacova S, Kimmel CA, Wall K, Hansen D. « Atenolol developmental toxicity: animal-to-human comparisons ». *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2003 ; 67 : 181-92.
75. Marlettini M, Crippa S, Morselli-Labate AM, Contarini A, Orlandi C. « Randomized comparison of calcium antagonists and beta-blockers in the treatment of pregnancy-induced hypertesion ». *Current Therapeutic Research* 1990 ; 48 : 684-94.
76. Reynolds B, Butters L, Evans J, Adams T, Rubin PC. « First year of life after the use of atenolol in pregnancy associated hypertension ». *Arch Dis Child* 1984 ; 59 : 1 061-3.
77. Satge D, Sasco AJ, Col JY, Lemonnier PG, Hemet J, Robert E. « Antenatal exposure to atenolol and retroperitoneal fibromatosis ». *Reprod Toxicol* 1997 ; 11 : 539-41.
78. Kajantie E, Somer M. « Bilateral cleft lip and palate, hypertelorism and hypoplastic toes ». *Clin Dysmorphol* 2004 ; 13 : 195-6.
79. Stevens TP, Guillet R. « Use of glucagon to treat neonatal low-output congestive heart failure after maternal labetalol therapy ». *J Pediatr* 1995 ; 127 : 151-3.
80. Crooks BN, Deshpande SA, Hall C, Platt MP, Milligan DW. « Adverse neonatal effects of maternal labetalol treatment ». *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998 ; 79 :F150-1.
81. McElhatton PR. « Heart and ciculatory system drugs ». In : Schaffer CH, editor. *Drugs during Pregnancy and Lactation: Handbook of prescription drugs and comparative risk assessment.* New York : Elsevier ; 2001.
82. Weber-Schoendorfer C, Hannemann D, Meister R, et al. « The safety of calcium channel blockers during pregnancy: a prospective, multicenter, observational study ». *Reprod Toxicol* 2008 ; 26 : 24-30.
83. Casele HL, Windley KC, Prieto JA, Gratton R, Laifer SA. « Felodipine use in pregnancy. Report of three cases ». *J Reprod Med* 1997 ; 42 : 378-81.
84. Sorensen HT, Czeizel AE, Rockenbauer M, Steffensen FH, Olsen J. « The risk of limb deficiencies and other congenital abnormalities in children exposed in utero to calcium channel blockers ». *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001 ; 80 : 397-401.
85. Tabacova SA, Kimmel CA, McClosey CA. « Developmental abnormalities reported to FDA in association with nifedipine treatment during pregnancy ». In : *Fifteen International Conference of the Organization of Teratology Information Services (OTIS).* Scottsdale, Arizona ; 2002 : 368.
86. Magee LA, Schick B, Donnenfeld AE, et al. « The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort study ». *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 174 : 823-8.
87. Kallen BA, Otterblad Olausson P. « Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect ». *Reprod Toxicol* 2003 ; 17 : 255-61.
88. Bortolus R, Ricci E, Chatenoud L, Parazzini F. « Nifedipine administered in pregnancy: effect on the development of children at 18 months ». *BJOG* 2000 ; 107 : 792-4.
89. Orlandi C, Marlettini M, Cassani A, et al. « Treatment of hypertension during pregnancy with calcium antagonist verapamil ». *Current Therapeutic Research* 1986 ; 39 : 884-92.
90. Churchill D, Beevers GD, Meher S, Rhodes C. « Diuretics for preventing pre-eclampsia ». *Cochrane Database Syst Rev* 2007 : CD004451.
91. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. « Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects ». *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1608-14.
92. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. « Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy ». *Am J Epidemiol* 2001 ; 153 : 961-8.
93. Meijer WM, De Wall HE, Kerstjens-Frederikse WS. « Intrauterine exposure to folic acid antagonists and the risk on folic acid sensitive congenital anomalies ». *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004 ; 13 : S205-6.
94. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). « Postmarketing surveillance for angiotensin-converting enzyme inhibitor use during the first trimester of pregnancy--United States, Canada, and Israel, 1987-1995 ». *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997 ; 46 : 240-2.
95. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. « Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors ». *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2443-51.
96. Diav-Citrin O, Shechtman S, Halberstadt Y, et al. « Pregnancy outcome after in utero exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers ». *Reprod Toxicol* 2011 ; 31 : 540-5.

97. Karthikeyan VJ, Ferner RE, Baghdadi S, Lane DA, Lip GY, Beevers DG. « Are angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers safe in pregnancy: a report of ninety-one pregnancies ». *J Hypertens* 2011 ; 29 : 396-9.
98. Li DK, Yang C, Andrade S, Tavares V, Ferber JR. « Maternal exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors in the first trimester and risk of malformations in offspring: a retrospective cohort study ». *BMJ* 2011 ; 343 : d5931.
99. Alwan S, Polifka JE, Friedman JM. « Angiotensin II receptor antagonist treatment during pregnancy ». *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2005 ; 73 : 123-30.
100. Mastrobattista JM. « Angiotensin converting enzyme inhibitors in pregnancy ». *Semin Perinatol* 1997 ; 21 : 124-34.
101. Murki S, Kumar P, Dutta S, Narang A. « Fatal neonatal renal failure due to maternal enalapril ingestion ». *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005 ; 17 : 235-7.
102. Cox RM, Anderson JM, Cox P. « Defective embryogenesis with angiotensin II receptor antagonists in pregnancy ». *BJOG* 2003 ; 110 : 1038.
103. Boix E, Zapater P, Pico A, Moreno O. « Teratogenicity with angiotensin II receptor antagonists in pregnancy ». *J Endocrinol Invest* 2005 ; 28 : 1029-31.
104. Chung NA, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. « Angiotensin-II-receptor inhibitors in pregnancy ». *Lancet* 2001 ; 357 : 1620-1.
105. Gersak K, Cvijic M, Cerar LK. « Angiotensin II receptor blockers in pregnancy: a report of five cases ». *Reprod Toxicol* 2009 ; 28 : 109-12.
106. Serreau R, Luton D, Macher MA, Delezoide AL, Garel C, Jacqz-Aigrain E. « Developmental toxicity of the angiotensin II type 1 receptor antagonists during human pregnancy: a report of 10 cases ». *BJOG* 2005 ; 112 : 710-2.
107. Schaefer C. « Angiotensin II-receptor-antagonists: further evidence of fetotoxicity but not teratogenicity ». *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2003 ; 67 : 591-4.
108. Porta M, Hainer JW, Jansson SO, et al. « Exposure to candesartan during the first trimester of pregnancy in type 1 diabetes: experience from the placebo-controlled DIabetic REtinopathy Candesartan Trials ». *Diabetologia* 2011 ; 54 : 1298-303.
109. Briggs GG, Nageotte MP. « Fatal fetal outcome with the combined use of valsartan and atenolol ». *Ann Pharmacother* 2001 ; 35 : 859-61.
110. Saji H, Yamanaka M, Hagiwara A, Ijiri R. « Losartan and fetal toxic effects ». *Lancet* 2001 ; 357 : 363.
111. Hale T. *Medications and Mother's Milk*. Amarillo : Pharmasoft Publishing ; 2010.
112. Hauser GJ, Almog S, Tirosh M, Spirer Z. « Effect of alpha-methyldopa excreted in human milk on the breast-fed infant ». *Helv Paediatr Acta* 1985 ; 40 : 83-6.
113. Hoskins JA, Holliday SB. « Determination of alpha-methyldopa and methyldopate in human breast milk and plasma by ion-exchange chromatography using electrochemical detection ». *J Chromatogr* 1982 ; 230 : 162-7.
114. Jones HM, Cummings AJ. « A study of the transfer of alpha-methyldopa to the human foetus and newborn infant ». *Br J Clin Pharmacol* 1978 ; 6 : 432-4.
115. White WB, Andreoli JW, Cohn RD. « Alpha-methyldopa disposition in mothers with hypertension and in their breast-fed infants ». *Clin Pharmacol Ther* 1985 ; 37 : 387-90.
116. Anderson PO, Sauberan J. *LactMed (Drugs and Lactation Database)* lactmed.nlm.nih.gov/ [consulté le 15 janvier 2012]
117. Boutroy MJ, Bianchetti G, Dubruc C, Vert P, Morselli PL. « To nurse when receiving acebutolol: is it dangerous for the neonate? » *Eur J Clin Pharmacol* 1986 ; 30 : 737-9.
118. Bhamra RK, Thorley KJ, Vale JA, Holt DW. « High-performance liquid chromatographic measurement of atenolol: methodology and clinical applications ». *Ther Drug Monit* 1983 ; 5 : 313-8.
119. Fowler MB, Brudenell M, Jackson G, Holt DW. « Essential hypertension and pregnancy: successful outcome with atenolol ». *Br J Clin Pract* 1984 ; 38 : 73-4.
120. Holt DW, Bhamra R, Thorley KJ, et al. « High performance liquid chromatographic measurement of atenolol: placental transfer and expression in breast milk ». *Br J Clin Pharmacol* 1982 ; 14 : 148P-9P.
121. Schimmel MS, Eidelman AI, Wilschanski MA, Shaw D, Jr., Ogilvie RJ, Koren G. « Toxic effects of atenolol consumed during breast feeding ». *J Pediatr* 1989 ; 114 : 476-8.
122. Mirpuri J, Patel H, Rhee D, Crowley K. « What's mom on? A case of bradycardia in a premature infant on breast milk ». *J Invest Med* 2008 ; 56 : 409.

123. Goncalves PV, Cavalli RC, da Cunha SP, Lanchote VL. « Determination of pindolol enantiomers in amniotic fluid and breast milk by high-performance liquid chromatography: applications to pharmacokinetics in pregnant and lactating women ». *J Chromatogr Part B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007 ; 852 : 640-5.

124. Anderson PO, Salter FJ. « Letter: Propranolol therapy during pregnancy and lactation ». *Am J Cardiol* 1976 ; 37 : 325.

125. Atkinson HC, Begg EJ, Darlow BA. « Drugs in human milk. Clinical pharmacokinetic considerations ». *Clin Pharmacokinet* 1988 ; 14 : 217-40.

126. Bauer JH, Pape B, Zajicek J, Groshong T. « Propranolol in human plasma and breast milk ». *Am J Cardiol* 1979 ; 43 : 860-2.

127. Karlberg B, Lundberg D, Aberg H. « Letter: Excretion of propranolol in human breast milk ». *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1974 ; 34 : 222-4.

128. Levitan AA, Manion JC. « Propranolol therapy during pregnancy and lactation ». *Am J Cardiol* 1973 ; 32 : 247.

129. Smith MT, Livingstone I, Hooper WD, Eadie MJ, Triggs EJ. « Propranolol, propranolol glucuronide, and naphthoxylactic acid in breast milk and plasma ». *Ther Drug Monit* 1983 ; 5 : 87-93.

130. Thorley KJ, McAinsh J. « Levels of the beta-blockers atenolol and propranolol in the breast milk of women treated for hypertension in pregnancy ». *Biopharm Drug Dispos* 1983 ; 4 : 299-301.

131. Fidler J, Smith V, De Swiet M. « Excretion of oxprenolol and timolol in breast milk ». *Br J Obstet Gynaecol* 1983 ; 90 : 961-5.

132. Lustgarten JS, Podos SM. « Topical timolol and the nursing mother ». *Arch Ophthalmol* 1983 ; 101 : 1 381-2.

133. Madadi P, Koren G, Freeman DJ, Oertel R, Campbell RJ, Trope GE. « Timolol concentrations in breast milk of a woman treated for glaucoma: calculation of neonatal exposure ». *J Glaucoma* 2008 ; 17 : 329-31.

134. Ahn HK, Nava-Ocampo AA, Han JY, et al. « Exposure to amlodipine in the first trimester of pregnancy and during breastfeeding ». *Hypertens Pregnancy* 2007 ; 26 : 179-87.

135. Szucs KA, Axline SE, Rosenman MB. « Maternal membranous glomerulonephritis and successful exclusive breastfeeding ». *Breastfeed Med* 2010 ; 5 : 123-6.

136. Anderson JE, Held N, Wright K. « Raynaud's phenomenon of the nipple: a treatable cause of painful breastfeeding ». *Pediatrics* 2004 ; 113 : e360-4.

137. Garrison CP. « Nipple vasospasms, Raynaud's syndrome, and nifedipine ». *J Hum Lact* 2002 ; 18 : 382-5.

138. Lawlor-Smith LS, Lawlor-Smith CL. « Raynaud's phenomenon of the nipple: a preventable cause of breastfeeding failure? » *Med J Aust* 1997 ; 166 : 448.

139. Taddio A, Oskamp M, Ito S. « Is nifedipine use during labour and breast-feeding safe for the neonate? » *Clin Invest Med* 1996 ; 19 : S11.

140. Andersen HJ. « Excretion of verapamil in human milk ». *Eur J Clin Pharmacol* 1983 ; 25 : 279-80.

141. Bennett PN, Astrup-Jensen A, Bates CJ, Begg EJ, Edwars S, et al. *Drugs and Human Lactation*. 2nd ed. New York : Elsevier ; 1996.

142. Liedholm H, Wahlin-Boll E, Hanson A, Ingemarsson I, Melander A. « Transplacental passage and breast milk concentrations of hydralazine ». *Eur J Clin Pharmacol* 1982 ; 21 : 417-9.

143. Begg EJ, Robson RA, Gardiner SJ, et al. « Quinapril and its metabolite quinaprilat in human milk ». *Br J Clin Pharmacol* 2001 ; 51 : 478-81.

Chapitre 12

Acné vulgaire

Josianne Malo

Généralités

Définitions

L'acné est une maladie folliculaire dont la pathogenèse est multifactorielle. Les hormones androgènes provoquent d'abord une hyperplasie des glandes sébacées qui entraîne une production excessive de sébum[1-3]. Une hyperkératose folliculaire empêche ensuite la desquamation normale des kératinocytes, lesquels vont obstruer le follicule et former un microcomédon inapparent[1-3]. Celui-ci peut grossir pour former une lésion non inflammatoire visible : un comédon ouvert (point noir) ou un comédon fermé (point blanc)[1,4]. La colonisation des microcomédons et des comédons par *Propionibacterium acnes* et la libération de cytokines seraient responsables de la transformation de ces impactions folliculaires en lésions inflammatoires[1-4]. Dans la majorité des cas, les lésions inflammatoires se manifestent sous forme de macules, de papules et de pustules[1,4]. Dans les cas plus sévères, des lésions inflammatoires plus profondes comme des nodules sont présentes[1,4].

Épidémiologie

L'acné affecte plus de 85 % des adolescents et se poursuit jusqu'à l'âge adulte dans environ 50 % des cas[3,5]. Bien que la prévalence de l'acné atteigne un maximum durant l'adolescence, l'âge moyen des patients qui consultent pour un traitement anti-acnéique est estimé à 24 ans, avec environ 10 % des visites concernant des personnes âgées de 35 à 44 ans[5]. L'acné est donc une affection courante chez les femmes en âge de procréer.

Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque identifiés pour l'acné sont le stress, l'hérédité et l'adolescence[1-3]. Certains troubles endocriniens sont aussi des étiologies connues de l'acné[1-4]. Contrairement à la croyance populaire, la diète et l'hygiène jouent un rôle limité[1,2,4]. Certains médicaments comme les corticostéroïdes, les anticonvulsivants et le lithium peuvent provoquer une acné médicamenteuse[6]. L'exposition à certaines substances dans un contexte professionnel peut aussi causer des lésions acnéiformes[6]. Enfin, l'acné cosmétique résulte de l'utilisation de produits topiques comédogènes[1].

Effets de la grossesse sur l'acné

Puisque la grossesse est une période de modifications hormonales, immunologiques, métaboliques et vasculaires, il apparaît naturel d'observer des modifications physiologiques de la peau et des phanères chez la femme enceinte[7]. Malgré une augmentation de l'activité des glandes sébacées au dernier trimestre, l'effet de la grossesse sur l'acné est variable[8]. L'augmentation du taux d'œstrogène est bénéfique pour plusieurs patientes, mais d'autres peuvent avoir de l'acné pour la première fois ou voir leur acné se détériorer pendant la grossesse[8]. Certaines patientes développent une acné récurrente qui disparaît complètement après l'accouchement[8].

Effets de l'acné sur la grossesse

Les conséquences de l'acné sont surtout cosmétiques. L'acné peut toutefois avoir un impact majeur sur la qualité de vie de la patiente.

Outils d'évaluation

Les outils d'évaluation sont non seulement utiles pour évaluer la condition initiale, mais également pour choisir le traitement et effectuer le suivi approprié[4]. Plusieurs échelles sont utilisées pour évaluer la sévérité de l'acné, mais aucune n'est universellement reconnue[4]. La sévérité de la maladie est généralement établie en fonction du nombre, du type et de la distribution des lésions[4-6] (voir tableau I).

Traitements recommandés pour l'acné pendant la grossesse

Environ 63 % des femmes reçoivent une prescription à visée dermatologique au cours de leur grossesse[7]. Bien que le traitement de l'acné soit parfois très utile, le choix du traitement chez la femme enceinte peut présenter un défi thérapeutique pour le clinicien[1,9]. Ce traitement a pour objectif de contrôler l'éruption, prévenir les cicatrices et réduire la morbidité sans pour autant affecter la sécurité de l'enfant à naître[3,8] (voir figure 1). Les détails sur la posologie et les éléments de suivi spécifiques sont listés dans le tableau II.

Tableau I
Évaluation de la sévérité de l'acné[5,6]

Sévérité	Description
Légère	Les comédons (lésions non inflammatoires) sont les principales lésions. Des papules et des pustules peuvent être présentes en petit nombre (généralement < 10).
Modérée	Des quantités modérées de papules et de pustules (10-40) et de comédons (10-40) sont présentes. Une atteinte légère du tronc peut aussi survenir.
Modérément sévère	De nombreuses papules et pustules (40-100), habituellement avec plusieurs comédons (40-100) et occasionnellement quelques nodules inflammatoires plus profonds (≤ 5) sont présents. Une atteinte étendue touche généralement le visage, la poitrine et le dos.
Sévère	L'acné nodulo-kystique et l'acné conglobata avec plusieurs lésions nodulaires ou pustuleuses douloureuses sont présentes. Les papules, pustules et comédons sont nombreux.

Traitements non pharmacologiques

La peau acnéique peut être nettoyée une à deux fois par jour à l'aide d'un nettoyant doux[1]. Il faut éviter les serviettes rudes et le frottement, puisque l'abrasion peut aggraver les lésions[1,3]. De même, la manipulation des lésions d'acné avec les doigts est déconseillée[1,2].

Le rôle du laser et d'autres photothérapies dans le traitement de l'acné n'est pas bien établi[3]. Comme dans la population générale, ces traitements ne sont pas recommandés en première intention chez la femme enceinte ou qui allaite.

Traitements pharmacologiques

L'application de traitements topiques directement sur la peau affectée maximise la quantité de médicament qui atteint l'unité pilosébacée et limite l'exposition systémique[9]. Le principal effet des traitements est la prévention de l'apparition de nouvelles lésions. Pour être pleinement efficaces, les agents topiques doivent donc être utilisés chaque jour sur toutes les régions atteintes par l'acné, et pas seulement sur les lésions visibles[1-3,5]. Étant donné la nature chronique de l'acné, il est important de prévoir un traitement de maintien afin de réduire le risque de rechute après l'obtention de résultats satisfaisants[1-3,5].

Il est aussi important de maximiser l'observance thérapeutique, puisqu'il s'agit de la première cause d'échec du traitement[1-3]. Il faut, dans cette optique :

- sélectionner un régime composé d'un nombre limité d'agents ;
- aider la patiente à avoir des attentes réalistes (amélioration visible après quatre à six semaines, résultats optimaux après quelques mois) ;
- et aviser la patiente d'une exacerbation possible de l'acné en début de traitement.

Les données sur l'innocuité des traitements anti-acnéiques durant la grossesse sont présentées dans le tableau III.

Figure 1
Guide pour le traitement de l'acné chez la femme enceinte[1-4,10-14]

Les options de traitement présentées entre parenthèses peuvent être tentées chez les patientes intolérantes aux traitements de première intention.

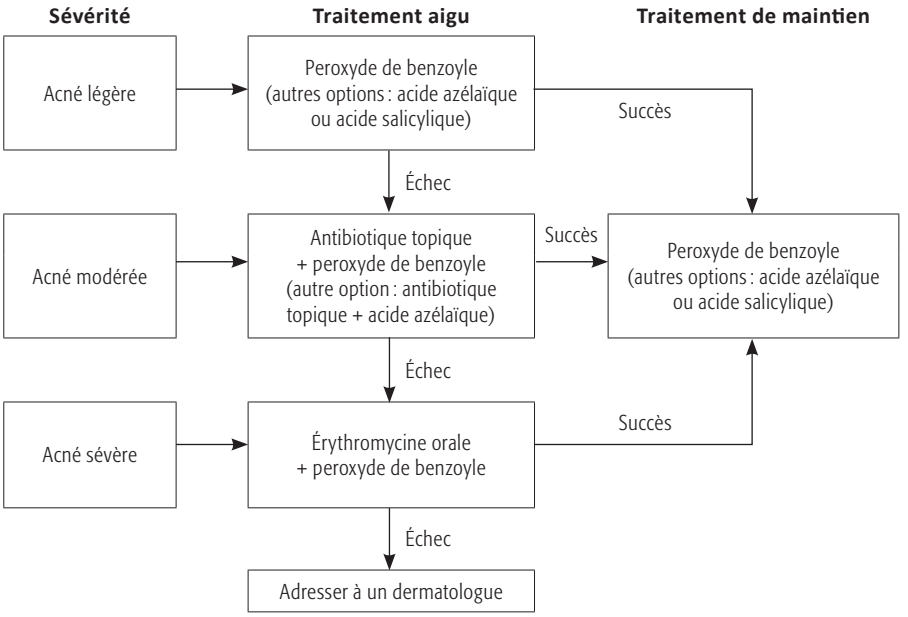


Tableau II
Traitements recommandés pour l'acné pendant la grossesse[1-5]

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie	Recommandations, commentaires
Première intention	***Antimicrobiens topiques***		
	PEROXYDE DE BENZOYLE	Application locale 1 ou 2 fois par jour*.	Ce traitement cause de l'irritation locale. Les formulations contenant 2,5 % de peroxyde de benzoyle sont moins irritantes et tout aussi efficaces que celles contenant 10 % de principe actif. Le peroxyde de benzoyle peut décolorer les vêtements, la literie et les cheveux.
	CLINDAMYCINE OU ÉRYTHROMYCINE TOPIQUE	Application locale 1 ou 2 fois par jour*.	Afin d'éviter l'émergence de résistance bactérienne et d'optimiser l'efficacité du traitement, les antibiotiques topiques doivent être associés à un autre agent comme le peroxyde de benzoyle. Pour ces mêmes raisons, ils ne doivent pas être utilisés comme traitement de maintien.

	Autres agents topiques		
	Acide azélaïque	Application locale 1 ou 2 fois par jour*.	En application sur une petite surface, ces traitements alternatifs ou adjuvants sont acceptables et généralement bien tolérés.
	Acide salicylique	Application locale 1 ou 2 fois par jour*.	
Deuxième intention	***Antibiotique oral***		
	Érythromycine	250 à 500 mg par voie orale 2 à 4 fois par jour (habituellement 1 g par jour).	Afin d'éviter l'émergence de résistance bactérienne et d'optimiser l'efficacité du traitement, l'érythromycine orale est associée à un traitement topique comme le peroxyde de benzoyle. L'érythromycine peut causer de l'irritation gastro-intestinale ; on recommande de la prendre avec de la nourriture. Idéalement, la durée de l'antibiothérapie orale doit être limitée à 3 mois pour minimiser l'émergence de résistance.

*Pour être efficaces, les agents topiques doivent être appliqués sur toute la surface affectée, et pas seulement sur les lésions apparentes[1-3,5]

Tableau III
Données sur l'innocuité des médicaments anti-acnéiques au cours de la grossesse

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Antibiotiques oraux Les antibiotiques oraux sont indiqués pour traiter l'acné modérée à sévère, l'acné résistante au traitement topique et l'acné qui couvre de grandes surfaces corporelles[1-4].		
Macrolides - Azithromycine - Érythromycine	• Voir le chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse ».	Des données récentes supportent l'utilisation de l'azithromycine pour le traitement de l'acné[4]. Toutefois, puisque l'azithromycine est couramment utilisée pour traiter des infections systémiques, son utilisation pour le traitement de l'acné n'est généralement pas encouragée afin de prévenir l'émergence de résistance. En raison d'un taux élevé de résistance de *P. acnes* à l'érythromycine, cet antibiotique est réservé aux cas pour lesquels une tétracycline n'est pas envisageable, comme chez les femmes enceintes[1,2,4].
Tétracyclines - Doxycycline - Minocycline - Tétracycline	• Voir le chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse ».	L'acné ne justifie pas l'utilisation des tétracyclines durant la grossesse.
Triméthoprime	• Voir le chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse ».	Le triméthoprime n'est pas recommandé pour traiter l'acné durant la grossesse.

Antimicrobiens topiques		
CLINDAMYCINE	• Voir le chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse ».	En raison de ses données épidémiologiques et pharmacocinétiques intéressantes, la clindamycine est un traitement de première intention chez la femme enceinte qui souffre d'acné inflammatoire[10,11].
ÉRYTHROMYCINE	• Voir le chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse ».	En raison de ses données épidémiologiques et pharmacocinétiques intéressantes, l'érythromycine topique est un traitement de première intention chez la femme enceinte qui souffre d'acné inflammatoire[1,2,10,11].
PEROXYDE DE BENZOYLE	• Aucune étude épidémiologique permettant d'évaluer le risque d'une exposition au peroxyde de benzoyle durant la grossesse n'a été retracée. Puisque l'absorption par la peau se limite à environ 5 %, des effets systémiques sur la mère et l'enfant à naître ne sont pas attendus[11,14]. Le peroxyde de benzoyle est facile d'accès et bénéficie d'une expérience clinique favorable en grossesse.	Le peroxyde de benzoyle constitue un traitement de première intention chez la femme enceinte[1,2,10].
Autres agents topiques Les préparations à base d'acide azélaïque, d'acide salicylique, d'acides alpha-hydroxy, de soufre et de zinc sont généralement bien tolérées, mais l'expérience clinique indique que leur efficacité est moindre que celle des agents présentés précédemment[4,5]. Ces produits sont habituellement utilisés comme traitement adjuvant ou en deuxième ligne lorsque les autres agents ne sont pas tolérés[1-5].		
ACIDE AZÉLAÏQUE	• Aucun effet tératogène n'a été observé dans les études animales malgré l'utilisation de doses élevées[11]. Aucune donnée épidémiologique sur l'utilisation de l'acide azélaïque chez la femme enceinte n'a été retracée. Toutefois, la biodisponibilité topique de cette substance est faible (4 à 8 %) et son utilisation n'affecte pas les concentrations physiologiques d'acide azélaïque (endogène ou provenant de l'alimentation)[9,11].	Il est peu probable que l'utilisation d'acide azélaïque affecte le cours de la grossesse[13]. Cet agent peut être utilisé sur une petite surface à tous les trimestres de la grossesse.
ACIDE SALICYLIQUE	• Aucune donnée épidémiologique sur l'utilisation de l'acide salicylique topique chez la femme enceinte n'a été retracée. Contrairement aux autres agents topiques, la biodisponibilité de l'acide salicylique peut être assez importante, atteignant jusqu'à 25 %[9]. Toutefois, la concentration d'acide salicylique retrouvée dans les produits anti-acnéiques est généralement faible (0,5 à 2 %). Les données sur l'exposition à l'acide acétylsalicylique durant la grossesse (voir le chapitre 40 « Douleur ») sont applicables dans ce cas-ci, puisque l'acide acétylsalicylique est hydrolysé en acide salicylique, qui est le composé actif.	Il est peu probable que l'utilisation d'acide salicylique affecte le cours de la grossesse[13]. Cet agent peut être utilisé sur une petite surface (le visage, par ex.) à tous les trimestres de la grossesse.

Acides alpha-hydroxy - Acide glycolique - Acide lactique	• Les acides alpha-hydroxy sont des acides organiques faibles qu'on retrouve dans les fruits, les plantes et les produits laitiers. L'acide glycolique (canne à sucre) et l'acide lactique (lait) sont disponibles en vente libre pour le traitement de l'acné[15]. Ces substances sont faiblement absorbées[13].	Il est peu probable que l'utilisation d'acides alpha-hydroxy affecte le cours de la grossesse[13]. Ces agents sont toutefois peu représentés dans les lignes directrices sur le traitement de l'acné[1,2].
Soufre	• Le soufre est utilisé depuis longtemps comme traitement de choix pour les affections de la peau chez les femmes enceintes, sans que des effets indésirables aient été observés[10]. Seulement 1 % de la quantité appliquée est absorbée, ce qui n'est pas associé à des effets indésirables systémiques[9,10].	L'utilisation du soufre topique est considérée comme sûre pendant la grossesse.
Zinc	• En France, le zinc par voie orale (30 mg de zinc élémentaire par jour) est couramment prescrit par les dermatologues pour le traitement de l'acné inflammatoire chez la femme enceinte[16]. L'expérience clinique dans ce contexte n'a pas révélé d'effet nocif sur la grossesse[16]. Voir le chapitre 22 « Pathologies hépatiques » pour les données sur le zinc utilisé par voie orale. • On ne s'attend pas à ce que le zinc appliqué sur la peau modifie les niveaux circulants. • Voir le chapitre 18 « Constipation et hémorroïdes » pour des données plus détaillées sur l'innocuité du zinc utilisé par voie topique durant la grossesse.	Le zinc par voie orale est d'une efficacité modeste pour le traitement de l'acné[1]. Il est possible d'utiliser des suppléments de zinc pour traiter l'acné durant la grossesse, mais des options plus conventionnelles sont généralement préférées. Les apports nutritionnels maximaux tolérables (40 mg de zinc élémentaire par jour) doivent être respectés. Le zinc topique seul n'est pas efficace, mais il est parfois utilisé comme adjuvant au traitement antibiotique[1,2,4]. Combiné à un antibiotique, le zinc peut être appliqué sur la peau à tous les trimestres de la grossesse.
Rétinoïde oral		
À l'origine, le terme rétinoïde était utilisé pour décrire les analogues chimiques de la vitamine A[9]. Depuis la découverte des récepteurs rétinoïdes vers la fin des années 1980, la définition a évolué pour inclure les molécules qui ont la capacité de lier et d'activer ces récepteurs[9].		
Isotrétinoïne	• La tératogénicité de l'isotrétinoïne chez l'animal a été démontrée bien avant son apparition sur le marché canadien, en 1983[12]. • L'embryopathie rétinoïde se manifeste par des malformations du système nerveux central, du crâne, du visage et des oreilles, du système cardiovasculaire et du thymus[17]. Le risque de malformation majeure chez les femmes traitées qui atteignent la 20e semaine gestationnelle oscille entre 25 et 30 %[17-19]. L'embryopathie rétinoïde a été observée après l'ingestion d'une seule dose d'isotrétinoïne, et même lorsque les doses utilisées étaient aussi faibles que 10 mg par jour[20,21]. • L'isotrétinoïne est aussi associée à un risque augmenté d'avortement spontané, qui affecte jusqu'à 35 % des grossesses exposées[18,19]. Les risques de mortinaissance et de naissance prématurée semblent aussi augmentés[17-19].	Il appartient aux fabricants, aux médecins et aux pharmaciens d'assurer l'implantation et le suivi des programmes de gestion du risque de l'isotrétinoïne[30]. Les monographies de l'isotrétinoïne détaillent les recommandations pour la prévention de la grossesse, dont les éléments clés sont les suivants : - Adopter les mesures contraceptives adéquates (2 méthodes fiables ou abstinence) 1 mois avant le début du traitement ; - Avant de commencer l'isotrétinoïne, utiliser les documents fournis par les fabricants pour informer la patiente, verbalement et par écrit, des risques tératogènes ; obtenir 2 tests de grossesse négatifs (lors de l'évaluation initiale et dans les 11 jours précédant le début du traitement) ; - Commencer l'isotrétinoïne le deuxième ou troisième jour du prochain cycle menstruel normal ;

ISOTRÉTINOÏNE (suite)	• Dans une petite étude de cohortes, un déficit intellectuel a été observé chez 47 % des enfants exposés à l'isotrétinoïne *in utero*. Les effets neurocomportementaux touchent surtout les enfants présentant des anomalies structurelles majeures, mais certains enfants sans anomalie visible sont également affectés[22]. • La demi-vie d'élimination de l'isotrétinoïne est très variable chez le jeune adulte traité depuis quelques mois (5 à 167 heures)[23]. Selon ces données, dans le pire des cas, l'isotrétinoïne serait complètement éliminée 35 jours après l'arrêt du traitement. Les issues de grossesse de 88 femmes devenues enceintes après avoir cessé leur traitement d'isotrétinoïne, dont 55 ayant conçu dans le mois suivant l'arrêt, étaient comparables à celles de la population générale et aucune des anomalies rapportées n'était caractéristique de l'embryopathie rétinoïde[24]. Si ces données sont rassurantes, 1 cas de microtie a cependant été rapporté chez un nouveau-né dont la mère avait cessé l'isotrétinoïne 5 semaines avant la conception[25]. Ce cas suggère la possibilité d'un effet prolongé chez certains individus. • Un programme de prévention de la grossesse a été mis en place en 1988 au Canada. Les résultats d'entrevues téléphoniques menées auprès de femmes traitées avec l'isotrétinoïne dans la région de Québec révèlent toutefois que les conseils reçus sur les risques tératogènes sont souvent incomplets[26]. Des données québécoises rapportent d'ailleurs un taux annuel de grossesses sous isotrétinoïne de 32,7 par 1 000 personnes-années de traitement[27]. L'inobservance des professionnels de la santé et des patientes des programmes de prévention de la grossesse ainsi que les conséquences associées préoccupent les experts du monde entier[28,29].	- Poursuivre sans interruption les mesures contraceptives et effectuer un test de grossesse mensuellement durant tout le traitement et jusqu'à un mois après l'arrêt de l'isotrétinoïne. - En cas de grossesse, l'isotrétinoïne doit être cessée immédiatement. La patiente doit être adressée dès que possible à un spécialiste pour un counselling adapté qui lui permettra de prendre une décision quant à l'orientation de sa grossesse.
Rétinoïdes topiques		
ADAPALÈNE	• Le fabricant rapporte des anomalies chez des animaux exposés par voie orale, mais l'exposition par voie topique n'a pas entraîné une augmentation significative des anomalies.	Jusqu'à ce qu'on dispose de plus amples informations sur les effets de l'adapalène chez la femme enceinte, il est préférable d'éviter l'usage de cet agent pendant la grossesse. Il y a toutefois lieu de rassurer une femme qui y aurait été exposée par inadvertance.

Adapalène (suite)	• Les données disponibles sur l'utilisation de l'adapalène chez la femme enceinte se limitent à 1 notification de cas[9,12]. Une patiente ayant pris de l'adapalène au premier trimestre a interrompu sa grossesse en raison de malformations majeures observées à l'échographie. Les anomalies observées n'étaient pas caractéristiques de l'embryopathie rétinoïde et aucun lien de causalité n'a pu être établi. Cependant, l'adapalène est un agoniste des récepteurs rétinoïdes et il se pourrait qu'il partage le profil de tératogénicité des autres rétinoïdes[9]. • Sur le plan pharmacocinétique, on estime que seulement 0,01 % de la dose d'adapalène appliquée est absorbée[9].	
Tazarotène	• Chez l'animal, des niveaux systémiques élevés de tazarotène ont produit des effets tératogènes caractéristiques des rétinoïdes[9,12]. • Le feuillet d'information sur le produit fait mention de 9 femmes enceintes exposées par inadvertance au tazarotène dans le cadre d'études cliniques[12]. Une patiente a choisi d'interrompre sa grossesse tandis que les autres ont mis au monde des enfants en santé[12]. Le nombre de cas est très limité et le trimestre d'exposition et la dose utilisée ne sont pas rapportés, ce qui limite l'extrapolation des données. • Les études pharmacocinétiques démontrent qu'environ 5 % de la dose appliquée est absorbée, ce qui entraîne des concentrations plasmatiques très faibles[9,12].	Puisque les données sur l'innocuité du tazarotène chez les femmes enceintes sont très limitées, on recommande d'éviter son usage dans cette population. Il y a cependant lieu de rassurer une femme qui y aurait été exposée par inadvertance.
Trétinoïne	• Le risque de tératogénicité associé à l'usage de la trétinoïne topique soulève des préoccupations en raison de sa similarité avec l'isotrétinoïne orale. • Seulement 1 à 2 % de la trétinoïne topique est absorbée, ce qui semble insuffisant pour affecter les niveaux endogènes[9]. • Des données épidémiologiques portant sur plus de 1 500 expositions au premier trimestre n'ont pas révélé d'augmentation du risque malformatif[31-34]. Dans ces études, aucune des anomalies rapportées n'était caractéristique de l'embryopathie rétinoïde. Ces données épidémiologiques comportent d'importantes limites : les 2 études de plus grande envergure se basent sur des registres de prescriptions pour déterminer les cas exposés, ce qui ne permet pas de déterminer l'exposition réelle au médicament ; les 2 autres études sont de petite taille, ce qui limite leur puissance statistique.	Il est impossible d'exclure un risque tératogène avec l'usage de la trétinoïne topique durant la grossesse. Il est donc recommandé d'éviter l'utilisation de ce médicament durant cette période. Cependant, le risque tératogène semble très faible, s'il existe, pour les femmes exposées par inadvertance à la trétinoïne topique en début de grossesse.

TRÉTINOÏNE (suite)	• Malgré ces données rassurantes, 5 notifications de cas décrivant des anomalies rappelant l'embryopathie rétinoïde chez des enfants exposés à la trétinoïne *in utero* ont été rapportées dans la littérature médicale[12]. Ces malformations pourraient être le fruit du hasard, mais elles pourraient aussi résulter de l'exposition au rétinoïde.	
Traitements hormonaux L'efficacité des traitements hormonaux est basée sur la diminution de la sécrétion excessive de sébum causée par les androgènes[1].		
CONTRACEPTIFS HORMONAUX COMBINÉS (CHC)	• Dans les années 1970, des études ont associé les hormones contenues dans les CHC à diverses malformations, dont des anomalies du cœur, des membres, du tube neural ainsi qu'une constellation d'anomalies nommée VACTERL (anomalies des vertèbres, de l'anus, du cœur, de la trachée et de l'œsophage, des reins et des membres). Dans les décennies qui ont suivi, ces études ont non seulement été critiquées sur le plan méthodologique, mais leurs résultats ont également été remis en question en raison de l'absence de modèles animaux validant ces associations, de la publication d'études montrant des résultats négatifs chez l'humain et de l'absence d'un patron d'anomalies reproductible et d'un mécanisme biologique plausible expliquant ces associations. On considère maintenant que les hormones contenues dans les CHC ne sont pas associées à des anomalies non génitales[35]. • En raison des effets biologiques connus des hormones sexuelles sur le développement des organes génitaux, l'exposition aux CHC en début de grossesse soulève également des craintes quant au risque de féminisation du fœtus mâle ou de masculinisation du fœtus féminin[12]. Ces inquiétudes demeurent toutefois limitées étant donné que les CHC utilisés aujourd'hui sont faiblement dosés[12,36]. Une méta-analyse de vieilles études n'a pas trouvé d'association entre une exposition aux CHC en début de grossesse et des anomalies génitales[36].	Lorsqu'une femme prenant des CHC tombe enceinte, l'arrêt du traitement contraceptif s'impose. Toutefois, les CHC ne présentent pas de risque tératogène majeur et un suivi obstétrical particulier n'est pas recommandé en cas d'exposition.
CYPROTÉRONE	• La cyprotérone est un progestatif qui inhibe l'ovulation et bloque les récepteurs androgéniques[1,2]. • L'administration de cyprotérone chez des rongeurs gravides a été associée à une féminisation du tractus génital du fœtus mâle[37].	L'usage de ces agents est déconseillé pendant la grossesse en raison de leurs mécanismes d'action. En effet, la cyprotérone, la drospirénone et la spironolactone pourraient théoriquement entraîner des anomalies au niveau des organes génitaux externes de l'enfant de sexe masculin.

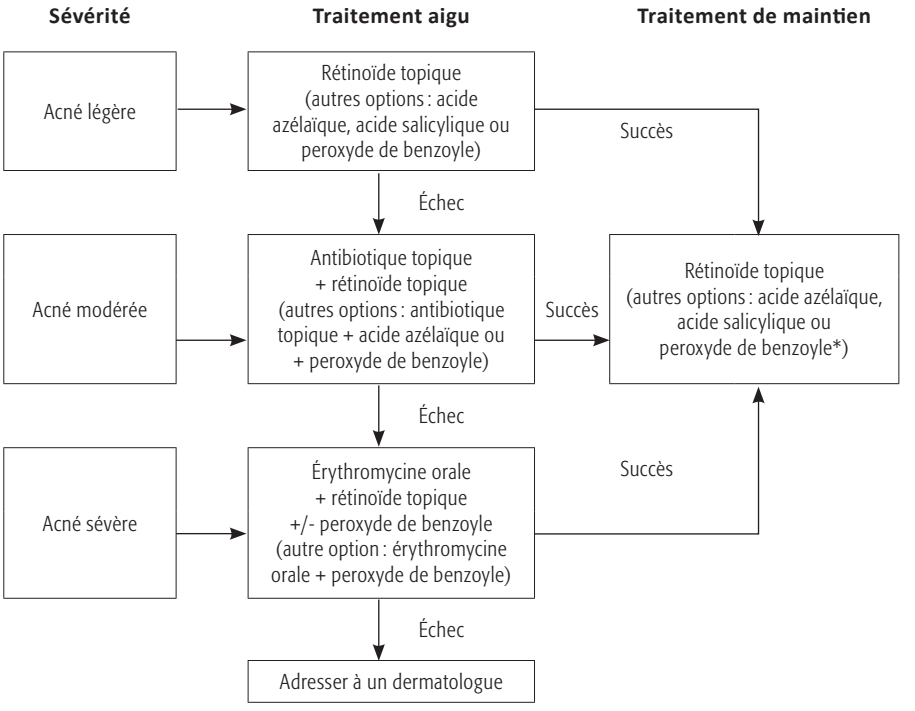
Cyprotérone (suite)	• Pour l'instant, cet effet n'a pas été observé chez l'humain, même chez les fœtus exposés durant la période critique. Les données du fabricant portent sur 44 fœtus mâles exposés durant la grossesse, dont 38 durant une partie ou toute l'organogénèse sexuelle[11]. Si ces données semblent rassurantes, on ne peut toutefois exclure un risque potentiel. L'effet d'une exposition *in utero* sur le développement sexuel à long terme demeure aussi une question ouverte.	La période la plus à risque pour ces malformations majeures se situe entre la 9e et la 11e semaine gestationnelle[38]. Cependant, l'exposition par inadvertance à ces agents ne justifie pas l'interruption de la grossesse ou une investigation particulière[11].
Drospirénone	• La drospirénone, analogue de la spironolactone, est un progestatif aux propriétés antiandrogéniques et antiminéralocorticoïdes[1]. • Les données précliniques soumises à la FDA ne rapportent pas d'effet tératogène chez le rat et le lapin[39]. Toutefois, dans une autre étude menée chez le rat (disponible sous forme de résumé), la drospirénone et l'éthinylœstradiol ont été associés à une féminisation des fœtus mâles et une virilisation des fœtus femelles. Les auteurs attribuent la virilisation paradoxale à l'éthinylœstradiol[40]. • Dans des études de phase IV menées en Europe et aux États-Unis, aucune anomalie n'a été rapportée parmi les grossesses exposées en contexte d'échec contraceptif[41].	
Spironolactone	• La spironolactone démontre des propriétés antiandrogéniques en agissant comme un antagoniste des récepteurs androgéniques et en inhibant l'enzyme 5α réductase[1,2,4]. • Une féminisation des fœtus mâles a été notée chez les rates gravides exposées à ce médicament[12]. Cette observation a soulevé l'inquiétude d'une virilisation insuffisante chez les garçons exposés *in utero*. • Aucun effet féminisant n'a été rapporté chez l'humain à ce jour. En fait, 2 femmes ont eu au total 5 enfants exposés à la spironolactone durant toute la grossesse pour traiter un syndrome de Bartter. 3 de ces enfants étaient des garçons nés sans anomalie liée à un déficit androgénique (l'un d'eux était âgé de 13 ans au moment de la publication)[42,43]. • Dans une étude de surveillance portant sur 31 enfants exposés au premier trimestre, 2 malformations majeures (dont 1 attendue) ont été observées[12]. • En tant que classe, les diurétiques peuvent théoriquement diminuer le volume plasmatique et la perfusion placentaire[12].	

Traitements recommandés pour l'acné pendant l'allaitement

Le traitement de l'acné chez la femme qui allaite se distingue par la possibilité d'utiliser les rétinoïdes topiques. En raison de leur supériorité et de leur profil de tolérance acceptable, les rétinoïdes topiques sont un traitement de première intention de l'acné dans la population générale et chez la femme qui allaite (voir figure 2)[1-4]. Il est cependant important de noter qu'une patiente qui répondait bien à un traitement durant la grossesse peut le poursuivre durant l'allaitement. Les détails sur la posologie et les éléments de suivi spécifiques sont listés dans le tableau IV. Les données sur l'innocuité des traitements anti-acnéiques durant l'allaitement sont présentées dans le tableau V.

Figure 2
Guide pour le traitement de l'acné chez la femme qui allaite[1-4,11,12,14,44,45]

Les options de traitement présentées entre parenthèses peuvent être tentées chez les patientes intolérantes aux traitements de première intention.



*Pour les cas d'acné sévère, envisager un traitement de maintien combinant le peroxyde de benzoyle et un rétinoïde topique.

Lorsque les recommandations sur la contraception en post-partum sont respectées (voir le chapitre 6 « Nutrition, suppléments vitaminés, hygiène de vie et contraception »), les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) peuvent être utilisés chez les patientes qui souffrent d'acné modérée à sévère, qui présentent des symptômes d'hyperandrogénisme ou qui souhaitent simplement une méthode contraceptive.

Tableau IV
Traitements recommandés pour l'acné pendant l'allaitement [1-5]

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie	Recommandations, commentaires
Première intention	***Antimicrobiens topiques***		
	Peroxyde de benzoyle	Voir tableau II.	
	Clindamycine ou érythromycine topique	Application locale 1 ou 2 fois par jour*.	Afin d'éviter l'émergence de résistance bactérienne et d'optimiser l'efficacité du traitement, les antibiotiques topiques sont associés à un autre agent comme le peroxyde de benzoyle ou un rétinoïde topique. Pour minimiser le risque de résistance, les antibiotiques topiques ne doivent pas être utilisés en traitement de maintien.
	Autres agents topiques		
	Voir tableau II		
	Contraceptifs hormonaux combinés (CHC)		
	CHC	Posologie selon la méthode choisie.	Les CHC peuvent être utilisés pour les patientes qui souffrent d'acné modérée à sévère, qui présentent des symptômes d'hyperandrogénisme ou qui souhaitent une méthode contraceptive.
	Rétinoïdes topiques		
	Adapalène	Application locale 1 fois par jour au coucher*.	L'efficacité relative des différents rétinoïdes ne fait pas l'objet d'un consensus, mais il est possible que le tazarotène soit le plus efficace. La concentration du produit peut affecter la tolérance. L'irritation cutanée légère à modérée (érythème, brûlure, prurit et desquamation) est l'effet indésirable le plus fréquent. L'adapalène est probablement le mieux toléré de la classe alors que le tazarotène est considéré comme plus irritant.
	Tazarotène	Application locale 1 fois par jour au coucher*.	
	Trétinoïne	Application locale 1 fois par jour au coucher*.	

Deuxième intention	***Antibiotique oral***		
	ÉRYTHROMYCINE	250 à 500 mg par voie orale 2 à 4 fois par jour (habituellement 1 g par jour).	Afin d'éviter l'émergence de résistance bactérienne et d'optimiser l'efficacité du traitement, l'érythromycine orale est associée à un autre agent comme le peroxyde de benzoyle ou un rétinoïde topique. L'érythromycine peut causer de l'irritation gastro-intestinale ; on recommande de la prendre avec de la nourriture. Idéalement, la durée de l'antibiothérapie orale doit être limitée à 3 mois pour minimiser l'émergence de résistance.

*Pour être efficaces, les agents topiques doivent être appliqués sur toute la surface affectée, et pas seulement sur les lésions apparentes[1-3,5]

Tableau V
Données sur l'innocuité des médicaments anti-acnéiques au cours de l'allaitement

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Antibiotiques oraux		
MACROLIDES - Azithromycine - Érythromycine	• Voir le chapitre 29 « Anti-infectieux durant l'allaitement ».	Des données récentes soutiennent l'utilisation de l'azithromycine pour le traitement de l'acné[4]. Toutefois, puisque l'azithromycine est couramment utilisée pour traiter des infections systémiques, son utilisation pour le traitement de l'acné n'est généralement pas encouragée afin de prévenir l'émergence de résistance. En raison d'un taux élevé de résistance de *P. acnes* à l'érythromycine, cet antibiotique est réservé aux cas pour lesquels une tétracycline n'est pas envisageable, comme chez les femmes qui allaitent. Les tétracyclines au long cours ne sont pas indiquées pendant l'allaitement.
TÉTRACYCLINES - Doxycycline - Minocycline - Tétracycline	• Voir le chapitre 29 « Anti-infectieux durant l'allaitement ».	L'acné ne justifie pas l'utilisation des tétracyclines durant l'allaitement.
TRIMÉTHOPRIME	• Voir le chapitre 29 « Anti-infectieux durant l'allaitement ».	Le triméthoprime est une solution de rechange acceptable à l'érythromycine durant l'allaitement[1,2,4].
Antimicrobiens topiques		
CLINDAMYCINE **ÉRYTHROMYCINE** **PEROXYDE DE BENZOYLE**	• L'absorption topique de ces agents est négligeable. Aucun effet indésirable n'a été rapporté chez les nourrissons dont les mères utilisaient l'un de ces traitements topiques[9,44,45].	Ces produits sont compatibles avec l'allaitement.

Autres agents topiques Les données sur l'innocuité de l'acide azélaïque, de l'acide salicylique, des acides alpha-hydroxy, du soufre et du zinc topiques chez la femme qui allaite sont limitées. En principe, les traitements topiques sont acceptables pendant l'allaitement lorsqu'ils sont appliqués sur une petite surface et que la fréquence d'utilisation respecte la posologie du médicament.		
Acide azélaïque	• La biodisponibilité topique de cette substance est faible (4 à 8 %) et son utilisation n'affecte pas les concentrations physiologiques d'acide azélaïque (endogène ou provenant de l'alimentation)[9,11].	Ces produits topiques sont compatibles avec l'allaitement.
Acide salicylique	• La biodisponibilité de l'acide salicylique appliquée sur la peau peut atteindre 25 %, mais la quantité absorbée à la suite d'une application sur le visage est estimée à 3 mg seulement[9]. Puisque l'acide acétylsalicylique est hydrolysé en acide salicylique, les données sur l'exposition à l'acide acétylsalicylique pendant l'allaitement sont applicables ici (voir le chapitre 40 « Douleur »).	
Acides alpha-hydroxy - Acide glycolique - Acide lactique	• Ces substances sont faiblement absorbées par voie topique[13].	
Soufre	• La quantité absorbée par voie topique est d'environ 1 %[9].	
Zinc	• On ne s'attend pas à ce que le zinc appliqué sur la peau modifie les niveaux circulants. Voir le chapitre 18 « Constipation et hémorroïdes » pour les données sur l'innocuité du zinc utilisé par voie topique durant l'allaitement.	
Rétinoïde oral		
Isotrétinoïne	• Le passage de l'isotrétinoïne dans le lait maternel est inconnu, mais, considérant les propriétés lipophiles de ce rétinoïde, il est attendu que les concentrations obtenues dans le lait maternel soient significatives[12,44,45]. Aucun cas d'exposition par l'allaitement maternel n'a été rapporté dans la littérature médicale.	L'isotrétinoïne est déconseillée pendant l'allaitement en raison des risques inconnus.
Rétinoïdes topiques		
Adapalène **Tazarotène** **Trétinoïne**	• Aucune étude sur l'utilisation des rétinoïdes topiques durant l'allaitement n'a été retracée. Toutefois, l'absorption de ces produits est faible et elle est associée à des concentrations plasmatiques presque indécelables chez les utilisateurs[9,12,44,45].	Les traitements topiques sont acceptables pendant l'allaitement lorsqu'ils sont appliqués sur une petite surface et que la fréquence d'utilisation respecte la posologie du produit. Le risque d'effets indésirables semble très faible pour le nourrisson.

Traitements hormonaux		
CONTRACEPTIFS HORMONAUX COMBINÉS (CHC)	• Les données sur l'innocuité et les recommandations sur l'initiation des CHC sont présentées dans le chapitre 6 « Nutrition, suppléments vitaminés, hygiène de vie et contraception ».	Les CHC peuvent être utilisés durant l'allaitement si les recommandations sur la contraception en post-partum sont respectées.
CYPROTÉRONE	• Les données sur la cyprotérone chez la femme qui allaite se limitent à l'administration d'une dose unique de 50 mg à 6 femmes immédiatement après l'accouchement[46]. Ces patientes n'allaitaient pas leur enfant pendant la durée de l'étude. Selon la concentration lactée maximale, un enfant allaité exclusivement recevrait environ 5 % de la DMAP. Les risques pour l'enfant exposé par l'allaitement demeurent cependant inconnus.	Malgré le faible transfert de la cyprotérone et de la drospirénone dans le lait maternel, les propriétés antiandrogéniques de ces molécules font en sorte que d'autres options, comme des CHC plus conventionnels, devraient être favorisées. Ceci est particulièrement vrai pour les mères allaitant exclusivement ou dont le nourrisson n'a que quelques mois.
DROSPIRÉNONE	• Passage dans le lait mesuré chez 6 mères qui n'allaitaient pas leur bébé (1 semaine à 3 mois en post-partum) à la suite d'une dose unique de 3 mg : l'enfant allaité exclusivement recevrait au maximum 5 % de la DMAP[44,45]. Les risques pour l'enfant exposé par l'allaitement demeurent cependant inconnus.	
SPIRONOLACTONE	• La canrénone, le métabolite principal de la spironolactone, se retrouve en petite quantité dans le lait maternel[12,44,45]. On estime que l'enfant allaité exclusivement par une mère qui reçoit une dose unique de 25 mg est exposé à seulement 1,6 % de la dose néonatale[44,45]. Aucun effet indésirable n'a d'ailleurs été rapporté chez les enfants allaités dont les mères prenaient de la spironolactone[44,45]. • Une diurèse augmentée peut nuire à la lactation, mais il est peu probable que la spironolactone puisse à elle seule la supprimer[45].	La spironolactone est compatible avec l'allaitement. L'arrêt du traitement peut être envisagé si la mère observe une diminution de sa production lactée.

DMAP : dose maternelle ajustée au poids

Références

1. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, et al. « Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne ». *J Am Acad Dermatol* 2003 ; 49 : S1-37.
2. Katsambas AD, Stefanaki C, Cunliffe WJ. « Guidelines for treating acne ». *Clin Dermatol* 2004 ; 22 : 439-44.
3. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, et al. « New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group ». *J Am Acad Dermatol* 2009 ; 60 : S1-50.
4. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, et al. « Guidelines of care for acne vulgaris management ». *J Am Acad Dermatol* 2007 ; 56 : 651-63.
5. James WD. « Clinical practice. Acne ». *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1463-72.
6. Kraft J, Freiman A. « Management of acne ». *CMAJ* 2011 ; 183 : E430-5.
7. Schmutz JL. « Modifications physiologiques de la peau au cours de la grossesse ». *Presse Med* 2003 ; 32 : 1806-8.
8. Dotz W, Berman B. « Dermatologic disorders ». In : Cohen WR, ed. *Cherry and Merkatz's Complications of Pregnancy*. 5th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2000 : 635-63.
9. Akhavan A, Bershad S. « Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure, and safety ». *Am J Clin Dermatol* 2003 ; 4 : 473-92.
10. Koren G. *Maternal-Fetal Toxicology: A clinician's guide*. 3rd ed. New-York : Marcel Dekker ; 2001.
11. Schaefer C, Peters P, Miller R. *Drugs during Pregnancy and Lactation : Treatment options and risk assessment*. 2nd ed. Amsterdam : Elsevier Academic Press ; 2007.
12. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs during Pregnancy and Lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk*. 9th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2011.
13. *Topical Acne Treatments and Pregnancy*, 2011. www.otispregnancy.org/files/topicalacne.pdf [consulté le 24 septembre 2012].
14. Sagransky M, Yentzer BA, Feldman SR. « Benzoyl peroxide: a review of its current use in the treatment of acne vulgaris ». *Expert Opin Pharmacother* 2009 ; 10 : 2555-62.
15. Bowe WP, Shalita AR. « Effective over-the-counter acne treatments ». *Semin Cutan Med Surg* 2008 ; 27 : 170-6.
16. Dreno B, Blouin E. « Acné de la femme enceinte et sels de zinc : revue de la littérature ». *Ann Dermatol Venereol* 2008 ; 135 : 27-33.
17. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, et al. « Retinoic acid embryopathy ». *N Engl J Med* 1985 ; 313 : 837-41.
18. Dai WS, LaBraico JM, Stern RS. « Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy ». *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 599-606.
19. Lammer EJ, Hayes EM, Schunior A. « Risk for major malformation among human foetuses exposed to isotretinoin (13-cis-retinoic acid) ». *Teratology* 1987 ; 35 : 68A.
20. Ayme S, Julian C, Gambarelli D, Mariotti B, Maurin N. « Isotretinoin dose and teratogenicity ». *Lancet* 1988 ; 1 : 655.
21. Mitchell AA. « Oral retinoids. What should the prescriber known about their teratogenic hazards among women of child-bearing potential? » *Drug Saf* 1992 ; 7 : 79-85.
22. Adams J, Lammer EJ. « Neurobehavioral teratology of isotretinoin ». *Reprod Toxicol* 1993 ; 7 : 175-7.
23. Nulman I, Berkovitch M, Klein J, et al. « Steady-state pharmacokinetics of isotretinoin and its 4-oxo metabolite: implications for fetal safety ». *J Clin Pharmacol* 1998 ; 38 : 926-30.
24. Dai WS, Hsu MA, Itri LM. « Safety of pregnancy after discontinuation of isotretinoin ». *Arch Dermatol* 1989 ; 125 : 362-5.
25. Lee SM, Kim HM, Lee JS, et al. « A case of suspected isotretinoin-induced malformation in a baby of a mother who became pregnant one month after discontinuation of the drug ». *Yonsei Med J* 2009 ; 50 : 445-7.
26. Boucher N, Beaulac-Baillargeon L. « Pregnancy prevention among women taking isotretinoin: failure to comply with the recommendations ». *Can Fam Physician* 2006 ; 52 : 338-9.
27. Berard A, Azoulay L, Koren G, Blais L, Perreault S, Oraichi D. « Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based perspective ». *Br J Clin Pharmacol* 2007 ; 63 : 196-205.

28. Garcia-Bournissen F, Tsur L, Goldstein LH, et al. « Fetal exposure to isotretinoin-an international problem ». *Reprod Toxicol* 2008 ; 25 : 124-8.

29. Crijns HJ, Straus SM, Gispen-de Wied C, de Jong-van den Berg LT. « Compliance with pregnancy prevention programmes of isotretinoin in Europe: a systematic review ». *Br J Dermatol* 2011 ; 164 : 238-44.

30. Gupta AK, Lynde CW, Poulin Y, Smith K, Lewis R, Zip C. « Position statement for isotretinoin ». *J Cutan Med Surg* 2007 ; 11 : 123-4.

31. Jick SS, Terris BZ, Jick H. « First trimester topical tretinoin and congenital disorders ». *Lancet* 1993 ; 341 : 1181-2.

32. Rosa F, Piazza-Hepp T, Goetsch R. « Holoprosencephaly with 1st trimester topical tretinoin ». *Teratology* 1994 ; 49 : 418-9.

33. Shapiro L, Pastuszak A, Curto G, Koren G. « Safety of first-trimester exposure to topical tretinoin: prospective cohort study ». *Lancet* 1997 ; 350 : 1143-4.

34. Loureiro KD, Kao KK, Jones KL, et al. « Minor malformations characteristic of the retinoic acid embryopathy and other birth outcomes in children of women exposed to topical tretinoin during early pregnancy ». *Am J Med Genet A* 2005 ; 136 : 117-21.

35. Brent RL. « Nongenital malformations following exposure to progestational drugs: the last chapter of an erroneous allegation ». *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2005 ; 73 : 906-18.

36. Raman-Wilms L, Tseng AL, Wighardt S, Einarson TR, Koren G. « Fetal genital effects of first-trimester sex hormone exposure: a meta-analysis ». *Obstet Gynecol* 1995 ; 85 : 141-9.

37. Statham BN, Cunliffe WJ, Clayton JK. « Conception during 'Diane' therapy--a successful outcome ». *Br J Dermatol* 1985 ; 113 : 374.

38. Moore KL, Persaud TVN. « Human birth defects ». In : Moore KL, Persaud TVN, eds. *The Developing Human.* 5th ed. Philadelphia : W.B. Saunders Company ; 1993 : 142-73.

39. *REPRORISK® System (version électronique)*. Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado www.thomsonhc.com [consulté le 24 septembre 2012]

40. Battenfeld R, Putz B, Siegmund F, Blode H. « Sexual development in the rat after treatment with ethinylestradiol (EE) together with drospirenone (DRSP) during the fetal phase of gestation ». *Teratology* 1995 ; 51 : 20A-1A.

41. Heinemann LA, Dinger J. « Safety of a new oral contraceptive containing drospirenone ». *Drug Saf* 2004 ; 27 : 1001-18.

42. Groves TD, Corenblum B. « Spironolactone therapy during human pregnancy ». *Am J Obstet Gynecol* 1995 ; 172 : 1655-6.

43. Rigo J, Jr., Glaz E, Papp Z. « Low or high doses of spironolactone for treatment of maternal Bartter's syndrome ». *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 174 : 297.

44. Hale TW. *Medications and Mothers' Milk.* 14th ed. Amarillo : Hale Publishing ; 2010.

45. Anderson PO, Sauberan J. *LactMed (Drugs and Lactation Database).* http://toxnet.nlm.nih.gov/lactmed [consulté le 24 septembre 2012]

46. Stoppelli I, Rainer E, Humpel M. « Transfer of cyproterone acetate to the milk of lactating women ». *Contraception* 1980 ; 22 : 485-93.

Chapitre 13

Affections cutanées

Simon Tremblay et Ema Ferreira

Généralités

Les affections cutanées durant la grossesse sont un motif fréquent de consultation. Ce chapitre est consacré aux troubles divers de la peau. Le traitement de l'acné est abordé en détail au chapitre 12 « Acné vulgaire » et celui de la cholestase intra-hépatique de la grossesse, au chapitre 22 « Pathologies hépatiques ».

Les atteintes cutanées spécifiques de la grossesse englobent le prurit (incluant la cholestase intra-hépatique de la grossesse), le pemphigoïde *gestationis* et les plaques et papules urticariennes prurigineuses de la grossesse (PPUPG)[1]. Le prurigo, la folliculite prurigineuse et le psoriasis pustulaire de la grossesse ne seront abordés que brièvement.

Les termes et le vocabulaire désignant ces diverses affections sont en perpétuel changement en raison des chevauchements et des limites encore floues de certaines d'entre elles[2]. Le tableau I présente les différents synonymes utilisés.

Affections spécifiques de la grossesse

D'importants changements immunologiques, hormonaux, vasculaires et métaboliques se produisent pendant la grossesse[4]. Ces changements entraînent des modifications au niveau de la pigmentation, du tissu conjonctif, de la vascularisation et des annexes cutanées[4-6]. Le tableau II présente un survol des changements physiologiques qui surviennent durant la grossesse et des traitements recommandés. La majorité de ces modifications tendent à se résorber

spontanément pendant le post-partum[5,6]. Le tableau III présente les pathologies dermatologiques associées à la grossesse qui ne sont pas traitées en détail dans ce chapitre.

Tableau I
Synonymes des affections dermatologiques de la grossesse[3]

Dermatose spécifique de la grossesse	Synonymes
Pemphigoïde *gestationis*	Pemphigoïde gestationnelle *Herpes gestationis*
Plaques et papules urticariennes prurigineuses de la grossesse (PPUPG)	Éruption polymorphique de la grossesse Éruption toxémique de la grossesse Érythème toxique de la grossesse *Pruritic urticarial plaques and papules of pregnancy (PUPPP)*
Prurigo de la grossesse	Éruption atopique de la grossesse Prurigo *gestationis* Prurigo précoce de la grossesse Dermatite papulaire de la grossesse
Folliculite prurigineuse de la grossesse	Éruption atopique de la grossesse
Psoriasis pustulaire de la grossesse	Impétigo herpétiforme

Tableau II
Changements de la peau et de ses annexes lors de la grossesse et traitements recommandés

Changement physiologique	Incidence et commentaires	Traitements et recommandations
HYPERPIGMENTATION	• Affecte jusqu'à 90 % des femmes enceintes[6] ; la pigmentation diminue fréquemment après la grossesse, mais elle peut ne pas revenir à son état de base[3]. • L'hypermélanose est plutôt rare et peut indiquer un trouble endocrinien sous-jacent[6].	Une protection solaire à large spectre pourrait aider à diminuer l'hyperpigmentation[3]. En raison d'une absorption percutanée d'environ 35 % et d'une absence de données pendant la grossesse et l'allaitement, l'utilisation de l'hydroquinone n'est pas recommandée[7]. De plus, en raison de risques potentiels ou de l'absence de données, les traitements à la trétinoïne topique (voir chapitre 12 « Acné vulgaire »), à l'acide glycolique ou aux lasers ne sont pas recommandés pendant la grossesse[8].
MÉLASME (chloasma ou masque de grossesse)	• Observé dans 5 à 75 % des grossesses[4,5]. • Apparaît généralement vers la fin du deuxième ou au début du troisième trimestre[4].	

Vergetures	• Affectent 60 à 90 % des femmes enceintes et apparaissent souvent entre le sixième et le huitième mois de grossesse[4].	Une revue systématique des crèmes émollientes utilisées pour le traitement des vergetures indique que la plupart d'entre elles ne sont pas associées à une efficacité clinique. Selon cette revue, deux études évaluant deux crèmes émollientes contenant différents ingrédients (crèmes non disponibles sur le marché canadien) ont montré une diminution de l'apparition des vergetures. Il est difficile de savoir quel ingrédient est bénéfique. De plus, les auteurs indiquent que le massage seul pourrait être efficace[9]. L'efficacité d'aucun autre traitement n'a été démontrée[8].
Angiomes stellaires	• Affectent 50 à 70 % des femmes caucasiennes et environ 10 % des femmes noires. La majorité des angiomes stellaires se résorbent dans les 3 mois suivant l'accouchement, mais ils peuvent persister dans 10 % des cas[3,4].	La cryochirurgie, l'électrocautérisation et l'utilisation de lasers vasculaires semblent sécuritaires pendant la grossesse et l'allaitement. Toutefois, puisque la plupart des lésions se résorbent d'elles-mêmes, il peut être préférable de les traiter en post-partum si nécessaire[8].
Varices	• Affectent près de 40 % des femmes enceintes, avec une prédominance dans les membres inférieurs et le rectum[5,6].	L'élévation des jambes, la position de Trendelenburg lors du sommeil (en position de décubitus latéral gauche) et le port de vêtements amples et de bas de contention pourraient prévenir l'apparition de varices. Toutefois, l'efficacité d'aucune de ces dernières options thérapeutiques n'a été rigoureusement démontrée. Aucun traitement efficace et sécuritaire des varices non hémorroïdales pendant la grossesse et l'allaitement n'a pu être identifié[8]. Voir le chapitre 18 « Constipation et hémorroïdes » pour les données sur le traitement des hémorroïdes.
Hyperplasie gingivale et autres tumeurs vasculaires incluant le granulome pyogénique	• L'hyperplasie gingivale apparaît dans 80 % des grossesses, particulièrement à partir du quatrième mois[4,5,8]. Elle se résorbe spontanément pendant le post-partum[5]. • Le développement d'une tumeur vasculaire préexistante ou d'un granulome pyogénique est plus fréquent durant la grossesse en raison des influences hormonales[10].	Une bonne hygiène dentaire et gingivale est recommandée. Aucun traitement efficace et sûr durant la grossesse et l'allaitement n'a été identifié.
Hyperhidrose	• Incidence inconnue.	Les antisudorifiques contiennent des sels d'aluminium et de zirconium. Les données sur l'innocuité de ces agents durant la grossesse sont rares et ont été extrapolées à partir de données sur l'hydroxyde d'aluminium[11]. L'absorption percutanée d'aluminium a toutefois été démontrée comme étant faible chez deux hommes[12]. Ainsi, l'utilisation de produits contenant de l'aluminium pendant la grossesse semble rassurante aux doses habituelles recommandées.

HYPERHIDROSE (suite)		Les produits contenant du chlorure d'aluminium hexahydraté à plus hautes concentrations devraient être réservés aux patientes dont la sudation n'est pas contrôlée avec un antisudorifique usuel. Ces produits devraient être utilisés sur une base régulière jusqu'à ce que la sudation soit contrôlée. Par la suite, une application hebdomadaire devrait suffire. Le traitement devrait d'abord débuter avec des concentrations plus faibles (6,25 %). Les produits contenant des concentrations plus élevées (par ex., 20 %) devraient être utilisés en dernier recours et seulement sur les mains et les pieds[13].
HIRSUTISME	• La majorité des femmes enceintes constatent un hirsutisme dans les premiers mois de la grossesse, mais celui-ci disparaît généralement pendant le post-partum[1,4-6].	Aucun traitement efficace et sûr durant la grossesse et l'allaitement n'a été identifié dans la documentation scientifique.
PRURIT (sans lésion cutanée visible)	• Le prurit est fréquent et peut être secondaire à une xérose (sécheresse) ou à un problème thyroïdien, hépatique, rénal ou néoplasique. Toutefois, jusqu'à 20 % des femmes enceintes présentent un prurit sans pathologie sous-jacente, en particulier au troisième trimestre[3].	L'hydratation cutanée doit être optimisée. La cause sous-jacente doit être identifiée et traitée, le cas échéant. Le prurit seul peut être traité avec des antihistaminiques oraux (voir le chapitre 26 « Rhinite allergique »)[3,14].

Tableau III
Autres pathologies de la peau associées à la grossesse et traitements recommandés

Changement physiologique	Incidence et commentaires	Traitements et recommandations
PRURIGO DE LA GROSSESSE	• Lésions groupées, excoriées ou papules croûteuses sur le tronc ou les surfaces des extenseurs. • Apparaît aux deuxième et troisième trimestres[3,14].	Peut être traité avec des corticostéroïdes topiques ou des antihistaminiques oraux[3,14].
FOLLICULITE PRURIGINEUSE DE LA GROSSESSE	• Papule surmontée de pustules centrée par le follicule pileux et affectant principalement le torse. • Apparaît aux deuxième et troisième trimestres[3,14].	Peut être traité avec des corticostéroïdes topiques, du peroxyde de benzoyle topique (voir chapitre 12 « Acné vulgaire »), la photothérapie UVB ou des émollients topiques[3,14].
PSORIASIS PUSTULEUX DE LA GROSSESSE	• Plaques érythémateuses avec des anneaux de pustules concentriques. • Peut apparaître tous les trimestres. • Associé à un risque d'insuffisance placentaire[3]. • Environ 200 cas ont été rapportés à ce jour[14].	Peut être traité avec des corticostéroïdes systémiques à des doses élevées (voir le chapitre 20 « Maladies inflammatoires de l'intestin » pour les données d'innocuité). Dans les cas sévères, il peut être nécessaire de déclencher l'accouchement[3,14]. D'autres options thérapeutiques ont été évaluées (voir section « psoriasis »).

Pemphigoïde *gestationis*

Définition

La pemphigoïde *gestationis* (PG) est une affection auto-immune rare souvent associée à la grossesse. Elle survient généralement durant les deuxième et troisième trimestres, et plus rarement au premier trimestre[2,15,16]. Elle peut aussi apparaître jusqu'à sept jours en post-partum dans 20 % des cas[2,15]. Elle se manifeste par l'apparition brutale de lésions papuleuses prurigineuses et urticariennes dans la région péri-ombilicale (dans 50 à 90 % des cas) avec une extension centrifuge. Ces lésions deviennent rapidement vésiculobulleuses[15-17]. Ce processus peut prendre de quelques jours à quatre semaines[17]. Le PG peut parfois atteindre les muqueuses, mais cette manifestation ne représente pas le symptôme prédominant et demeure rare[18,19]. Chez 75 % des patientes, on observe une flambée des symptômes au moment de l'accouchement[2]. Dans la plupart des cas, le PG se résorbe spontanément pendant le post-partum[2]. La guérison peut nécessiter entre 1 et 17 mois[15].

Épidémiologie

L'incidence du PG varie de 1/50 000 à 1/10 000 grossesses[15,16]. Il est plus fréquent chez les femmes d'origine caucasienne[20].

Étiologie

Le PG est une maladie auto-immune qui affecte la membrane basale de l'épiderme[2,20]. Une réaction immunologique contre le placenta en raison d'une prédisposition génétique pourrait être à l'origine de cette maladie[2,16,20].

Facteurs de risque

Le risque de récurrence lors d'une prochaine grossesse est de l'ordre de 60 à 70 %. La gravité de la maladie peut également augmenter lors de grossesses subséquentes.

Des poussées peuvent ultérieurement survenir en dehors de la grossesse. Ces dernières sont souvent associées à la prise de contraceptifs hormonaux combinés, mais elles peuvent aussi être déclenchées par les menstruations[2,15,16,20].

Outils d'évaluation

Aucun dosage biologique de routine ne peut être effectué pour diagnostiquer le PG[20]. Toutefois, le dépôt du complément (C3) avec ou sans immunoglobuline G (IgG) sur la membrane basale, révélée par immunofluorescence directe sur la biopsie cutanée, constitue l'élément clé du diagnostic[16,20]. Des autoanticorps antimembrane basale (IgG) peuvent aussi être recherchés dans le sérum (immunofluorescence indirecte)[2,15,16].

EFFETS DU PG SUR LA GROSSESSE

La PG est associée à un faible poids pour l'âge gestationnel et à un risque augmenté de naissance prématurée[2]. En effet, l'apparition de la PG au premier trimestre est associée à un poids à la naissance inférieur de 600 g par rapport à l'apparition de la maladie au troisième trimestre. Par ailleurs, la PG débutant au premier ou au deuxième trimestre augmente de dix fois la probabilité de faible poids à la naissance (< 2 500 g)[21]. La PG est également associée à la maladie de Graves durant la grossesse[17]. Toutefois, aucun risque accru de mortalité et de morbidité maternelles n'a été observé[2].

EFFETS NÉONATALS

Le nouveau-né peut présenter des vésicules à la naissance dans 10 % des cas. Cela est probablement dû au transfert passif des anticorps de la mère. L'éruption est généralement modérée et limitée[2] et les lésions disparaissent spontanément en deux ou trois mois sans traitement[16].

EFFETS À LONG TERME

Lors d'une prochaine grossesse, la PG pourrait survenir plus tôt et être plus sévère. Une augmentation du risque de maladie auto-immune, particulièrement de la maladie de Graves, est notée chez les patientes qui ont présenté une PG[2].

L'allaitement pourrait accélérer la résorption des lésions en post-partum : la durée moyenne de disparition des lésions chez la femme qui allaite est de 5 semaines pour les lésions bulleuses et de 24 semaines pour les lésions d'urticaire, alors que chez la femme qui n'allaite pas, les lésions bulleuses disparaissent généralement en 24 semaines et les lésions d'urticaire, en 68 semaines[20].

Tableau IV
Traitements de la PG recommandés pendant la grossesse et l'allaitement

État	Médicament	Posologie	Suivi recommandé
Pour les lésions d'urticaire en début de maladie[2]	**CORTICOSTÉROÏDES TOPIQUES DE PUISSANCE MODÉRÉE À ÉLEVÉE**	• Application selon le produit utilisé.	Passer aux corticostéroïdes oraux s'il y a progression de la PG[2]. La pénétration percutanée varie selon le lieu d'application. Par ex., dans le cas de l'hydrocortisone topique, la dose est absorbée à 1 % sur l'avant-bras, 2 % sur le rectum, 4 % sur le cuir chevelu et 7 % sur le front[7].
Progression du PG[2,16]	**PREDNISONE**	• 20 à 40 mg de prednisone par voie orale par jour au petit-déjeuner ; des doses allant jusqu'à 180 mg par voie orale par jour ont parfois été nécessaires[2].	Voir le chapitre 20 « Maladies inflammatoires de l'intestin » pour les données d'innocuité.

Progression de la PG[2,16] (suite)	**Prednisone**	• La rémission peut être induite à l'aide de 20 à 60 mg par voie orale par jour[16].	L'évolution de la maladie est évaluée en fonction de l'apparition de nouvelles lésions[16]. La dose de prednisone peut être diminuée 7 à 10 jours après l'apparition des dernières lésions[20]. Il est possible de diminuer la dose à raison de 5 mg par jour. Une dose d'entretien de 5 à 10 mg par jour par voie orale peut être requise jusqu'à l'accouchement afin de prévenir une récurrence durant la grossesse[16]. Si aucune amélioration n'est notée, la dose peut être augmentée à 50 à 80 mg par voie orale par jour[20].
	Antihistaminiques oraux - Diphenydramine - Hydroxyzine - Loratadine	• Diphenydramine - 25 à 50 mg par voie orale toutes les 4 à 6 heures. • Hydroxyzine - 25 mg par voie orale toutes les 6 à 8 heures. • Loratadine - 10 mg par voie orale 1 fois par jour.	En association avec les corticostéroïdes oraux[16]. (Voir chapitre 26 « Rhinite allergique » données d'innocuité »).

Tableau V
Données sur l'innocuité des médicaments utilisés dans le traitement du PG pendant la grossesse

Médicaments	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Corticostéroïdes topiques	• Une revue systématique incluant 7 études évaluant l'innocuité des corticostéroïdes topique durant la grossesse, ainsi que 2 grandes études publiées par la suite et comptant plusieurs milliers de femmes traitées, n'ont pas fait ressortir d'association entre l'utilisation de corticostéroïdes topiques durant la grossesse et les effets néfastes suivants : malformation congénitale, prématurité, mortinaissance[22-28]. La plupart de ces études se sont penchées plus particulièrement sur les fentes labiopalatines (étant donné les études animales suggérant des risques) et le poids à la naissance des enfants exposés *in utero* : - 5 études n'ont pas décelé de lien entre l'utilisation de corticostéroïdes par voie topique et une augmentation des fentes labiales ou palatines. Les 2 autres ont observé une association avec un risque augmenté d'environ 1,5 fois dans la plus grande étude et environ 13 fois dans une plus petite étude cas-témoins[22,26]. Dans la grande étude, les risques ne semblaient pas liés à la puissance du corticostéroïde ou à la durée de traitement[26].	L'utilisation des corticostéroïdes topiques peut être envisagée pendant la grossesse. Les corticostéroïdes de puissance faible à modérée devraient être préférés aux corticostéroïdes de puissance plus élevée[29]. Toutefois, les risques potentiels des corticostéroïdes topiques de puissance élevée à très élevée doivent être comparés à ceux des corticostéroïdes systémiques et des autres thérapies immunosuppressives, particulièrement dans le cas d'affections dermatologiques auto-immunes[27]. Les corticostéroïdes doivent être appliqués sur les lésions seulement, en couche mince et sans occlusion. De plus, il faut éviter d'appliquer des corticostéroïdes de puissance élevée à très élevée sur les zones où l'absorption est plus élevée (par ex., paupières, organes génitaux, plis cutanés)[29].

CORTICOSTÉROÏDES TOPIQUES (suite)	Les auteurs de cette étude estiment par ailleurs que l'association observée dans leur population est probablement liée à l'utilisation de multiples tests statistiques plutôt qu'à une relation causale. - 2 études, dont l'une était déjà incluse dans la revue systématique, ont montré un lien entre l'application de corticostéroïdes de puissance élevée ou très élevée et un faible poids de naissance, un risque qui augmentait aussi en fonction de la dose utilisée[27,28]. Une autre étude n'a pas observé une telle association[22].	
CORTICOSTÉROÏDES ORAUX	• Voir le chapitre 20 « Maladies inflammatoires de l'intestin ».	Les corticostéroïdes oraux ne sont pas des traitements de première intention durant la grossesse mais peuvent être utilisés si la condition est assez sévère pour le justifier.
ANTIHISTAMINIQUES ORAUX - Diphenydramine - Hydroxyzine - Loratadine	• Voir le chapitre 26 « Rhinite allergique ».	Les antihistaminiques oraux tels que la diphenhydramine, l'hydroxyzine et la loratadine peuvent être utilisés tous les trimestres de la grossesse.
CYCLOPHOSPHAMIDE	• Voir le chapitre 48 « Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé ».	La cyclophosphamide et le méthotrexate sont contre-indiqués durant la grossesse.
MÉTHOTREXATE		

Tableau VI
Données sur l'innocuité des médicaments utilisés dans le traitement du PG pendant l'allaitement

Médicaments	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
CORTICOSTÉROÏDES TOPIQUES	• Il existe peu de données sur l'utilisation des corticostéroïdes topiques pendant l'allaitement, mais on estime que leur passage dans le lait maternel est faible. • L'absorption cutanée varie selon le lieu d'application (voir tableau V). Un cas d'hypertension a été rapporté chez un enfant allaité dont la mère utilisait des corticostéroïdes sur le mamelon[30].	L'utilisation des corticostéroïdes topiques peut être envisagée chez la femme qui allaite sans risque attendu pour le nourrisson. Si une application doit être faite au niveau du mamelon, il est préférable d'utiliser une petite quantité d'onguent et de l'appliquer après l'allaitement[7].
CORTICOSTÉROÏDES ORAUX	• Voir le chapitre 20 « Maladies inflammatoires de l'intestin».	Les corticostéroïdes systémiques peuvent être utilisés chez la femme qui allaite lorsqu'ils sont jugés nécessaires. Il est cependant préférable d'employer une dose minimale efficace de prednisone, car son utilisation durant l'allaitement est la mieux documentée.
ANTIHISTAMINIQUES ORAUX - Diphenydramine - Hydroxyzine - Loratadine	• Voir le chapitre 26 « Rhinite allergique ».	Compatibles avec l'allaitement. Surveiller la sédation chez l'enfant, surtout avec les antihistaminiques de première génération.

Cyclophosphamide	• Voir le chapitre 48 « Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé ».	Ces agents ne sont pas recommandés pendant l'allaitement.
Méthotrexate		

Plaques et papules urticariennes prurigineuses de la grossesse

Définition

Les plaques et papules urticariennes prurigineuses de la grossesse *(*PPUPG) sont la dermatose spécifique la plus fréquente de la grossesse. Le PPUPG est une éruption cutanée constituée de plaques prurigineuses urticariennes accompagnées de papules d'un à deux millimètres regroupées en plaques qui s'étendent aux extrémités proximales[20,31]. Les plantes des pieds et des mains ainsi que le visage ne sont généralement pas atteints[20,31,32]. La plupart du temps, les lésions apparaissent généralement sur l'abdomen en premier et épargnent la région péri-ombilicale[20]. Les deux tiers des lésions débutent à partir de vergetures[31]. Contrairement à la pemphigoïde *gestationis*, les lésions ne sont pas bulleuses[20]. Le PPUPG apparaît généralement vers la fin du troisième trimestre ou, plus rarement, pendant le post-partum immédiat. Les lésions disparaissent de façon spontanée après l'accouchement[15,31].

Épidémiologie

Le PPUPG a une incidence de 1/300 à 1/130 grossesses et prédomine chez les femmes primipares[2].

Étiologie

L'étiologie du PPUPG est mal définie même s'il s'agit de la plus fréquente des affections de la peau spécifiques à la grossesse[2,33].

Facteurs de risque

Les récidives sont rares lors de grossesses subséquentes[15]. Les grossesses multiples semblent augmenter le risque de PPUPG. Jusqu'à 14 % des femmes enceintes de triplés peuvent en être affectées[2,4,32]. Une distension abdominale ou un gain de poids importants et rapides semblent aussi être des facteurs de risque[2,15].

Outils d'évaluation

Les investigations sérologiques et immunologiques sont normales[2,20]. La biopsie cutanée n'est pas spécifique et elle est généralement négative en termes d'immunofluorescence, ce qui peut aider à différencier la présentation clinique du PPUPG de celle du PG[31].

Effets du PPUPG sur la grossesse

Les pronostics fœtal et maternel sont excellents. Le PPUPG ne semble pas associé à des problèmes fœtaux[2,15,20,32].

EFFETS NÉONATALS

Aucun effet néonatal n'a pu être identifié. Le PPUPG n'est pas transmissible au nouveau-né[32].

EFFETS À LONG TERME

Aucun effet à long terme n'a été identifié. De plus, aucune récurrence lors de la prise de contraceptifs oraux combinés ou des menstruations n'a été observée[2,20,32].

Tableau VII
Traitements du PPUPG recommandés pendant la grossesse et l'allaitement

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie	Suivi recommandé
Première intention[2,15,31,34]	ANTIHISTAMINIQUES ORAUX	• Diphenydramine : 25 à 50 mg par voie orale toutes les 4 à 6 heures. • Hydroxyzine : 25 mg par voie orale toutes les 6 à 8 heures. • Loratadine : 10 mg par voie orale 1 fois par jour.	
	CORTICOSTÉROÏDES TOPIQUES	• Application selon le produit utilisé.	
	ÉMOLLIENTS TOPIQUES	• Application selon le produit utilisé.	
Seconde intention[2,15]	PREDNISONE	• 20 à 40 mg par voie orale par jour au petit-déjeuner.	La durée de traitement optimale n'est pas bien définie. Lorsque la décision de cesser la prednisone est prise, un sevrage graduel devrait être privilégié[16].

DONNÉES SUR L'INNOCUITÉ DES MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS LE TRAITEMENT DES PPUPG PENDANT LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT

Les données sur les antihistaminiques oraux sont détaillées au chapitre 26 « Rhinite allergique ». Les données sur les corticostéroïdes topiques sont présentées dans les tableaux V et VI de ce chapitre et celles sur les corticostéroïdes oraux, dans le chapitre 20 « Maladies inflammatoires de l'intestin ».

Affections dermatologiques chroniques

Verrues cutanées

DÉFINITION

Les verrues cutanées se divisent en quatre catégories (vulgaires, plantaires, planes et génitales) et atteignent la plupart des épithéliums[35]. Les verrues vulgaires représentent 70 % de toutes les verrues, alors que seulement 4 % des verrues sont planes[36]. Les verrues vulgaires se présentent comme des lésions grisâtres, rugueuses, surélevées, bien démarquées, en forme de chou-fleur avec une surface irrégulière. Elles peuvent exister seules ou coalescer pour former des verrues en plaques. Les verrues planes se présentent plutôt comme des papules lisses, peu surélevées, d'une

couleur similaire à celle de la peau du patient et dont le diamètre varie entre 2 et 5 mm[36]. La majorité des verrues sont bénignes et asymptomatiques. Elles peuvent cependant être douloureuses aux points de pression (par ex., la surface plantaire) et causer des problèmes cosmétiques et fonctionnels[35-37]. Les verrues génitales sont traitées au chapitre 32 « Infections transmissibles sexuellement ».

Épidémiologie

On estime que l'incidence des verrues cutanées est d'environ 6,6 % chez les femmes adultes. Cette incidence est plus élevée (8,4 %) chez les femmes adultes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) qui ne reçoivent pas de traitement antirétroviral hautement actif[38]. Chez ces femmes, ces récurrences (avec ou sans traitement) sont également fréquentes, car l'immunité des cellules T est responsable de l'éradication ou de la suppression de l'infection[37].

Étiologie

Les verrues sont causées par le virus du papillome humain (VPH). Les types de VPH les plus communs causant des verrues non génitales sont 1, 2, 3, 4, 7, 10, 27 et 57[39]. À la suite d'une primo-infection de l'épiderme par le VPH (par contact direct ou auto-inoculation), la période d'incubation peut durer six mois. Le VPH stimule ensuite la prolifération des kératinocytes, ce qui entraîne l'apparition de lésions généralement bénignes[37,39].

Facteurs de risque

Il existe peu de données fiables sur les facteurs de risque. Toutefois, un antécédent de verrue[40], la fréquentation de vestiaires ou de douches publiques[40,41], une immunosuppression (VIH, leucémie aiguë, transplantation d'organe)[39,42], l'enfance et l'adolescence[35,41] et le sexe féminin[35,38] semblent être des facteurs de risque.

Outils d'évaluation

Le diagnostic est principalement clinique. Toutefois, la biopsie cutanée peut éclaircir le diagnostic différentiel en cas de doute. Les trouvailles histologiques des verrues incluent une acanthose épidermique, une papillomatose, une hyperkératose et une parakératose. Le diagnostic différentiel est multiple et comprend les cors, le lichen plan, le *molloscum contagiosum,* le mélanome et le kératoacanthome[39].

Effets de la grossesse sur les verrues cutanées

S'il existe peu de données sur l'effet de la grossesse sur les verrues cutanées, il semble qu'elle puisse parfois les exacerber[43].

Effets des verrues cutanées sur la grossesse et effets néonatals

Les verrues cutanées n'ont pas d'effet néonatal. Les verrues génitales (condylomes) sont cependant contagieuses et peuvent mener à l'apparition de verrues

buccopharyngées ou provoquer une papillomatose respiratoire chez le nouveau-né[44] (voir chapitre 32 « Infections transmissibles sexuellement »).

EFFETS À LONG TERME

La majorité des verrues cutanées sont bénignes. La résolution des verrues est spontanée après deux ans dans 40 à 66 % des cas[35,37]. Toutefois, en présence d'immunosuppression ou d'autres conditions prédisposantes, ces lésions peuvent se transformer en carcinomes squameux[37,39].

TRAITEMENTS DES VERRUES CUTANÉES RECOMMANDÉS PENDANT LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT

Étant donné la résolution spontanée possible et en l'absence de complications aiguës, on peut se contenter de surveiller l'évolution des verrues asymptomatiques[35,37]. Les injections intralésionnelles d'interféron, l'application topique de 5-fluorouracile, de podophylline, d'imiquimod ou d'acide squarique ne sont pas abordées dans ce chapitre en raison du peu de données disponibles sur leur efficacité dans le traitement des verrues cutanées ; l'innocuité de certains de ces traitements est néanmoins décrite au tableau IX. Les mesures non pharmacologiques incluent la cryothérapie et l'excision chirurgicale (bien que rarement pratiquée en raison du risque de récidive et de cicatrice) ainsi que l'application de ruban adhésif (*Duct Tape*[MD])[37,39,45].

Tableau VIII
Traitements des verrues cutanées recommandés pendant la grossesse et l'allaitement

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie	Suivi recommandé
Première intention	CRYOTHÉRAPIE TOPIQUE À L'AZOTE LIQUIDE	• Application sur les verrues avec ou sans débridement toutes les 2 à 3 semaines[37,39].	Méthode préférée pour les lésions du visage. Peut être associée à des douleurs, des phlyctènes, des engelures, une lymphangite réactionnelle, un phénomène de Koebner (aggravation de la verrue autour de l'emplacement de l'ancienne verrue) ou une neuropathie[37,39]. La cryothérapie intensive pourrait être plus efficace que la cryothérapie standard[41]. Les verrues sont considérées comme réfractaires après 3 mois de traitement avec un total de 5 cycles[39].
Seconde intention	ACIDE SALICYLIQUE	• Selon les modalités du produit – les concentrations disponibles sur le marché vont de 15 à 40 %.	Traitement le mieux étudié ; taux de guérison de 73 % en 6 à 12 semaines, contre 43 % pour le placebo. Au moins aussi efficace que la cryothérapie[37,39,41,42].

Tableau IX
Données sur l'innocuité des médicaments utilisés dans le traitement des verrues cutanées pendant la grossesse

Médicaments	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Cryothérapie topique à l'azote liquide	• Voir le chapitre 32 « Infections transmissibles sexuellement ».	La cryothérapie à l'azote liquide peut être utilisée pendant la grossesse.
Acide salicylique	• Voir le chapitre 12 « Acné vulgaire ».	L'application d'acide salicylique topique sur une petite surface et pour une courte durée ne semble pas être associée à un risque pour le fœtus.
Vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (RRO) en injection intralésionnelle	• Voir le chapitre 31 « Immunisation ».	Ce vaccin n'est pas recommandé pendant la grossesse.
Bléomycine en injection intralésionnelle	• Aucune donnée sur l'exposition à la bléomycine en injection intralésionnelle pendant la grossesse n'a été retracée. • Toutefois, quelques cas d'exposition intraveineuse aux deuxième et troisième trimestres ont été rapportés : - Traitement à 19 semaines de grossesse avec le cisplatine, la vinblastine et la bléomycine ; un enfant normal est né à terme et ne présentait aucune particularité à 52 mois de vie[46] ; - Traitement à 20 semaines de grossesse avec le cyclophosphamide, la doxorubicine, la vincristine, l'étoposide et la bléomycine ; aucune anomalie détectée à 21 mois de vie[47] ; - Traitement à 25 semaines avec la bléomycine, l'étoposide et le cisplatine. 7 jours après le traitement, le fœtus présentait une ventriculomégalie bilatérale légère à modérée. À 28 semaines, l'enfant est né par césarienne avec une atrophie cérébrale[48].	En raison de l'absence de données sur l'administration de bléomycine par injection intralésionnelle pendant la grossesse et sur l'exposition au premier trimestre, ce traitement n'est pas recommandé durant la grossesse.
5-fluorouracile (5-FU) en injection intralésionnelle	• 15 cas d'exposition au 5-FU topique par voie vaginale en début de grossesse dans des notifications et des séries de cas : 14 enfants nés en santé (1 anomalie chromosomique sans impact clinique) et 1 cas de syndrome de Down[49-52]. • Plusieurs cas d'exposition intraveineuse durant la grossesse ont été rapportés : - Traitement au premier trimestre avec du 5-FU, de l'épirubicine et du cyclophosphamide ; un enfant normal est né à terme et l'évaluation à 12 mois n'a pas révélé d'anomalie[53] ;	En l'absence de données sur l'administration intralésionnelle de 5-fluorouracile pendant la grossesse, ce traitement n'est pas recommandé.

5-FLUOROURACILE (5-FU) EN INJECTION INTRALÉSIONNELLE (suite)	- 4 cas de traitement avec la doxorubicine (ou l'épirubicine) et le 5-FU entre 21 et 32 semaines de grossesse sans effet néfaste au suivi postnatal de moins de 1 à 17 ans[54] ; - Dans une série de cas de 28 femmes traitées pour un cancer du sein, 12 femmes ont reçu un régime à base de cyclophosphamide, de méthotrexate et de 5-FU entre 15 et 33 semaines de grossesse. On rapporte un avortement spontané (régime à base de 5-FU) et le reste des autres naissances entre 30 et 40 semaines incluant un RCIU (lié à une insuffisance placentaire) et un hémangiome abdominal non lié à la chimiothérapie selon les auteurs[55].	

RCIU : retard de croissance intra-utérine

Tableau X
Données sur l'innocuité des médicaments utilisés dans le traitement des verrues cutanées pendant l'allaitement

Médicaments	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
CRYOTHÉRAPIE TOPIQUE À L'AZOTE LIQUIDE	• Voir le chapitre 32 « Infections transmissibles sexuellement ».	La cryothérapie à l'azote liquide peut être utilisée pendant l'allaitement.
ACIDE SALICYLIQUE	• Voir le chapitre 12 « Acné vulgaire ».	L'acide salicylique topique peut être utilisé durant l'allaitement.
VACCIN CONTRE LA ROUGEOLE, LA RUBÉOLE ET LES OREILLONS (RRO) EN INJECTION INTRALÉSIONNELLE	• Voir le chapitre 31 « Immunisation ».	Ce vaccin peut être utilisé durant l'allaitement s'il est considéré comme le traitement le plus approprié.
BLÉOMYCINE OU 5-FU EN INJECTION INTRALÉSIONNELLE	• Aucune donnée concernant l'injection intralésionnelle de bléomycine ou de 5-FU pendant l'allaitement n'a été retracée. La plupart des agents anticancéreux sont excrétés dans le lait maternel (généralement moins de 5 % de la dose maternelle ajustée au poids) et les fabricants recommandent d'éviter l'allaitement durant l'utilisation de ces agents[56].	L'utilisation de la bléomycine et du 5-FU en injection intralésionnelle pour le traitement des verrues cutanées n'est pas recommandée durant l'allaitement.

Eczéma

DÉFINITION

L'eczéma est un problème inflammatoire qui touche la couche superficielle de la peau. Il est en général prurigineux et se caractérise par des papules et des

microvésicules qui se regroupent pour former des plaques mal définies sur un fond érythémateux. La lichénification de ces plaques est la conséquence d'un eczéma chronique[1,57].

La dermite atopique, la dermite séborrhéique, l'eczéma nummulaire et la dermite de contact allergique ou irritative forment la grande famille des eczémas[58].

Épidémiologie

L'eczéma est la dermatose non spécifique la plus fréquente durant la grossesse et représente entre un tiers et la moitié de tous les cas de dermatoses. On estime que 20 à 40 % des femmes souffrant d'eczéma durant la grossesse ont un diagnostic prénatal d'eczéma. Les autres patientes développeront les premiers symptômes durant la grossesse. La prévalence exacte de l'eczéma durant la grossesse n'est pas connue[59].

Étiologie

L'eczéma est déclenché par des stimuli endogènes ou exogènes. Une réponse du système immunitaire mal régulée et médiée par les cytokines semble être un facteur pathogénique important[60].

Facteurs de risque

L'exposition aux allergènes ainsi que la sécheresse cutanée (xérose), les facteurs hormonaux, irritatifs, infectieux et psychologiques peuvent, notamment dans un contexte de prédisposition génétique, précipiter l'exacerbation de l'eczéma[1,58].

Outils d'évaluation

Le diagnostic repose essentiellement sur un examen clinique. Aucun dosage biologique n'a été identifié dans le cas de l'eczéma[61]. La biopsie cutanée peut permettre d'écarter les diagnostics différentiels dans les cas cliniquement ambigus.

Effets de la grossesse sur l'eczéma

La grossesse a un effet imprévisible sur la progression de l'eczéma. La maladie peut s'aggraver, se résorber ou demeurer inchangée[15]. On estime que l'eczéma s'améliore chez 25 % des femmes enceintes et qu'il s'exacerbe chez plus de 50 % d'entre elles. Chez 10 % des femmes, on observe une exacerbation durant le post-partum[59].

Effets de l'eczéma sur la grossesse et effets néonatals

Les études n'ont montré aucun effet de l'eczéma sur la grossesse ou sur le nouveau-né[57]. Toutefois, l'eczéma herpétique, qui est une infection secondaire causée par le virus de l'herpès simplex, pourrait avoir des effets sur la grossesse et le nouveau-né. L'herpès simplex a en effet été associé à un risque accru de retard de croissance intra-utérine, d'accouchement prématuré et d'avortement spontané. Le traitement des infections au virus de l'herpès est abordé au chapitre 32 « Infections transmissibles sexuellement »[59].

EFFETS À LONG TERME

Un enfant qui naît d'un parent atteint d'eczéma atopique a plus de risques de souffrir d'eczéma qu'un enfant dont les parents ne sont pas atteints. Le risque est encore plus important si les deux parents en sont affectés[62].

Tableau XI
Traitements de l'eczéma recommandés pendant la grossesse et l'allaitement

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie	Suivi recommandé
Première intention[63]	**TRAITEMENT ÉMOLLIENT**	• Le traitement émollient permet de minimiser la perte d'eau transépidermique et constitue le traitement de base de l'eczéma. Le traitement émollient inclut l'utilisation de produits hydratants et les bains tièdes sans savon[59].	
	ANTIHISTAMINIQUES ORAUX	• Voir le tableau IV.	
	CORTICOSTÉROÏDES TOPIQUES DE PUISSANCE MODÉRÉE À ÉLEVÉE	• Application selon le produit utilisé. • Utiliser en association avec des agents hydratants.	
Deuxième intention[59]	**PHOTOTHÉRAPIE UVB**	• Administrée par un professionnel habilité.	La photothérapie UVB pourrait réactiver les lésions herpétiques[64]. Limiter la durée du traitement pour éviter l'hyperthermie chez la mère[64].
	PIMÉCROLIMUS TOPIQUE	• Appliquer en couche mince sur les régions affectées 2 fois par jour.	Masser pour faire pénétrer. Continuer le traitement jusqu'à disparition des lésions. Réévaluer si les lésions persistent après 6 semaines de traitement.
	TACROLIMUS TOPIQUE 0,03 OU 0,1 %		
Autres traitements systémiques (rarement indiqués)	**PREDNISONE**	• 60 à 80 mg de prednisone par voie orale par jour pendant 1 à 2 semaines[66].	Lorsque la décision de cesser la prednisone est prise, un sevrage graduel sur une courte période devrait être privilégié[66].
	CYCLOSPORINE	• Dose initiale : - 2,5 mg par kg par voie orale par jour (à raison de 2 prises par jour).	Augmenter la dose de 0,5 mg par kg par jour après 4 semaines si nécessaire. La dose peut être augmentée toutes les 2 semaines si nécessaire. Dose maximale : 4 mg par kg par jour. Limiter à un traitement de 6 mois maximum[59].
	AZATHIOPRINE	• 2,5 mg par kg par voie orale par jour[58].	Voir le chapitre 20 « Maladies inflammatoires de l'intestin » pour les données sur l'azathioprine. Début d'action plus lent que la cyclosporine, soit de 4 à 6 semaines[66].

Données sur l'innocuité des médicaments utilisés dans le traitement de l'eczéma durant la grossesse

Les données d'innocuité des corticostéroïdes oraux, de la cyclosporine et de l'azathioprine sont résumées au chapitre 20 « Maladies inflammatoires de l'intestin » et celles du mycophénolate mofétil, l'acide mycophénolique et du méthotrexate, au chapitre 48 « Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé ».

Tableau XII
Données sur l'innocuité des médicaments utilisés dans le traitement de l'eczéma durant la grossesse

Médicaments	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Corticostéroïdes topiques	Voir le tableau V	
Pimécrolimus topique	• BD topique : minimale[68]. • Les études menées chez le rat et chez le lapin n'ont pas démontré d'effet tératogène à des doses supérieures à celles obtenues après l'application topique chez l'homme[67]. • Aucune étude sur son utilisation chez la femme enceinte n'a été retracée.	Le risque de tératogénicité est faible avec le pimécrolimus et le tacrolimus topiques étant donné les données animales négatives et leur faible absorption cutanée[68]. L'exposition embryonnaire et fœtale est probablement faible après une application topique par la mère. Les données d'innocuité cumulées avec le tacrolimus par voie orale permettent de rassurer une patiente exposée avant de se savoir enceinte. Ces données peuvent justifier le recours à ces agents pour un eczéma réfractaire aux traitements de première ligne. Il est toutefois préférable de privilégier une application sur une petite surface.
Tacrolimus topique	• BD cutanée : faible[69] • Voir le chapitre 48 « Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé » pour les données sur son administration par voie orale. • Aucune donnée clinique sur son utilisation par voie topique chez la femme enceinte n'a été retracée.	
Alitrétinoïne systémique	• Données pharmacocinétiques : - BD orale : variable ; - T½ : 1-3 heures ; - Métabolites actifs : trétinoïne et isotrétinoïne. • L'alitrétinoïne fait partie de la famille des rétinoïdes. Chez l'animal, l'alitrétinoïne est tératogène *in vitro* et *in vivo* : une étude a démontré des effets tératogènes chez la souris[70].	L'alitrétinoïne est contre-indiquée pendant la grossesse[70]. Le temps de demi-vie de l'alitrétinoïne est court, mais ses métabolites actifs (trétinoïne et isotrétinoïne) sont éliminés plus lentement. Il est donc recommandé d'attendre au moins un mois après l'arrêt du traitement avant de tomber enceinte[68]. Pour les données sur l'isotétrinoïne, voir le chapitre 12 « Acné vulgaire ».

BD : biodisponibilité ; T½ : temps de demi-vie

Données sur l'innocuité des médicaments utilisés dans le traitement de l'eczéma durant l'allaitement

Les données d'innocuité des corticostéroïdes oraux, de la cyclosporine, de l'azathioprine sont détaillées au chapitre 20 « Maladies inflammatoires de l'intestin » et celles du mycophénolate mofétil et du méthotrexate, au chapitre 48 « Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé ».

Tableau XIII
Données sur l'innocuité des médicaments utilisés dans le traitement de l'eczéma pendant l'allaitement

Médicaments	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
CORTICOSTÉROÏDES TOPIQUES	Voir le tableau VI.	
PIMÉCROLIMUS TOPIQUE	• Données pharmacocinétiques : - BD cutanée : minimale ; - PM : 810 daltons. • Aucune étude sur son passage dans le lait maternel n'a été retracée. • Le pimécrolimus est indiqué chez les enfants de plus de 2 ans, mais il a aussi été utilisé à partir de l'âge de 3 mois[71,72].	Même s'il n'existe aucune donnée sur l'utilisation du pimécrolimus durant l'allaitement, sa faible absorption cutanée et les faibles niveaux atteints après une application topique font en sorte que le risque pour l'enfant allaité semble faible[73]. Éviter l'application sur les mamelons et le contact direct avec le nourrisson[73].
TACROLIMUS TOPIQUE	• Données pharmacocinétiques : - BD cutanée : faible[69] ; - BD orale : moins de 32 %[7] ; - PM : 822 daltons[72] ; - LPP : 99 %[7]. • Voir le chapitre 48 « Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé » pour les données sur son administration par voie orale. • Aucune donnée sur son utilisation par voie topique durant l'allaitement n'a été retracée.	Le tacrolimus topique présente un risque faible pour le nourrisson étant donné sa faible absorption cutanée. Éviter l'application sur les mamelons et le contact direct avec le nourrisson[73].
ALITRÉTINOÏNE SYSTÉMIQUE	• Données pharmacocinétiques : - BD orale : variable ; - T½ : 1-3 heures ; - Métabolites actifs : trétinoïne et isotrétinoïne. • L'alitrétinoïne fait partie de la famille des rétinoïdes[70]. • Aucune donnée sur son utilisation durant l'allaitement n'a été retracée.	L'alitrétinoïne est très lipophile et pourrait passer dans le lait maternel. Son utilisation chez la femme qui allaite ne peut pas être recommandée en raison du manque de données[70].

PM : poids moléculaire ; LPP : liaison aux protéines plasmatiques

Psoriasis

DÉFINITION

Le psoriasis est une maladie papulosquameuse transmise génétiquement et caractérisée par des exacerbations et des rémissions chroniques. Toute surface cutanée peut être affectée et les lésions ne sont pas nécessairement inflammatoires. Il existe plusieurs variantes cliniques du psoriasis[74].

ÉPIDÉMIOLOGIE

Le psoriasis touche entre 0,6 et 4,8 % de la population[75].

Étiologie

La cause du psoriasis serait génétique. Certains facteurs peuvent toutefois précipiter l'apparition des lésions, notamment le stress, une agression de la peau, l'utilisation de certains médicaments et diverses infections systémiques. Le psoriasis débute souvent dans l'enfance[74].

Facteurs de risque

Les facteurs de risque du psoriasis sont rares. Toutefois, le tabagisme et la consommation d'alcool ont été associés à une incidence accrue de psoriasis[76]. Certains médicaments tels que le lithium, les bêtabloqueurs, les agents anti-malariens ainsi que les corticostéroïdes systémiques peuvent exacerber ou aggraver les lésions existantes[74].

Outils d'évaluation

Le diagnostic repose sur un examen clinique. Aucun dosage biologique spécifique n'a été identifié. La biopsie cutanée peut souvent confirmer le diagnostic dans les cas cliniquement ambigus.

Effets de la grossesse sur le psoriasis

Dans une étude réalisée auprès de 47 patientes enceintes, 55,3 % ont rapporté une amélioration de leur condition, 21,3 % n'ont noté aucun changement et 23,4 % ont rapporté une détérioration. La diminution de la surface corporelle affectée est devenue significative entre la 10e et la 20e semaine de grossesse. Les auteurs n'ont pas trouvé d'association entre les taux de progestérone et la variation du psoriasis[77].

Effets du psoriasis sur la grossesse

Une étude populationnelle a révélé une augmentation du risque de faible poids à la naissance (< 2 500 g) chez les enfants nés de femmes souffrant de psoriasis sévère par rapport à ceux nés de femmes souffrant de psoriasis léger à modéré et à ceux nés de femmes ne souffrant pas de psoriasis[78]. Le psoriasis ne semble toutefois avoir aucune influence sur le risque de naissance prématurée, de naissance par césarienne, d'éclampsie ou de prééclampsie ou d'avortement spontané ou thérapeutique[78,79].

Effets néonatals

Aucun effet néonatal n'a été identifié.

Effets à long terme

Aucun effet à long terme n'a été identifié.

À la suite de l'accouchement, une détérioration importante du psoriasis a été observée chez 65 % des patientes, 26 % des patientes n'ont noté aucun changement et seulement 9 % d'entre elles ont rapporté une amélioration[77].

Tableau XIV
Traitements recommandés des formes légères à modérées du psoriasis pendant la grossesse et l'allaitement

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie	Suivi recommandé
Première intention[64,80]	**CORTICOSTÉROÏDES TOPIQUES DE PUISSANCE FAIBLE À ÉLEVÉE**[80]	• Selon les agents utilisés. • Traitement en continu pour obtenir une rémission[81].	Une amélioration devrait être observée après 2 semaines de traitement. La nécessité du traitement doit être réévaluée régulièrement en fonction de la réponse clinique[81].
	ACIDE SALICYLIQUE (2 À 10 %) DANS GELÉE DE PÉTROLE BLANCHE[82]	• Application topique 1 à 2 fois par jour ou selon le produit utilisé[82].	Utilisé en combinaison avec les corticostéroïdes topiques pour améliorer leur efficacité. L'application sur plus de 20 % de la surface corporelle peut entraîner des toxicités. Ne pas utiliser plus de 7,5 g d'une préparation à 10 % par jour pour limiter la quantité absorbée (équivalent à 180 mg par jour d'acide acétylsalicylique en considérant l'absorption cutanée maximale décrite, qui est d'environ 25 %). L'acide salicylique devrait être réservé pour les plaques les plus épaisses[82].
	CALCIPOTRIOL TOPIQUE - Crème, onguent, lotion	• Appliquer sur la région affectée 2 fois par jour.	Utilisé en combinaison avec les corticostéroïdes topiques pour améliorer leur efficacité[64].
Deuxième intention[64,80]	**CORTICOSTÉROÏDES TOPIQUES DE PUISSANCE TRÈS ÉLEVÉE**	• Selon les agents utilisés. • L'utilisation de la plus petite quantité possible est recommandée.	Une amélioration devrait être observée après 2 semaines de traitement. La nécessité du traitement doit être réévaluée régulièrement en fonction de la réponse clinique[81].
	PHOTOTHÉRAPIE UVB	• Administrée par un professionnel habilité.	La photothérapie UVB pourrait réactiver les lésions herpétiques[64]. Limiter la durée du traitement pour éviter l'hyperthermie chez la mère[64].

TRAITEMENT DES FORMES MODÉRÉES À SÉVÈRES

Des séances de photothérapie UVB peuvent être associées au traitement topique en cas d'échec des corticostéroïdes topiques seuls.

PRINCIPES DE TRAITEMENT PAR PHOTOTHÉRAPIE UVB

En raison de son innocuité, la photothérapie UVB occupe une place de choix dans le traitement du psoriasis pendant la grossesse et l'allaitement[64]. Plusieurs algorithmes ont été établis en fonction des différentes sources d'UVB. Les visites en cabinet médical se font généralement une à trois fois par semaine[83]. La photothérapie UVB a été majoritairement étudiée pour le traitement du psoriasis en plaques. D'autres études sont nécessaires pour vérifier son efficacité dans le traitement des autres formes de psoriasis.

La thérapie est généralement bien tolérée et l'effet indésirable immédiat est une sensation de brûlure passagère au site d'irradiation. Les données sont cependant insuffisantes pour établir l'innocuité de ces thérapies à long terme[84].

Tableau XV
Données sur l'innocuité des photothérapies utilisées dans le traitement du psoriasis pendant la grossesse

Traitements	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Photothérapie UVB	• Il existe très peu de données sur son utilisation chez la femme enceinte. Toutefois, les rayons UVB sont en grande partie absorbés par la peau et la pénétration tissulaire est minimale[85].	En raison de la pénétration tissulaire minimale, l'effet sur le fœtus est probablement négligeable[85]. La thérapie UVB n'est pas contre-indiquée pendant la grossesse. Il faut toutefois s'assurer que la mère ne souffre pas d'hyperthermie en limitant la durée des traitements. De plus, cette thérapie a été associée à une augmentation des éruptions d'herpès simplex chronique[64,85].
PUVA (psoralène + rayons UVA)	• Dans une étude rétrospective, 14 femmes exposées au PUVA durant la grossesse ont donné naissance à des enfants sans malformation congénitale[86]. • Dans une étude de surveillance, 8 femmes ont été traitées avec une dose maximale de 40 mg de méthoxsalène par jour exclusivement au premier trimestre ; aucune malformation congénitale n'a été observée[68]. • L'application topique de psoralène sur la plante des pieds et la paume des mains entraîne des concentrations sanguines indécelables de 8-méthoxypsoralen[64].	Il ne semble pas y avoir de raison d'interrompre une grossesse en raison d'un traitement au PUVA[64]. Toutefois, le risque de tératogénicité ne peut pas être éliminé et le PUVA devrait être évité lors de la grossesse, car les psoralènes sont des mutagènes reconnus[64,86].

Tableau XVI
Données sur l'innocuité des photothérapies utilisées dans le traitement du psoriasis pendant l'allaitement

Traitements	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Photothérapie UVB	• Aucune donnée sur son utilisation pendant l'allaitement n'a été retracée.	En raison de sa non-pénétration dans la circulation systémique, la photothérapie UVB est probablement sécuritaire pendant l'allaitement.
PUVA (psoralène + rayons UVA)	• Aucune donnée sur l'utilisation du méthoxsalène durant l'allaitement n'a été retracée. • Une dose orale de méthoxsalène ingérée est éliminée à 95 % dans l'urine en l'espace de 24 heures[68].	Il est préférable d'éviter la thérapie PUVA pendant l'allaitement en raison du manque de données sur son innocuité.

DONNÉES SUR L'INNOCUITÉ DES MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS LE TRAITEMENT DU PSORIASIS PENDANT LA GROSSESSE

Les données d'innocuité de l'acide salicylique et du tazarotène sont détaillées au chapitre 12 « Acné vulgaire » et celles du méthotrexate, de la cyclosporine, de l'infliximab et de l'étanercept, au chapitre 48 « Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé ».

Tableau XVII
Données sur l'innocuité des médicaments utilisés dans le traitement du psoriasis pendant la grossesse

Médicaments	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Agents topiques		
CORTICOSTÉROÏDES TOPIQUES	• Voir le tableau V.	
CALCIPOTRIOL TOPIQUE	• Données pharmacocinétiques : - BD cutanée : 5-6 %[7] ; - BD au niveau du cuir chevelu : moins de 1 %[7]. • Analogue synthétique de la vitamine D. • Des études animales ont révélé des anomalies squelettiques associées à l'administration de doses élevées par voie orale. D'autres études animales n'ont pas montré d'effet tératogène[64]. Aucune donnée humaine de tératogénicité n'a été retracée[87]. • Aucune donnée sur son utilisation chez la femme enceinte n'a été retracée.	L'utilisation à des doses n'entraînant pas de déséquilibres de l'homéostasie calcique pose probablement peu de risques durant la grossesse[64].
PRÉPARATIONS DE GOUDRON	• BD cutanée : utilisation d'un shampoing à base de goudron chez 11 sujets ; augmentation des taux urinaires variable selon les patients, de 3 à 20 fois plus que le témoin[91]. • Les données chez le rat et la souris ont montré des effets tératogènes importants (retard de croissance, fente palatine et mort fœtale) associés à une toxicité maternelle et pouvant être reliés à la dose[88]. • Les préparations de goudron ont été associées à un risque accru de mutagénicité : une étude effectuée chez 6 hommes traités avec une crème à base de goudron a montré une augmentation du nombre d'anomalies chromosomiques au niveau des lymphocytes[89]. • Une étude rétrospective avec questionnaire réalisée auprès de 23 patientes ayant utilisé du shampoing au goudron de houille entre la première semaine et le septième mois de grossesse n'a pas montré d'augmentation du taux de malformations majeures[90].	Il est conseillé d'éviter les préparations de goudron lors de la grossesse en raison du manque de données humaines et des effets mutagènes observés chez les animaux[64,90]. Toutefois, selon certains auteurs, l'utilisation de ces produits après le premier trimestre de la grossesse pourrait être sécuritaire[87,90].

Agents systémiques		
Acitrétine	• Voir le chapitre 12 «Acné vulgaire» pour les données sur l'exposition aux rétinoïdes. • Le temps de demi-vie de l'acitrétine est de 2 à 4 jours et elle est éliminée à plus de 98 % après 2 mois[92]. Elle peut toutefois être reconvertie en étrétinate *in vivo*, une réaction qui est plus importante en présence d'éthanol[93]. Le temps de demi-vie de l'étrétinate est de plus de 120 jours et l'étrétinate peut demeurer dans les tissus adipeux jusqu'à 3 ans[68].	L'acitrétine est contre-indiquée pendant la grossesse[87]. Il est recommandé d'attendre au moins 3 ans après la fin du traitement avant de tomber enceinte[68].
Agents biologiques		
Aléfacept	• Données pharmacocinétiques : - PM : 91 400 daltons[94] ; - T ½ : 270 heures[7]. • Selon les études animales, l'aléfacept ne semble pas affecter la fertilité ou le développement fœtal à des doses équivalentes à plusieurs fois les doses utilisées chez l'humain[68]. • 2 femmes exposées durant la grossesse sans malformation notée chez les enfants. Les expositions sont recensées dans un registre du fabricant[94,95].	L'aléfacept ne devrait pas être utilisé pendant la grossesse en raison du manque de données disponibles. Il est suggéré de rapporter toute exposition au fabricant pour compléter son registre. Si on tient compte de sa demi-vie, il faudrait attendre environ 3 mois avant de concevoir afin de permettre une élimination complète du médicament.

Données sur l'innocuité des médicaments utilisés dans le traitement du psoriasis durant l'allaitement

Les données d'innocuité de l'acide salicylique et du tazarotène sont détaillées au chapitre 12 «Acné vulgaire» et celles du méthotrexate, de la cyclosporine, de l'infliximab, de l'étanercept, du golimumab et de l'adalimumab, au chapitre 48 «Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé».

Tableau XIX
Données sur l'innocuité des médicaments utilisés dans le traitement du psoriasis durant l'allaitement

Médicaments	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Agents topiques		
Corticostéroïdes topiques	• Voir le tableau VI.	
Calcipotriol topique - Calcipotriène	• Données pharmacocinétiques : - BD cutanée : 5-6 %[7] ; - BD au niveau du cuir chevelu : moins de 1 %[7] ; - PM : 430 daltons[7]. • Aucune donnée sur son utilisation pendant l'allaitement n'a été retracée.	Malgré l'absence de données sur son utilisation durant l'allaitement, le calcipotriol présente probablement peu de risque pour l'enfant allaité, car ses données pharmacocinétiques sont en faveur d'une faible exposition. Éviter l'application sur les mamelons et le contact direct avec le nourrisson[69].

PRÉPARATIONS DE GOUDRON	• Aucune donnée sur son utilisation pendant l'allaitement n'a été retracée.	En raison de l'absence de données sur leur utilisation durant l'allaitement, un autre traitement devrait être préféré. Elles ne devraient être employées qu'en cas d'échec des produits dont l'innocuité a été établie.
Agents systémiques		
ACITRÉTINE	• Données pharmacocinétiques : - T½ : 2-4 jours ; éliminée à plus de 98 % après 2 mois[92]. L'acitrétine peut toutefois être reconvertie en étrétinate *in vivo*, une réaction qui est plus importante en présence d'éthanol[93] ; - LPP : 99 %[7] ; - PM : 326 daltons[7] ; - BD orale : 72 %[7] ; - T½ (étrétinate) : plus de 120 jours, éliminé à plus de 98 % 2 ans après la fin du traitement[93]. • Voir le chapitre 12 « Acné vulgaire » pour les données sur les rétinoïdes. • Chez une femme recevant 40 mg d'acitrétine par jour 8 mois en postpartum, la dose théorique à laquelle le nourrisson aurait été exposé est estimée à 1,5 % de la dose maternelle ajustée au poids[96]. L'enfant n'a pas été allaité dans cette notification de cas.	En raison du manque de données, du temps de demi-vie et du risque potentiel de toxicité chez l'enfant, l'acitrétine n'est pas recommandée pendant l'allaitement.
Agents biologiques		
ALÉFACEPT	• Données pharmacocinétiques : - PM : 91 400 daltons[94] ; - T½ : 270 heures[7] ; - BD orale : nulle[7]. • Aucune donnée sur l'utilisation de l'aléfacept pendant l'allaitement n'a été retracée.	Il est peu probable que l'enfant allaité soit exposé au médicament, car l'aléfacept n'est pas absorbé par la bouche[7].

BD : biodisponibilité ; PM : poids moléculaire ; T½ : temps de demi-vie ; LPP : liaison aux protéines plasmatiques

Références

1. Gabbe, SG, Niebyl, JR, Simpson, JL. *Obstetrics - Normal and Problem Pregnancies*. 4th ed. Orlando : Churchill Livingstone ; 2002:41-8, 86-7, 1218-20, 86, 88-89.
2. Kroumpouzos, G., Cohen, LM. « Specific dermatoses of pregnancy: An evidence-based systematic review ». *Am J Obstet Gynecol* 2003 ;188:1083-92.
3. Roth, MM. « Pregnancy dermatoses: diagnosis, management, and controversies ». *Am J Clin Dermatol* 2011 ;12:25-41.
4. Schmutz, J-L. « Modifications physiologiques de la peau au cours de la grossesse ». *Presse Med* 2003 ;32:1806-8.
5. Barankin, B., Silver, SG., Carruthers, A. « The skin in pregnancy ». *J Cutan Med Surg* 2002 ;6:236-40.

6. Elling, SV., Powell, FC. « Physiological changes in the skin during pregnancy ». *Clin Dermatol* 1997 ;15:35-43.
7. Hale, T.W. *Medications and Mothers' Milk*. 14th ed. Amarillo, Hale Publishing 2010.
8. Nussbaum, R., Benedetto, AV. « Cosmetic aspects of pregnancy ». *Clin Dermatol* 2006 ;24:133-41.
9. Young, G.L., Jewell, D. « Creams for preventing stretch marks in pregnancy ». *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000066.
10. Demir, Y., Demir, S., Aktepe, F. « Cutaneous lobular capillary hemangioma induced by pregnancy ». *J Cutan Pathol* 2004 ;31:77-80.
11. Domingo, J.L. « Reproductive and developmental toxicity of aluminum: A review ». *Neurotoxicol Teratol* 1995 ;17:515-21.
12. Flarend, R., Bin, T., Elmore, D., Hem, SL. « A preliminary study of the dermal absorption of aluminium from antiperspirants using aluminium-26 ». *Food Chem Toxicol* 2001 ;39:163-8.
13. Reinke, CM, Breitkreutz, J., Leuenberger, H. « Aluminium in over-the-counter drugs: Risks outweigh benefits? » *Drug Safety* 2003 ;26:1011-25.
14. Geraghty LN, Pomeranz MK. « Physiologic changes and dermatoses of pregnancy ». *Int J Dermatol* 2011 ;50:771-82.
15. Schmutz J-L. « Maladies dermatologiques influencées par la grossesse ». *Presse Med* 2003 ;32:1809-12.
16. Lin M-S, Arteaga LA, Diaz LA. « Herpes gestationis ». *Clin Dermatol* 2001 ;19:697-702.
17. Intong LRA, Murrell D. « Pemphigoid gestationis: pathogenesis and clinical features ». *Dermat Clin* 2011 ;29:447-52, ix.
18. Shimanovich, I., Skrobek, C,. Rose, C. et al. « Pemphigoid gestationis with predominant involvement of oral mucous membranes and IgA autoantibodies targeting the C-terminus of BP180 ». *J Am Acad Dermatol* 2002 ;47:780-4.
19. Shornick, JK, Bangert, JL, Freeman, RG, Gilliam, JN. « Herpes gestationis: clinical and histologic features of twenty-eight cases ». *J Am Acad Dermatol* 1983 ;8:214-24.
20. Sherard, GBI, Atkinson, SMJ. « Focus on primary care: pruritic dermatological conditions in pregnancy ». *Obstet Gynecol Surv* 2001 ;56:427-32.
21. Chi, CC., Wang, SH., Charles-Holmes, R. et al. « Pemphigoid gestationis: early onset and blister formation are associated with adverse pregnancy outcomes ». *Br J Dermatol* 2009 ;160:1222-8.
22. Chi, C-C., Wang, S-H., Kirtschig, G., Wojnarowska, F. « Systematic review of the safety of topical corticosteroids in pregnancy ». *J Am Acad Dermatol* 2010 ;62:694-705.
23. Pradat, P., Robert-Gnansia, E., Di Tanna, GL., Rosano, A., Lisi, A., Mastroiacovo, P. « First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts ». *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2003 ;67:968-70.
24. Czeizel, AE, Rockenbauer, M. « Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids ». *Teratology* 1997 ;56:335-40.
25. Chi, C-C., Lee, C-W., Wojnarowska, F., Kirtschig, G. « Safety of topical corticosteroids in pregnancy ». *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 8:CD007346.
26. Hviid, A., Mølgaard-Nielsen, D. « Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts ». *CMAJ* 2011 ;183:796-804.
27. Chi, C-C., Mayon-White, RT., Wojnarowska, FT. « Safety of topical corticosteroids in pregnancy: a population-based cohort study ». *J Invest Dermatol* 2011 ;131:884-91.
28. Mahé, A., Perret, JL., Ly, F., Fall, F., Rault, JP., Dumont, A. « The cosmetic use of skin-lightening products during pregnancy in Dakar, Senegal: a common and potentially hazardous practice ». *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007 ;101:183-7.
29. Chi, CC., Kirtschig, G., Aberer, W. et al. « Evidence-based (S3) guideline on topical corticosteroids in pregnancy ». *Br J Dermatol* 2011 ;165:943-52.
30. Leachman, SA, Reed, BR. « The use of dermatologic drugs in pregnancy and lactation ». *Dermatol Clin* 2006 ;24:167-97, vi.
31. Matz, H., Orion, E., Wolf, R. « Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy: polymorphic eruption of pregnancy (PUPPP) ». *Clin Dermatol* 2006 ;24:105-8.
32. High, WA, Hoang, MP, Miller, MD. « Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy with unusual and extensive palmoplantar involvement ». *Obstet Gynecol* 2005 ;105:1261-4.

33. Aronson, IK, Bond, S., Fiedler, VC., Vomvouras, S., Gruber, D, Ruiz, C. « Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy: clinical and immunopathologic observations in 57 patients ». *J Am Acad Dermatol* 1998 ;39:933-9.

34. Brzoza, Z., Kasperska-Zajac, A., Oles, E., Rogala, B. « Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy ». *J Midwifery Womens Health* 2007 ;52:44-8.

35. Bacelieri, R., Johnson, S. « Cutaneous warts: an evidence-based approach to therapy ». *Am Fam Physician* 2005 ;72:647-52.

36. Micali, G., Dall'Oglio, F., Nasca, MR., Tedeschi, A. « Management of cutaneous warts: an evidence-based approach ». *Am J Clin Dermatol* 2004 ;5:311-7.

37. McLaughlin, JS., Shafritz, AB. « Cutaneous warts ». *J Hand Surg Am* 2011 ;36:343-4.

38. Dolev, J., Maurer, T., Springer, G. et al. « Incidence and risk factors for verrucae in women ». *AIDS* 2008 ;22:1213-9.

39. Leung, L. « Treating common warts - options and evidence ». *Aust Fam Physician* 2010 ;39:933-7.

40. Johnson, LW. « Communal showers and the risk of plantar warts ». *J Fam Pract* 1995;40:136-38.

41. Gibbs, S., Harvey, I. « Topical treatments for cutaneous warts ». *Cochrane Database Syst Rev* 2006 ;3:CD001781.

42. Kwok, CS., Holland, R., Gibbs, S. « Efficacy of topical treatments for cutaneous warts: a meta-analysis and pooled analysis of randomized controlled trials ». *Br J Dermatol* 2011 ;165:233-46.

43. Fox, PA., Tung, M-Y. « Human papillomavirus: burden of illness and treatment cost considerations ». *Am J Clin Dermatol* 2005 ;6:365-81.

44. Silverberg, MJ., Thorsen, P., Lindeberg, H., Grant, LA., Shah, KV. « Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis ». *Obstet Gynecol* 2003 ;101:645-52.

45. Fit, KE., Williams, PC. « Use of histamine2-antagonists for the treatment of verruca vulgaris ». *Ann Pharmacother* 2007;41:1222-6.

46. Christman, JE., Teng, NNH., Lebovic, GS., Sikic, BI. « Delivery of a normal infant following cisplatin, vinblastine, and bleomycin (PVB) chemotherapy for malignant teratoma of the ovary during pregnancy ». *Gynecol Oncol* 1990 ;37:292-5.

47. Rodriguez, JM., Haggag, M. « VACOP-B chemotherapy for high grade non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy ». *Clin Oncol* 1995 ;7:319-20.

48. Elit, L., Bocking, A., Kenyon, C., Natale, R. « An endodermal sinus tumor diagnosed in pregnancy: Case report and review of the literature ». *Gynecol Oncol* 1999 ;72:123-7.

49. Kopelman, JN., Miyazawa, K. « Inadvertent 5-fluorouracil treatment in early pregnancy: a report of three cases ». *Reprod Toxicol* 1990 ;4:233-5.

50. Odom, LD., Plouffe, L. Jr., Butler, WJ. « 5-fluorouracil exposure during the period of conception: report on two cases ». *Am J Obstet Gynecol* 1990 ;163:76-7.

51. Otano, L., Amestoy, G., Paz, J., Gadow, EC. « Periconceptional exposure to topical 5-fluorouracil ». *Am J Obstet Gynecol* 1992 ;166:263-4.

52. Van Le, L., Pizzuti. DJ., Greenberg. M., Reid. R. « Accidental use of low-dose 5-fluorouracil in pregnancy ». *J Reprod Med* 1991 ;36:872-4.

53. Andreadis, C., Charalampidou, M., Diamantopoulos, N., Chouchos, N., Mouratidou, D. « Combined chemotherapy and radiotherapy during conception and first two trimesters of gestation in a woman with metastatic breast cancer ». *Gynecol Oncol* 2004 ;95:252-5.

54. Mathelin, C., Annane, K., Dufour, P., Liegeois, P., Bergerat, JP. « Chemotherapy for breast cancer during pregnancy ». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005 ;123:260-2.

55. Ring, AE., Smith, IE., Jones, A., Shannon, C., Galani, E., Ellis, PA. « Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: An 18-year experience from five London teaching hospitals ». *J Clin Oncol* 2005 ;23:4192-7.

56. Leslie, K., Koil, C., Rayburn, W. « Chemotherapeutic drugs in pregnancy ». *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005 ;32:627-40.

57. Wadonda-Kabondo, N., Sterne, JAC., Golding, J. et al. « Association of parental eczema, hayfever, and asthma with atopic dermatitis in infancy: birth cohort study ». *Arch Dis Child* 2004 ;89:917-21.

58. Brown, S., Reynolds, NJ. « Atopic and non-atopic eczema ». *BMJ* 2006 ;332:584-8.

59. Weatherhead, S., Robson, SC., Reynolds, NJ. « Eczema in pregnancy ». *BMJ* 2007 ;335:152-4.

60. Trautmann, A., Akdis, M., Kleemann D. et al. « T cell-mediated Fas-induced keratinocyte apoptosis plays a key pathogenetic role in eczematous dermatitis ». *J Clin Invest* 2000 ;106:25-35.

61. Hagstromer, L., Ye, W., Nyren, O., Emtestam, L. « Incidence of cancer among patients with atopic dermatitis ». *Arch Dermatol* 2005 ;141:1123-7.

62. Zutavern, A., von Mutius, E., Harris, J. et al. « The introduction of solids in relation to asthma and eczema ». *Arch Dis Child* 2004 ;89:303-8.

63. Holten, KB. et al. « How should we care for atopic dermatitis? » *J Fam Pract* 2005 ;54:426-7.

64. Tauscher, AE., Fleischer, AB Jr., Phelps, KC., Feldman, SR. « Psoriasis and pregnancy ». *J Cutan Med Surg* 2002 ;6:561-70.

65. Simpson, EL., Hanifin, JM. « Atopic dermatitis ». *Med Clin North Am* 2006 ;90:149-67, ix.

66. Akhavan, A., Rudikoff, D. « The treatment of atopic dermatitis with systemic immunosuppressive agents ». *Clin Dermatol* 2003 ;21:225-40.

67. Klasco, RK. *Reprotox. Pimecrolimus.* In : REPRORISK® System. Greenwood Village, Colorado : Thomson Micromedex ; 2011.

68. Briggs, GG., Freeman, RK., Yaffe, SJ. *Drugs in Pregnancy & Lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk.* 9th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2011.

69. Anderson PO, Sauveran J. *LactMed (Drugs and Lactation Database)* http://toxnet.nlm.nih.gov/lactmed [consulté le 8 fvrier 2012]

70. Basilea Pharma Ltd. *Monographie : Toctino*. Surrey, 2011.

71. Paul, C., Cork, M., Rossi, AB., Papp, KA., Barbier, N., de Prost, Y. « Safety and tolerability of 1 % pimecrolimus cream among infants: experience with 1133 patients treated for up to 2 years ». *Pediatrics* 2006 ;117:e118-28.

72. Novartis Pharma Canada Inc. *Monographie : Elidel.* Dorval, 2003.

73. Anderson PO, Sauveran J. *LactMed (Drugs and Lactation Database)* http://toxnet.nlm.nih.gov/lactmed [consulté le 8 fvrier 2012]

74. Habif, TP. *Clinical dermatology: a color guide to diagnosis and therapy.* 4th ed. St-Louis : Mosby Inc ; 2004:209-39.

75. Naldi, L. « Epidemiology of psoriasis ». *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004 ;3:121-8.

76. Nald,i L., Peli, L., Parazzini, F. « Association of early-stage psoriasis with smoking and male alcohol consumption: evidence from an Italian case-control study ». *Arch Dermatol* 1999 ;135:1479-84.

77. Murase, JE., Chan, KK., Garite, TJ., Cooper, DM., Weinstein, GD. « Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum ». *Arch Dermatol* 2005 ;141:601-6.

78. Yang, Y-W., Chen, C-S., Chen, Y-H., Lin, H-C. « Psoriasis and pregnancy outcomes: A nationwide population-based study ». *J Am Acad Dermatol* 2011 ;64:71-7.

79. Seeger, JD., Lanza, LL., West, WA., Fernandez, C., Rivero, E. « Pregnancy and pregnancy outcome among women with inflammatory skin diseases ». *Dermatology* 2007 ;214:32-9.

80. Weatherhead, S., Robson, SC., Reynolds, NJ. « Management of psoriasis in pregnancy ». *BMJ* 2007 ;334:1218-20.

81. Lemay, R. « Pharmacothérapie du psoriasis ». *Québec Pharmacie* 2006 ;53:141-50.

82. Witman, PM. « Topical therapies for localized psoriasis ». *Mayo Clin Proc* 2001 ;76:943-9.

83. Dawe, RS., Cameron, H., Yule, S., Man, I., Ibbotson, SH., Ferguson, J. « UV-B phototherapy clears psoriasis through local effects ». *Arch Dermatol* 2002 ;138:1071-6.

84. Asawanonda, P., Chingcha,i A., Torranin, P. « Targeted UV-B phototherapy for plaque-type psoriasis ». *Arch Dermatol* 2005 ;141:1542-6.

85. Lavery, JP. « Teratology for the dermatologist ». *Int J Dermatol* 1981 ;20:272-4.

86. Gunnarskog. JG., Kallen, AJ., Lindelof, BG., Sigurgeirsson, B. « Psoralen photochemotherapy (PUVA) and pregnancy ». *Arch Dermatol* 1993 ;129:320-3.

87. Lam, J., Polifka, JE., Dohil, MA. « Safety of dermatologic drugs used in pregnant patients with psoriasis and other inflammatory skin diseases ». *J Am Acad Dermatol* 2008 ;59:295-315.

88. Zangar, RC., Springer, DL., Buschbom, RL., Mahlum, DD. « Comparison of fetotoxic effects of a dermally applied complex organic mixture in rats and mice ». *Fundam Appl Toxicol* 1989 ;13:662-9.

89. Sarto, F., Zordan, M., Tomanin, R. et al. « Chromosomal alterations in peripheral blood lymphocytes, urinary mutagenicity and excretion of polycyclic aromatic hydrocarbons in six psoriatic patients undergoing coal tar therapy ». *Carcinogenesis* 1989 ;10:329-34.

90. Franssen, ME., van der Wilt. GJ., de Jong, PC., Bos, RP., Arnold, WP. « A retrospective study of the teratogenicity of dermatological coal tar products ». *Acta Derm Venereol* 1999 ;79:390-1.

91. van Schooten, FJ., Moonen, E.J, Rhijnsburger, E., van Agen, B., Thijssen, HH., Kleinjans, JC. « Dermal uptake of polycyclic aromatic hydrocarbons after hairwash with coal-tar shampoo ». *Lancet* 1994 ;344:1505-6.

92. Katz, HI., Waalen, J., Leach, EE. « Acitretin in psoriasis: an overview of adverse effects ». *J Am Acad Dermatol* 1999 ;41:S7-S12.

93. Barbero, P., Lotersztein, V., Bronberg, R., Perez, M., Alba, L. « Acitretin embryopathy: a case report ». *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2004 ;70:831-3.

94. Astellas Pharma Inc. *Monographie Amevive.* Markham 2006.

95. Scheinfeld, N. « Alefacept: a safety profile ». *Expert Opin Drug Saf* 2005 ;4:975-85.

96. Rollman, O., Pihl-Lundin, I. « Acitretin excretion into human breast milk ». *Acta Derm Venereol* 1990 ;70:487-90.

Chapitre 14

Pédiculoses et scabiose

Ema Ferreira et Réjean Lemay

Un ectoparasite est un organisme qui vit sur la surface externe du corps de son hôte[1]. Les pédiculoses et la gale sont causées par des ectoparasites.

Pédiculoses

Les poux sont des insectes qui se nourrissent du sang de leur seul et unique hôte : l'humain. Il existe trois types de poux : le pou de tête (*Pediculus humanus capitis)*, le pou de vêtements (*Pediculus humanus corporis)* et le pou du pubis (*Phthirus pubis*)[2].

Pédiculose *capitis*

Définition et étiologie

La pédiculose *capitis* est causée par *Pediculus humanus capitis*, qui infeste le plus souvent le cuir chevelu. Il se transmet par contact direct d'une tête à une autre et, plus rarement, par des objets[3].

Épidémiologie

On estime que 6 à 12 millions d'Américains sont infestés par des poux chaque année[1]. Les infestations de poux sont endémiques tant dans les pays industrialisés que dans les pays en développement[3]. Elles affectent surtout les enfants qui

fréquentent les services de garde ou les établissements scolaires et touchent tous les groupes socio-économiques[3,4]. Une femme enceinte ou allaitante qui côtoie des enfants à la maison ou au travail est plus à risque d'attraper des poux elle aussi. L'infestation est plus fréquente chez les filles et plus rare chez les personnes de race noire[5].

Outils d'évaluation

Le pou de tête peut vivre jusqu'à 30 jours sur le cuir chevelu. On le retrouve surtout à l'arrière de la tête et derrière les oreilles[6]. Le diagnostic repose sur plusieurs caractéristiques qui sont détaillées dans d'autres ouvrages et que nous n'aborderons pas ici[4,5].

La majorité des cas sont asymptomatiques, mais le prurit au niveau du cuir chevelu est le symptôme le plus courant. D'autres symptômes possibles sont les excoriations secondaires au grattage, les réactions à la morsure du pou, les adénopathies cervicales et les conjonctivites. Une infection bactérienne peut aussi survenir et compliquer le cas[6].

Pédiculose *corporis*

Définition et étiologie

Pediculus humanus corporis dépose ses lentes dans les coutures et les plis des vêtements des personnes infestées[1,7]. Il ne vit pas sur son hôte, mais il continue à se nourrir périodiquement de sang humain. Il est le vecteur de nombreuses infections : typhus, fièvre récurrente, fièvre des tranchées, endocardite[8].

Épidémiologie

La pédiculose de vêtements est fréquente chez les sans-abri et les populations défavorisées[9]. Le pou du corps est transmis par contact direct par l'échange de vêtements ou la literie[8].

Outils d'évaluation

Le prurit est plus fréquent la nuit et il est ressenti sur tout le corps[8,10]. On retrouve généralement de petites papules rouges avec un point de piqûre au centre autour de la taille et des aisselles[8]. Le corps entier peut être recouvert d'excoriations, d'eczéma et de surinfections bactériennes[7].

Traitement non pharmacologique de la pédiculose de vêtements

Le traitement avec des pédiculicides n'est pas nécessaire sauf si les poux sont aussi présents dans les cheveux[8]. On recommande de jeter les vêtements infestés, de changer de vêtements fréquemment et d'améliorer l'hygiène personnelle[8,9]. On peut aussi procéder au nettoyage à sec des vêtements ou les nettoyer à l'eau chaude, les sécher dans une sécheuse à air chaud (15 minutes) et repasser les coutures au

fer à vapeur. Il y a aussi la possibilité d'entreposer les items infestés dans un sac de plastique scellé pendant deux semaines[8].

Pédiculose de pubis

Définition et étiologie

Le pou du pubis (*Phthirus pubis*), aussi appelé morpion, est transmis par le contact sexuel ou par des vêtements contaminés[1,10].

Épidémiologie

La pédiculose de pubis est plus fréquente chez les adolescents et les adultes[10]. Les personnes infestées par des poux de pubis peuvent aussi avoir d'autres infections transmissibles sexuellement (ITS). Un dépistage pour la syphilis, la gonorrhée, la chlamydiose, l'hépatite B et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) devrait donc être effectué[11].

Outils d'évaluation

La pédiculose de pubis se caractérise par des excoriations au niveau inguinal avec des infestations locales secondaires telles que des macules bleu gris sur la portion basse du tronc et l'intérieur des cuisses. Le symptôme principal est le prurit ; on peut aussi voir des poux ou des lentes sur les poils pubiens[1,10]. On retrouve aussi des parasites au niveau des aisselles, des cils, de la moustache, de la barbe, des sourcils, de la région périanale et, plus rarement, du scalp[9,11].

Effets de la grossesse sur les pédiculoses

La grossesse ne semble pas être un facteur prédisposant pour les pédiculoses.

Effets des pédiculoses sur la grossesse

Aucune documentation n'indique que le cours de la grossesse est affecté par les pédiculoses. Si les infestations de poux et la gale constituent rarement des problèmes de santé majeurs, elles peuvent cependant provoquer de la détresse psychologique (anxiété, embarras, inconfort) et entraîner une augmentation de l'absentéisme[3].

Effets néonatals

Les contacts directs entre la mère infestée et le nouveau-né comportent un risque de contagion, d'où l'importance de vérifier régulièrement si l'enfant a des poux ou des lentes. En cas d'infestation chez le nouveau-né, il est important de traiter l'enfant avec les traitements pédiatriques recommandés et de soigner toute la famille atteinte afin d'éviter une ré-infestation[10].

Traitements recommandés pendant la grossesse et l'allaitement

PÉDICULICIDES

Il existe divers traitements pour les pédiculoses. Les traitements les plus étudiés sont les pédiculicides neurotoxiques tels que la perméthrine et les pyréthrines. L'émergence d'une résistance à ces pédiculicides a contribué à l'augmentation de l'utilisation d'agents non neurotoxiques tels que les solutions à base de myristate d'isopropyle et de cyclométhicone, les produits à base d'huiles essentielles et le diméthicone.

Les médicaments recommandés chez la femme enceinte ou allaitante sont présentés dans le tableau I.

L'ivermectine peut être obtenue par l'intermédiaire du Programme d'accès spécial aux médicaments de Santé Canada. Ce médicament n'a pas d'indication officielle pour le traitement des pédiculoses et n'a pas été inclus dans le tableau I, mais il a été utilisé à raison de 0,2 mg/kg en dose unique après l'échec d'autres traitements[8].

Il existe divers produits de santé naturels à base de plantes, de fleurs ou d'huiles essentielles (lavande, eucalyptus ou menthe poivrée dans l'alcool, huile essentielle d'arbre à thé [*Melaleuca alternifolia*]) qui promettent une activité pédiculicide ou scabicide. Leur efficacité n'a cependant pas été prouvée. De plus, les huiles essentielles et l'alcool contenus dans ces préparations risquent d'irriter et d'assécher les cheveux et le cuir chevelu[8,12]. Le benzoate de benzyle a été largement remplacé par la perméthrine et le lindane dans le traitement de la pédiculose et de la gale : il n'est donc plus considéré comme un agent de première intention[7].

L'association triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) 800 mg/160 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 10 jours associée à la perméthrine 1 % en application topique le premier et le septième jour a démontré une certaine efficacité[6]. En pratique, comme ce traitement n'est utilisé qu'en cas d'échec des autres traitements, il n'a pas été inclus dans le tableau I (voir chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse » et chapitre 29 « Anti-infectieux durant l'allaitement » pour les données d'innocuité).

Les pédiculicides dits non neurotoxiques agissent par des moyens physiques qui entraînent une asphyxie du pou. Ils comprennent les solutions de myristate d'isopropyle et de cyclométhicone, les produits à base d'huile d'anis étoilé et le diméthicone. Les données d'innocuité de ces produits sont présentées dans les tableaux III et IV puisqu'ils sont commercialisés avec une indication de pédiculicide. Les données concernant les autres huiles essentielles et produits naturels sont abordées dans le chapitre 7 « Produits de santé naturels ».

Le retrait des lentes est recommandé. Les détails concernant cette étape peuvent être retrouvés dans les documents spécifiques publiés[4].

En cas de pédiculose du pubis, une consultation médicale est recommandée pour procéder au dépistage d'autres ITS[13]. Les partenaires sexuels au cours du mois précédant le diagnostic doivent recevoir un traitement concomitant[13].

Les patientes qui ne répondent pas à l'un des traitements doivent en choisir un autre parmi ceux qui sont recommandés.

Mesures environnementales

Tous les membres de la famille doivent être examinés et traités au besoin. Les personnes qui partagent le même lit que la personne infestée doivent être traitées de façon prophylactique. Les peignes et les brosses à cheveux doivent être désinfectés avec des pédiculicides ou de l'eau chaude. La literie doit être lavée à l'eau chaude ou nettoyée à sec. Il n'est pas nécessaire de désinfecter le mobilier[2].

Tableau I
Traitements recommandés chez la femme enceinte ou qui allaite[4,9,11,13-17]

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie	Suivi recommandé et commentaires
Pédiculose de la tête			
Première intention	**Perméthrine 1 %** - Après-shampooing	• Appliquer pendant 10 minutes sur le cuir chevelu et rincer. • Répéter 9 jours plus tard.	Appliquer sur des cheveux lavés avec un shampooing ne contenant pas de revitalisant. Efficacité de plus de 96-100 %.
	Pyréthrines et butoxyde de pipéronyle - Shampooing revitalisant	• Appliquer pendant 10 minutes et rincer. • Répéter 9 jours plus tard.	Appliquer sur des cheveux secs. Efficacité de 45 % après la première application et de 94 % après la deuxième application. Faire preuve de prudence chez les personnes allergiques aux chrysanthèmes et à l'herbe à poux.
Autres traitements recommandés	**Myristate d'isopropyle 50 % cyclométhicone 50 %**	• Appliquer sur les cheveux secs, laisser agir pendant 10 minutes et rincer. • Faire une 2e application 7 jours plus tard et une 3e application 7 jours après la 2e.	Utiliser en cas d'échec des traitements de première intention. Efficacité : 82 %. Ce produit a peu ou pas d'effet sur les lentes. Asphyxient les poux en bloquant partiellement les stigmates de ventilation. Ces traitements n'ont cependant pas fait l'objet d'études scientifiques. Certains proposent de répéter ce traitement, mais il n'existe aucune donnée sur la fréquence d'application optimale. La gelée de pétrole est très difficile à retirer des cheveux. Si les sourcils sont atteints, appliquer de la gelée de pétrole en couche épaisse 2 à 4 fois par jour pendant 1 semaine. Retirer les lentes à l'aide d'une pince à sourcils. Si les cils sont atteints, privilégier un onguent ophtalmique.
	Traitements occlusifs - Huile d'olive - Huile minérale - Gelée de pétrole - Gel à cheveux - Gel lubrifiant pour les yeux	• Gelée de pétrole : appliquer pendant toute la nuit et laver. • Gel à cheveux : appliquer 1 fois par semaine pendant 1 mois.	

Pédiculose du pubis			
Première intention	**PERMÉTHRINE 1 %** - Après-shampooing	• Appliquer sur les régions affectées pendant 10 minutes et rincer.	Les patientes devraient être réévaluées une semaine plus tard si les symptômes persistent. Un deuxième traitement pourrait être nécessaire si des poux ou des lentes sont présents à la racine du poil. L'abstinence sexuelle est recommandée jusqu'à ce que le traitement soit terminé et que son efficacité ait été démontrée.
	PYRÉTHRINES ET BUTOXYDE DE PIPÉRONYLE - Shampooing revitalisant	• Appliquer sur les régions affectées pendant 10 minutes et rincer.	

Scabiose (gale)

Définition et étiologie

La scabiose ou la gale est causée par un ectoparasite nommé *Sarcoptes scabiei var hominis*. La gale norvégienne, une forme atypique et hyperkératosique de la maladie, est encore plus contagieuse et toutes les manifestations de la peau sont plus sévères. Les personnes qui souffrent d'une atteinte neurologique qui les empêche de ressentir le prurit ou de se gratter, les personnes âgées et les personnes immunosupprimées, comme celles infectées par le VIH, celles qui prennent des corticostéroïdes, celles qui souffrent de malnutrition et, possiblement, les femmes enceintes puisqu'elles ont une immunodéficience relative, sont plus à risque de développer la gale norvégienne[18,19]. Cette forme de gale peut nécessiter un traitement plus agressif[19].

Épidémiologie

La gale affecte des gens de toutes les races et classes sociales[19]. Les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes, mais la prévalence la plus élevée est observée chez les enfants âgés de moins de 2 ans[8]. L'infection se transmet par contact direct[7]. La transmission du parent à l'enfant et, plus particulièrement, de la mère à son bébé est très fréquente. Chez les adultes, la gale est surtout transmise par contact sexuel[19]. Elle peut aussi, plus rarement, être transmise par contact avec des meubles ou des serviettes[8]. Une surinfection bactérienne peut venir compliquer la gale[7].

Outils d'évaluation

Les lésions de la gale sont caractéristiques et se retrouvent sur les poignets, le pénis, le scrotum, la voûte plantaire, les aisselles, le nombril, la région sous-mammaire, la région anogénitale, les espaces interdigitaux et, chez les femmes, la peau autour des mamelons[1,8]. En cas d'infection, on peut observer des sillons dans le *stratum corneum* avec l'acarien au bout sous forme de point noir[7]. Le symptôme principal est un prurit intense, plus sévère la nuit. La tête n'est atteinte qu'en cas de gale norvégienne et chez les bébés ou les enfants[8]. Une évaluation médicale

est recommandée avant de commencer un traitement, car il peut y avoir d'autres diagnostics différentiels[8].

Effets de la grossesse sur la scabiose

L'effet de la grossesse sur la scabiose n'est pas rapporté.

Effets de la scabiose sur la grossesse

Aucune documentation n'indique que le cours de la grossesse est affecté par la scabiose.

Effets néonatals

La transmission de la mère à son nourrisson par contact direct est fréquente[20].

Traitements recommandés pendant la grossesse

Scabicides

Le principe de traitement de la gale est de tuer le parasite avec des traitements topiques.

Le rash et le prurit associés à la gale peuvent persister pendant deux à quatre semaines après la fin du traitement[19]. Certains spécialistes recommandent de répéter le traitement après 7 à 14 jours chez les patients qui présentent encore des symptômes. D'autres recommandent un deuxième traitement seulement si des parasites vivants sont observés. Les patientes qui ne répondent pas à l'un des traitements doivent en choisir un autre parmi ceux qui sont recommandés[21]. Les personnes infestées et les personnes avec qui elles ont eu un contact étroit dans les deux mois précédents doivent être traitées simultanément, en présence de symptômes ou non. À l'exception du lindane, les scabicides doivent être appliqués après un bain ou une douche tiède et un séchage à la serviette[8].

Traitements adjuvants

Pour soulager le prurit qui peut persister pendant une à deux semaines après le traitement scabicide, on peut recommander la prise d'un antihistaminique oral comme la diphenhydramine (voir le chapitre 26 « Rhinite allergique ») ou d'un corticostéroïde topique (voir le chapitre 13 « Affections cutanées »)[1].

Tableau II
Traitements recommandés pendant la grossesse et l'allaitement[18-21]

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie	Suivi recommandé et commentaires
Première intention	**PERMÉTHRINE 5 %** - Crème ou lotion	• Appliquer sur tout le corps, de la tête aux pieds, laisser agir pendant 8 à 14 heures et rincer (douche ou bain).	Efficacité : 91-100 %.
Deuxième intention	**CROTAMITON 10 %**	• Appliquer sur tout le corps toutes les 24 heures pendant 2 jours, rincer après 48 heures.	Irritation cutanée possible. Application incommodante/difficile. Efficacité moindre que la perméthrine (varie entre 60-100 %).
	SOUFRE 2 À 10 % DANS DE LA GELÉE DE PÉTROLE	• Appliquer sur tout le corps toutes les 24 heures, laver et réappliquer pendant 3 jours.	Préparation magistrale. Irritation locale possible. Très malodorant et salissant. Pourrait avoir un effet antiprurigineux. Efficacité approchant 80 % (avec des concentrations entre 5 et 20 %).

Tableau III
Données sur l'innocuité des pédiculicides et des scabicides au cours de la grossesse

Pédiculicide ou scabicide	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
BAUME DU PÉROU	• Composé complexe comprenant plus de 200 constituants plus ou moins connus incluant le cinnamate et le benzoate de benzyle[7]. • Voir « Benzoate de benzyle ».	Le baume du Pérou n'est pas un traitement de première intention durant la grossesse ; il est recommandé de privilégier une autre option dont l'efficacité et l'innocuité en grossesse sont mieux documentées.
BENZOATE DE BENZYLE	• Absorption percutanée : minime[7]. • Métabolisé en alcool benzylique et en acide benzoïque[7]. • Des études expérimentales ont suggéré l'existence d'un potentiel tumorigène, mais cet effet n'a pas été rapporté chez l'humain[7]. • En pédiatrie, l'usage de l'alcool benzylique a été associé à un risque de neurotoxicité[7].	Le benzoate de benzyle n'est pas un traitement de première intention étant donné le potentiel neurotoxique du produit. Cependant, sa faible absorption cutanée laisse supposer une faible exposition embryonnaire ou fœtale.

Benzoate de benzyle (suite)	• Une étude rétrospective a comparé un groupe de femmes enceintes utilisant le benzoate de benzyle 25 % (n=444) et un autre groupe utilisant la perméthrine 4 % (n=196) à un groupe contrôle (n>2 500). L'âge gestationnel médian d'exposition était de 24 semaines (4,1 à 41,2). Aucune différence significative dans les taux d'avortements spontanés, de mortinaissances, d'anomalies majeures, d'accouchements prématurés ou de faibles poids à la naissance n'a été observée. L'exposition au benzoate de benzyle n'a pas été associée à un score neurologique diminué chez les bébés exposés *in utero*[22].	
Complexe acéto-micellaire - Acide acétique - Camphre - Citronnelle - Lauryl éther - Sulfate de sodium	• Aucune donnée sur l'utilisation de ce complexe durant la grossesse n'a été retracée. • Les données d'innocuité du camphre sont présentées dans le chapitre 40 « Douleur ». • Efficacité peu documentée[23].	Il est recommandé de privilégier une option de traitement dont l'efficacité et l'innocuité en grossesse sont mieux documentées.
Crotamiton	• Absorption cutanée : 3 à 6 %[24]. • Aucune étude épidémiologique sur les malformations congénitales associées à l'utilisation du crotamiton chez la femme enceinte n'a été rapportée. • L'effet tératogène du crotamiton n'a pas été étudié, mais son potentiel toxique semble être très faible et il est utilisé comme scabicide depuis 1946[7].	Puisque son absorption cutanée et son potentiel toxique sont faibles, le crotamiton peut être utilisé durant la grossesse.
Diméthicone	• Le diméthicone n'est pas absorbé par la peau[25]. • Aucune donnée sur son utilisation durant la grossesse n'a été retracée.	Puisqu'il n'est pas absorbé par la peau, le diméthicone peut être utilisé pendant la grossesse en cas d'échec des autres traitements.
Huile d'anis étoilé	• Aucune donnée sur son absorption cutanée n'a été retrouvée. • Aucun cas d'exposition au cours de la grossesse n'a été retracé dans la littérature médicale.	Vu l'absence de données sur son utilisation durant la grossesse, l'huile d'anis étoilé n'est pas recommandée comme traitement de première intention. Considérant le court temps d'application (15 minutes) toutefois[12], son utilisation peut être envisagée en cas d'échec des traitements de première intention.
Ivermectine	• Une étude réalisée auprès de 200 femmes traitées avec l'ivermectine pour une onchocercose (dose orale de 150 µg/kg) durant le premier trimestre (85 % dans les 12 premières semaines de grossesse et 36 % pendant les 4 premières semaines) n'a rapporté aucune différence significative entre le groupe traité et le groupe témoin concernant les malformations congénitales, les morts *in utero* ou toutes les issues combinées (malformations congénitales, morts *in utero* et avortements spontanés)[26].	Bien que limitées, les données sur l'innocuité de l'ivermectine au cours de la grossesse n'indiquent pas d'effet tératogène majeur. L'ivermectine n'est pas recommandée comme traitement de première intention, mais son utilisation peut être envisagée en cas d'échec des autres traitements.

IVERMECTINE (suite)	• Aucune différence significative entre les taux d'avortements spontanés, de mortinaissances et de malformations majeures d'un groupe témoin et d'un groupe de 110 femmes traitées avec l'ivermectine (dose et durée non spécifiées) pour une onchocercose durant la grossesse, dont 97 au premier trimestre[27]. • 50 cas d'exposition accidentelle à l'ivermectine (dose non spécifiée ; la dose habituelle est de 0,2 mg/kg en prise unique) et à l'albendazole pour le traitement de la filariose au premier trimestre : 1 malformation majeure (trouble auditif) et 2 avortements spontanés. La prévalence des malformations majeures ne différait pas significativement de celle rapportée dans la population générale[28]. • Dans une étude sur l'efficacité de l'ivermectine pour le traitement des helminthiases pendant la grossesse, 198 femmes ont été traitées avec l'ivermectine seule (dose non spécifiée ; habituellement entre 0,15 et 0,2 mg/kg en une prise unique annuelle) et 199 autres avec l'ivermectine en association avec l'albendazole au cours du deuxième trimestre. Les résultats en termes de poids à la naissance, d'avortements spontanés, de naissances prématurées, de mortinaissances et de malformations majeures ne différaient pas entre les groupes traités et le groupe témoin[29]. • Dans une étude publiée sous forme de résumé et réalisée auprès de 117 femmes traitées avec l'ivermectine en association avec l'albendazole pendant la grossesse (stade non précisé), aucune différence significative n'a été observée entre les taux de malformations majeures du groupe traité et du groupe non traité[30].	
LINDANE	• Pesticide organochloré. • Absorption possible à travers la peau, les poumons, le tractus gastro-intestinal et les muqueuses[7]. • Absorption percutanée variant selon le véhicule utilisé : 10 % (solutions hydrophiles) à 90 % (solutions lipophiles)[7]. • Aucun effet tératogène ni toxicité fœtale observés dans les études animales avec des doses supérieures à celles utilisées chez l'humain[31]. • Une étude de surveillance réalisée auprès de 1 417 bébés exposés au lindane topique pendant le premier trimestre n'a signalé aucune différence significative entre le taux de malformations majeures dans le groupe exposé et celui attendu dans la population générale. Une association possible avec un risque augmenté d'hypospadias a été suggérée[31]. • Des cas de convulsions, de neurotoxicité et d'anémie aplasique ont été rapportés à la suite de l'utilisation du lindane en dehors du contexte de la grossesse[13,31].	Étant donné les risques de neurotoxicité, de convulsions et d'anémie aplasique, l'utilisation du lindane n'est pas recommandée durant la grossesse. Privilégier la perméthrine ou les pyréthrines et le butoxyde de pipéronyle pour le traitement de la pédiculose, et la perméthrine pour le traitement de la gale. En cas d'exposition accidentelle, le risque de malformation congénitale reste faible et un suivi obstétrical particulier ne semble pas nécessaire.

Myristate d'isopropyle 50 % et cyclométhicone 50 %	• Aucune donnée sur l'absorption cutanée n'a été retrouvée. • Une étude animale publiée sous forme de résumé n'a pas mis en évidence de toxicité maternelle ni d'effet indésirable fœtal après une administration par voie orale[24]. • Aucun cas d'exposition au cours de la grossesse n'a été retracé dans la littérature médicale.	Vu l'absence de données sur son utilisation pendant la grossesse, le myristate d'isopropyle n'est pas recommandé comme traitement de première intention. Considérant le court temps d'application toutefois, son utilisation peut être envisagée en cas d'échec des traitements de première intention.
Perméthrine	• Absorption cutanée : ≤ 2 %[24]. • Hydrolyse rapide en métabolites inactifs après une absorption percutanée[7]. • Potentiel toxique très faible[7]. • Notification d'un cas d'un enfant né à terme et en santé après avoir été exposé *in utero* à la perméthrine 5 % entre 5 et 6 mois de grossesse (mère atteinte de la gale norvégienne et traitée avec une application de perméthrine 5 % sur tout le corps une fois par semaine pendant 4 semaines)[32]. • Pas d'augmentation du taux de malformations majeures observée dans une étude réalisée auprès de 113 femmes traitées avec la perméthrine durant la grossesse, dont 31 pendant le premier trimestre[33]. Le taux d'avortements spontanés, le poids à la naissance et l'âge gestationnel à l'accouchement ne différaient pas significativement de ceux du groupe témoin. • Voir « Benzoate de benzyle » pour une étude additionnelle.	La perméthrine est recommandée en première intention pour le traitement des pédiculoses et de la gale chez la femme enceinte.
Pyréthrines et butoxyde de pipéronyle	• Les pyréthrines sont faiblement absorbées par voie topique[34]. • Aucune donnée d'absorption n'a été retrouvée pour le butoxyde de pipéronyle. • Aucune donnée sur l'utilisation de cette combinaison d'agents durant la grossesse n'a été recensée.	Les pyréthrines peuvent être utilisées au cours de la grossesse étant donné leur faible absorption cutanée et le court temps d'application du produit.
Soufre 2 à 10 % dans de la gelée de pétrole	• Biodisponibilité en application topique : 1 %[24]. • Soufre décelable dans l'épiderme 2 heures après une application topique, dans toutes les couches de la peau 8 heures après et indécelable au bout de 24 heures[24].	Ce traitement peut être utilisé durant la grossesse pour le traitement de la gale.

Tableau IV
Données sur l'innocuité des pédiculicides et des scabicides durant l'allaitement

Pédiculicide ou scabicide	Données d'innocuité	Recommandations
BAUME DU PÉROU	• Composé complexe comprenant plus de 200 constituants plus ou moins connus incluant le cinnamate et le benzoate de benzyle[7]. • Voir « Benzoate de benzyle ».	Le baume du Pérou n'est pas un traitement de première intention chez la femme qui allaite.
BENZOATE DE BENZYLE	• Absorption percutanée : minime[7]. • Quantité absorbée rapidement hydrolysée en alcool benzylique et en acide benzoïque[7]. • Aucune donnée sur son utilisation au cours de l'allaitement n'a été retracée. • Son usage en pédiatrie a été associé à des symptômes neurologiques[7].	Le benzoate de benzyle n'est pas un traitement de première intention étant donné les données limitées et le potentiel neurotoxique du produit.
COMPLEXE ACÉTOMICELLAIRE - Acide acétique - Camphre - Citronnelle - Lauryl éther - Sulfate de sodium	• Aucune donnée sur son utilisation durant l'allaitement ni sur ses paramètres pharmacocinétiques n'a été retracée.	Le fabricant recommande son utilisation chez les nourrissons de plus de 30 mois ; les données disponibles sont cependant insuffisantes pour recommander son utilisation durant l'allaitement.
CROTAMITON	• Absorption percutanée et potentiel toxique faibles[7]. • Aucune donnée sur l'excrétion du crotamiton dans le lait maternel n'a été retrouvée.	Étant donné son absorption cutanée et son potentiel toxique faibles, le crotamiton est compatible avec l'allaitement.
DIMÉTHICONE	• Le diméthicone n'est pas absorbé par la peau[25]. • Aucune donnée sur son utilisation durant l'allaitement n'a été retracée.	Puisqu'il n'est pas absorbé par la peau, le diméthicone est compatible avec l'allaitement. Il est cependant préférable d'utiliser des agents dont l'efficacité est bien attestée.
HUILE D'ANIS ÉTOILÉ	• Aucune donnée sur l'absorption cutanée n'a été retrouvée. • Aucune donnée sur son utilisation au cours de l'allaitement n'a été retracée.	Considérant le court temps d'application, l'utilisation de l'huile d'anis étoilé peut être envisagée en cas d'échec des traitements de première intention.
IVERMECTINE	• Estimation de la dose totale reçue par le nourrisson : environ 2 % de la dose pédiatrique après l'administration d'une dose unique d'ivermectine 0,15 mg/kg à 4 mères[34]. Les mères qui ont participé à l'étude n'allaitaient pas leur enfant.	Puisque le passage dans le lait maternel de l'ivermectine est faible et que le traitement pour la pédiculose consiste en une seule dose, l'allaitement peut être poursuivi.
LINDANE	• Pesticide organochloré. • Absorption possible à travers la peau, les poumons, le tractus gastro-intestinal et les muqueuses[7]. • Absorption percutanée : 10-90 % selon le véhicule utilisé[7]. • T½ : environ 20 heures[7].	Le lindane n'est pas recommandé pendant l'allaitement en raison de son potentiel de toxicité chez les enfants.

Lindane (suite)	• Estimation par le fabricant de la dose reçue par un enfant allaité dont la mère a utilisé du lindane (dose inconnue) et qui boit 1 litre de lait par jour : 30 µg/jour. Cette dose serait comparable à la quantité absorbée par le nourrisson lors d'une application directe sur sa peau[31]. • Cas de convulsions, d'hypersensibilité et d'augmentation des enzymes hépatiques décrits après l'application chez des nouveau-nés[35]. • Passage dans le lait maternel décrit après l'utilisation du lindane par une femme (2 applications d'une solution à 0,3 % pour le traitement de la gale) : concentrations mesurées 13 à 30 fois supérieures à celles obtenues chez des femmes non traitées exposées à des pesticides dans l'environnement[34]. • Un seul cas d'effet indésirable (irritabilité) a été rapporté chez 9 enfants lors d'un suivi téléphonique réalisé auprès de mères qui avaient utilisé le lindane pour le traitement de la pédiculose[34]. • La monographie du produit rapporte une activité œstrogénique qui pourrait affecter la production de lait maternel[36].	
Myristate d'isopropyle 50 % et cyclométhicone 50 %	• Aucune donnée sur son absorption cutanée n'a été retrouvée. • Aucune donnée sur son utilisation au cours de l'allaitement n'a été retracée.	Considérant le court temps d'application, l'utilisation du myristate d'isopropyle peut être envisagée en cas d'échec des traitements de première intention.
Perméthrine	• Absorption cutanée : < 2 %[24]. • Hydrolyse rapide en métabolites inactifs après une absorption percutanée[7]. • Toxicité associée à la perméthrine perçue comme étant très faible[10]. • Utilisée chez des enfants âgés de 2 mois et plus ; aucun effet indésirable n'a été rapporté[10]. • Les niveaux de perméthrine mesurés chez des femmes africaines exposées qui n'avaient pas utilisé ce produit, mais qui y étaient exposées dans l'environnement, étaient dans les limites généralement jugées acceptables par les autorités sanitaires[34].	La perméthrine est compatible avec l'allaitement. Elle est utilisée en première intention pour traiter les pédiculoses et la gale chez les femmes qui allaitent.
Pyréthrines et butoxyde de pipéronyle	• Les pyréthrines sont faiblement absorbées par voie topique[34]. • Aucune donnée d'absorption n'a été retrouvée pour le butoxyde de pipéronyle. • Aucune donnée sur son utilisation au cours de l'allaitement n'a été retracée.	Les pyréthrines sont compatibles avec l'allaitement étant donné leur faible absorption topique et leur court temps d'application.
Soufre 2 à 10 % dans de la gelée de pétrole	• BD cutanée : environ 1 %[24]. • Aucune étude sur le transfert dans le lait maternel n'a été retracée dans la littérature médicale.	Ce traitement peut être utilisé pendant l'allaitement.

BD : biodisponibilité ; T½ : temps de demi-vie

Références

1. Anandan V. « Chapter 124. Parasitic Diseases ». In : Talbert RL DJ, Matzke GR, Posey LM, Wells BG, Yee GC, eds. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*. 8th ed. New York : McGraw-Hill 2011. www.accesspharmacy.com/content.aspx?aID=8003911 [consulté le 10 avril 2012]
2. Flinders DC, De Schweinitz P. « Pediculosis and scabies ». *Am Fam Physician* 2004 ; 69 : 341-8.
3. Leung AK, Fong JH, Pinto-Rojas A. « Pediculosis capitis ». *J Pediatr Health* Care 2005 ; 19 : 369-73.
4. Ministère de la Santé et des Services sociaux. *Poux, poux, poux : tout savoir sur les poux de tête*. 2012. http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2012/12-276-04F.pdf [consulté le 10 janvier 2013].
5. Roberts RJ. « Clinical practice : Head lice ». *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 1645-50.
6. Marceau N. « Mise à jour sur la pédiculose ». *Québec Pharmacie* 2004 ; 51 : 773-8.
7. Roos TC, Alam M, Roos S, Merk HF, Bickers DR. « Pharmacotherapy of ectoparasitic infections ». *Drugs* 2001 ; 61 : 1067-88.
8. Miller P. « Parasitic skin infections: lice and scabies ». In : Repchinsky C, ed. *Patient Self-Care: Helping your patients make therapeutic choices*. 2nd ed. Ottawa, Ontario : Canadian Pharmacist Association ; 2010 : 679-88.
9. Buff W, Powell P. « Insect bites and stings and pediculosis ». In : Keinsky D, Berardi R, Ferreri S, et al., eds. *Handbook of Non Prescription Drugs: An interactive approach to self-care*. 17th ed. Washington, DC : American Pharmacists Association ; 2012 : 673-91.
10. Porto I. « Antiparasitic drugs and lactation: focus on anthelmintics, scabicides, and pediculicides ». *J Hum Lact* 2003 ; 19 : 421-5.
11. American Academy of Pediatrics. « Pediculosis Pubis (Pubic Lice, Crab Lice) ». In : Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics ; 2009 : 499.
12. Marceau N. « Quelles sont les nouveautés dans le traitement de la pédiculose ? » *Québec Pharmacie* 2011 ; 58 : 9-11.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Global Health - Division of parasitic diseases and malaria. *Parasites - Lice*. www.cdc.gov/parasites/lice [consulté le 10 avril 2012]
14. Groupe de travail ad hoc de la Table de concertation nationale en maladies infectieuses (TCNMI). *Liste des traitements spécifiques contre les poux de tête et modes d'utilisation suggérés par les directions régionales de la santé publique*. Québec : Régie régionale de la santé et des services sociaux. Direction de la santé publique, de la planification et de l'évaluation ; 2002.
15. American Academy of Pediatrics. « Pediculosis Capitis (Head Lice) ». In : Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics ; 2009 : 495-7.
16. American Academy of Pediatrics. « Pediculosis Corporis (Body Lice) ». In : Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics ; 2009 : 498.
17. Comité des maladies infectieuses et d'immunisation « Les infestations par les poux de tête : une mise à jour clinique ». *Paediatr Child Health* 2008 ; 13 : 699-704.
18. Workowski KA, Berman S. « Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010: Ectoparisitic infections ». *MMWR Recommendations and Reports/Centers for Disease Control and Prevention* 2010 ; 59 : 88-90.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Global Health - Division of parasitic diseases and malaria. *Parasites – Scabies*. www.cdc.gov/parasites//scabies/ [consulté le 23 avril 2012]
20. Goldstein B, Goldstein A. « Scabies ». In : Ofori A, ed. *UpToDate*. Waltham, MA UpToDate ; 2012. www.uptodate.com [consulté le 16 avril 2012]
21. Monsel G, Chosidow O. « Management of scabies ». *Skin Therapy Lett* 2012 ; 17 : 1-4.
22. Mytton OT, McGready R, Lee SJ, et al. « Safety of benzyl benzoate lotion and permethrin in pregnancy: a retrospective matched cohort study ». *BJOG* 2007 ; 114 : 582-7.
23. MacDonald N. « Des poux et des hommes ». *CMAJ* 1997 ; 157 : 748.
24. *DRUGDEX® System (version électronique)*. Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado. www.thomsonhc.com [consulté le 17 mai 2012]

25. Centre de référence sur les agents tératogènes. *Diméticone*. Paris : Hôpital Armand-Trousseau ; 2012. www.lecrat.org [consulté le 10 avril 2012]

26. Pacque M, Munoz B, Poetschke G, Foose J, Greene BM, Taylor HR. « Pregnancy outcome after inadvertent ivermectin treatment during community-based distribution ». *Lancet* 1990 ; 336 : 1486-9.

27. Chippaux J-P, Gardon-Wendel N, Gardon J, Ernould J-C. « Absence of any adverse effect of inadvertent ivermectin treatment during pregnancy ». *Trans R Soc TRop Med Hyg* 1993 ; 87 : 318.

28. Gyapong JO, Chinbuah MA, Gyapong M. « Inadvertent exposure of pregnant women to ivermectin and albendazole during mass drug administration for lymphatic filariasis ». *Trop Med Int Health* 2003 ; 8 : 1093-101.

29. Ndyomugyenyi R, Kabatereine N, Olsen A, Magnussen P. « Efficacy of ivermectin and albendazole alone and in combination for treatment of soil-transmitted helminths in pregnancy and adverse events: a randomized open label controlled intervention trial in Masindi district, western Uganda ». *Am J Trop Med Hyg* 2008 ; 79 : 856-63.

30. Makene C, Malecela-Lazaro M, Kabali C, et al. « Inadvertent treatment of pregnant women in the tanzanian mass drug administration program for the elimination of lymphatic filariasis ». *Am J Trop Med Hyg* 2003 ; 69 : 277.

31. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation* 9th ed. Philadelphia, PA : Lippincott Williams & Wilkins ; 2011.

32. Judge MR, Kobza-Black A. « Crusted scabies in pregnancy ». *Br J Dermatol* 1995 ; 132 : 116-9.

33. Kennedy D, Hurst V, Konradsdottir E, Einarson A. « Pregnancy outcome following exposure to permethrin and use of teratogen information ». *Am J Perinatol* 2005 ; 22 : 87-90.

34. Anderson PO, Sauberan J. *LactMed (Drugs and Lactation Database)* http://toxnet.nlm.nih.gov/lactmed [consulté le 17 mai 2012]

35. Hale TW. *Medications and Mothers'Milk*. 14th ed. Amarillo : Hale Publishing ; 2010.

36. Association des pharmaciens du Canada. « Monographie de l'APhC : Lindane ». *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*, version en ligne (e-CPS) [consulté le 15 mai 2012]

Chapitre 15

Diabète

Laurence Spiesser-Robelet et Nicole Michon

Généralités

Le diabète est une maladie métabolique caractérisée par la présence d'une hyperglycémie chronique. Celle-ci est associée à long terme à des atteintes de différents organes, particulièrement les yeux, les reins, le système nerveux, le cœur et les vaisseaux sanguins[1,2].

Le diabète peut être une maladie chronique antérieure à la grossesse ou diagnostiquée au cours de la grossesse. Dans ce dernier cas, on parle de diabète gestationnel.

Définition et étiologie

Il existe principalement trois types de diabète :

- Le diabète de type 1, qui résulte de la destruction des cellules bêta pancréatiques qui entraîne une déficience absolue en insuline ;
- Le diabète de type 2, caractérisé par une insulinorésistance avec une déficience relative en insuline ou un défaut de sécrétion de l'insuline ;
- Le diabète gestationnel, caractérisé par un trouble de la tolérance au glucose de sévérité variable, diagnostiqué après la première visite prénatale chez des femmes non à risque[1]. Les femmes à risque de diabète de type 2 devraient idéalement se soumettre à un dépistage avant la grossesse ou dès la première visite prénatale. Parmi les femmes à risque, on retrouve les femmes ayant des antécédents d'anomalies de la tolérance au glucose avant la grossesse, les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques, les obèses, les femmes ayant des antécédents familiaux marqués et les femmes ayant déjà accouché de bébés macrosomes.

Épidémiologie

D'après le Système national de surveillance du diabète (SNSD), la prévalence du diabète chez les filles et les femmes canadiennes était de 6,4 % en 2008-2009[3]. La prévalence a augmenté de 70 % entre 1998-1999 et 2008-2009. La prévalence au Québec est inférieure à la moyenne canadienne, possiblement en raison d'un taux d'obésité moins important. Ces données ne font pas de distinction entre le diabète de type 1 et le diabète de type 2. Selon une étude californienne, le diabète de tout type complique 9,2 % de toutes les grossesses et la prévalence des diabètes de types 1 et 2 chez les femmes de 20 à 40 ans a doublé entre 1999 et 2005[4].

Diabète de type 1

Le diabète de type 1 représente 5 à 10 % des diabètes[1]. Son incidence est plus élevée dans les populations caucasiennes, notamment dans les pays d'Europe du Nord, et plus faible en Asie et en Amérique du Sud. Le diabète de type 1 survient essentiellement pendant l'enfance et l'adolescence mais il peut survenir à tout âge[1].

Diabète de type 2

Le diabète de type 2 survient généralement à l'âge adulte, mais il est maintenant décrit de plus en plus souvent chez les enfants, les adolescents et les très jeunes adultes. Il représente environ 90 à 95 % des diabètes. Sa prévalence est en augmentation constante à travers le monde. Malheureusement, son diagnostic peut survenir tardivement avec l'apparition des premières complications, d'où l'importance d'un dépistage précoce[2].

L'incidence des diabètes de types 1 et 2 pendant la grossesse était estimée à 1,3 % en Californie en 2005[4]. Dans une étude canadienne, le taux de femmes présentant un diabète de type 2 pendant la grossesse était de 0,9 % en 2009[5].

Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est l'une des complications les plus fréquentes pendant la grossesse. Sa fréquence est très variable à travers le monde. Elle reflète l'incidence sous-jacente du diabète dans la population et, en partie, la prévalence du diabète de type 2[2]. Au Canada, le diabète gestationnel touche environ 4 % de la population non autochtone et entre 8 et 18 % de la population autochtone[2,5]. Les autres groupes à risque sont les Asiatiques, les Hispaniques, les femmes de race noire et les femmes de plus de 35 ans. Les femmes à risque de diabète de type 2 sont aussi à risque de diabète gestationnel[1,2].

Influence de la grossesse sur le diabète

Influence de la grossesse sur la glycémie

En début de grossesse, le taux élevé d'œstrogènes augmentant la sensibilité à l'insuline et l'activité métabolique accrue de l'unité fœtoplacentaire peuvent être à l'origine d'hypoglycémies graves chez la diabétique déjà traitée avec l'insuline[6]. Les hypoglycémies ne semblent pas avoir d'effets indésirables importants chez le fœtus. La non-perception des hypoglycémies peut toutefois être à l'origine de convulsions chez la mère[2]. À la fin du deuxième trimestre et pendant le troisième trimestre, les besoins en insuline sont augmentés. La résistance à l'insuline augmente et la sensibilité diminue[6]. Ces modifications sont liées à la production d'hormone lactogène placentaire, de progestérone et probablement d'autres hormones comme le cortisol et la prolactine par le placenta. Les femmes diabétiques ne parviennent pas à combler la différence entre leur production et leurs besoins en insuline. Leurs glycémies augmentent ainsi que celles de leur fœtus[2,6].

L'insuline est la principale hormone de croissance pour le fœtus[2,6]. Contrairement à l'insuline, le glucose traverse la barrière placentaire par diffusion facilitée. La glycémie maternelle détermine donc la glycémie fœtale[2,6]. L'hyperglycémie entraîne un hyperinsulinisme et un hyperanabolisme fœtal qui se traduit par une croissance fœtale excessive, notamment des tissus gras, qui sont les plus sensibles[6].

Influence sur les complications maternelles

Les mères qui souffrent d'un diabète prégestationnel s'exposent à un certain nombre de complications pendant la grossesse, dont :

- Un risque d'aggravation et même d'apparition d'une rétinopathie (plus fréquent lorsque le contrôle glycémique est mauvais au départ et qu'une normalisation rapide de la glycémie est entreprise). La rétinopathie peut s'aggraver même plusieurs semaines après l'accouchement[2,7,8]. D'autres facteurs comme l'hypertension peuvent aussi intervenir dans la progression de la rétinopathie[8] ;
- Une incidence accrue de complications hypertensives comme la prééclampsie, en particulier chez les femmes ayant une microalbuminurie ou une protéinurie avec ou sans hypertension de base avant la conception. Les patientes les plus à risque sont celles qui souffrent déjà d'insuffisance rénale. Plus la créatinine est élevée, plus les risques de complications sont élevés[9,10] ;
- Une aggravation des neuropathies diabétiques qui pourraient avoir des répercussions sur la santé de la mère comme les gastroparésies, qui sont associées à une morbidité maternelle et fœtale importante[6,10] ;
- Des exacerbations de pathologies artérielles et coronariennes associées à un risque augmenté de mortalité. La grossesse est contre-indiquée chez les femmes qui présentent une pathologie coronarienne[10].

Influence du diabète sur la grossesse

Le diabète prégestationnel (types 1 et 2) est reconnu comme un facteur de risque d'avortement spontané, de mortalité périnatale et de malformations structurelles congénitales[11,12]. Tous les types de diabète (type 1, type 2, gestationnel) sont associés à la macrosomie fœtale et à des désordres métaboliques néonatals tels que l'hypoglycémie néonatale[2,11,12]. Les femmes qui souffrent d'un diabète de longue durée sont plus à risque de complications microvasculaires et peuvent présenter une insuffisance placentaire conduisant à une restriction de croissance intra-utérine. Toutes les complications maternelles et fœtales sont favorisées par une mauvaise maîtrise de la glycémie pendant la grossesse.

Complications au premier trimestre

Pendant la période d'organogenèse, le principal risque à prendre en compte est le risque malformatif. Il est présent chez les femmes atteintes d'un diabète de type 1 ou 2 mal contrôlé et proportionnel au taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c)[13]. Le risque de malformation majeure se situe entre 6 et 12 %, ce qui correspond à deux à trois fois le risque rencontré chez les patientes non diabétiques[7,14]. Les malformations sont le plus souvent cardiaques, mais aussi neurologiques avec une augmentation des anomalies du tube neural, urogénitales et gastro-intestinales[15]. Le syndrome de régression caudale est une malformation rare spécifique du diabète. Il correspond à un syndrome malformatif qui associe une réduction du nombre des vertèbres sacrées et coccygiennes avec un raccourcissement du fémur, des anomalies génito-urinaires et cardiovasculaires. Cette association de malformations est généralement considérée comme incompatible avec la vie[16].

Le contrôle de la glycémie maternelle avant la grossesse est capital, car il permet de ramener le risque malformatif au niveau rencontré dans la population générale. Il n'y a pas de risque accru de malformation chez les femmes qui souffrent d'un vrai diabète gestationnel si l'hyperglycémie est apparue à partir du deuxième trimestre[1].

Complications aux deuxième et troisième trimestres

Les complications sont les mêmes pour le diabète de type 1, de type 2 et gestationnel. L'hyperinsulinisme fœtal est lié à plusieurs complications chez l'enfant :

- La macrosomie (poids de naissance supérieur à 4 kg ou supérieur au 90e percentile en fonction de l'âge gestationnel) ;
- L'hypoxie tissulaire, qui entraîne une production excessive d'érythropoïétine et, par conséquent, une polyglobulie, une déficience en fer et une hyperbilirubinémie[17] ;
- Un retard de la maturation pulmonaire directement lié à l'hyperinsulinémie ;
- Une hypertrophie cardiaque septale[12,17].

Par ailleurs, le risque d'accouchement prématuré, de restriction de croissance intra-utérine et de mortalité périnatale est plus élevé chez les patientes hypertendues ou qui présentent des complications des organes cibles[9,10].

C'est au troisième trimestre que le risque d'acidocétose est le plus élevé chez les patientes qui souffrent de diabète[6,9]. L'acidocétose est néfaste pour la mère et peut entraîner la mort *in utero* du fœtus[7,17,18].

Effets néonatals

À la naissance, les complications sont plus nombreuses chez les bébés dont les mères souffrent de diabète durant la grossesse que chez les bébés nés de femmes non diabétiques. La macrosomie est à l'origine de traumatismes fœtaux, de dystocie de l'épaule et, par conséquent, d'un nombre plus élevé de césariennes et d'accouchements instrumentés[7,17,19].

Le risque d'hypoglycémie néonatale est augmenté. Plus le fœtus est hyperinsulinémique à la fin de la grossesse, plus le risque d'hypoglycémie néonatale est élevé. L'enfant peut aussi présenter une hypocalcémie, une hyperbilirubinémie et une polyglobulie liées à l'hypoxie, un déficit en fer et une détresse respiratoire transitoire[17].

Effets à long terme

Chez la mère

Le risque d'aggravation de la rétinopathie est plus élevé chez les femmes qui souffrent de diabète prégestationnel si la glycémie est mal contrôlée pendant la grossesse[2,7]. Le risque d'aggravation de la néphropathie à long terme est par ailleurs accru chez les femmes qui présentent une clairance de la créatinine inférieure ou égale à 90 mL/min[2,9,10].

Chez les femmes ayant présenté un diabète gestationnel, le risque d'anomalie de la tolérance au glucose entre trois et six mois post-partum est de 17 à 23 % et le risque cumulatif selon les populations étudiées est de 30 à 60 % selon le temps qui s'est écoulé depuis le diagnostic de diabète gestationnel et la population étudiée[2,20]. L'insulinorésistance, les critères du syndrome métabolique, l'inflammation chronique et la dysfonction vasculaire sont souvent retrouvés chez les femmes ayant souffert de diabète gestationnel et seraient associés à une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire[2,21-23].

Chez l'enfant

Pour l'enfant, il existe, d'une part, un risque d'obésité et/ou de syndrome métabolique dans l'enfance ou à l'âge adulte et, d'autre part, un risque d'intolérance au glucose et de diabète de type 2. Ces risques concernent les enfants nés de mère

ayant un diabète prégestationnel ou un diabète gestationnel et seraient associés aux bébés nés avec une restriction de croissance intra-utérine[24] ou une macrosomie[2,25,26]. Si la fréquence des complications néonatales diminue avec le contrôle serré du diabète pendant la grossesse, il n'existe aucune preuve formelle que ce contrôle change le devenir des enfants nés de mères diabétiques à long terme[25].

Outils d'évaluation

Dosages biologiques

Le contrôle glycémique (glycémies et HbA1c) est primordial pour diminuer le risque de complication et de malformation fœtale. L'HbA1c est un paramètre de contrôle privilégié pour évaluer l'état de la patiente diabétique. Au premier trimestre, ce paramètre permet d'évaluer le risque de malformation congénitale[13]. Deux études, DCCT (*Diabetes Control And Complication Trial*) et UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), ont clairement démontré l'existence d'une corrélation entre le contrôle glycémique d'après le taux d'HbA1c et l'apparition de complications dans les diabètes de types 1 et 2[2]. Il est recommandé de mesurer l'HbA1c plus fréquemment pendant la grossesse. En pratique, la mesure est faite toutes les 4 à 12 semaines[6], mais certains auteurs recommandent un suivi tous les 15 jours[7].

Diabète prégestationnel

Les femmes atteintes de diabète de types 1 et 2 qui planifient une grossesse doivent s'efforcer d'obtenir un taux d'HbA1c maximal de 7 % et idéalement inférieur à 6 % avant la conception afin de réduire le risque d'avortement spontané, de malformation structurelle, de prééclampsie et d'évolution de la rétinopathie[2,6,7]. Il faut également procéder à un dépistage de la néphropathie avant la grossesse[2,6,7].

Les traitements susceptibles de causer des malformations comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les hypolipémiants devraient être cessés avant la conception[2,6]. La prise d'acide folique est recommandée (voir le paragraphe correspondant plus loin).

Les objectifs glycémiques recommandés avant la conception et pendant la grossesse sont définis par l'Association canadienne du diabète et présentés dans le tableau I.

Tableau I
Objectifs glycémiques recommandés avant la conception et pendant la grossesse[2]

	Objectifs glycémiques
Avant la grossesse	
HbA1c	≤ 7 % (≤ 6 %, si possible)
Pendant la grossesse	
Glycémie à jeun et préprandiale	3,8 à 5,2 mmol/L
Glycémie postprandiale (1 heure) ou glycémie postprandiale (2 heures)	5,5 à 7,7 mmol/L 5 à 6,6 mmol/L
Glycémie avant la collation du coucher	4 à 5,9 mmol/L
HbA1c	≤ 6 %

HbA1c : hémoglobine glyquée

Chez les patientes atteintes de diabète de type 1, la recherche systématique de l'atteinte des objectifs glycémiques peut être associée à une hausse inacceptable du nombre d'hypoglycémies sévères. Le cas échéant, les objectifs glycémiques doivent être individualisés[2].

Les femmes enceintes atteintes d'un diabète de type 1 ou 2 doivent effectuer une autosurveillance en mesurant leurs glycémies préprandiales et postprandiales quatre fois par jour ou plus afin d'adapter l'insulinothérapie en fonction des objectifs glycémiques. Il est souvent recommandé d'effectuer des contrôles glycémiques la nuit du fait de l'accroissement des hypoglycémies nocturnes pendant la grossesse[2,7]. Les nouveaux moniteurs permettant la mesure du glucose en continu sont sécuritaires pendant la grossesse et peuvent faciliter le contrôle du diabète, mais leur coût peut être prohibitif[14,27].

On recommande la recherche des corps cétoniques par bandelette urinaire en cas d'épisodes de nausées, de vomissements, d'infection et d'hyperglycémie[6,7].

La fonction rénale et la protéinurie des femmes qui présentaient une néphropathie avant la grossesse doivent être surveillées tous les trimestres. La protéinurie est évaluée avec des collectes d'urines de 24 heures ou des ratios protéinurie/créatininurie[2,6]. L'hypertension doit être contrôlée de façon stricte[6,8,10].

Il est recommandé de contrôler la fonction thyroïdienne des femmes qui présentent un diabète prégestationnel, car les dysthyroïdies sont fréquentes dans cette population[6].

Diabète gestationnel

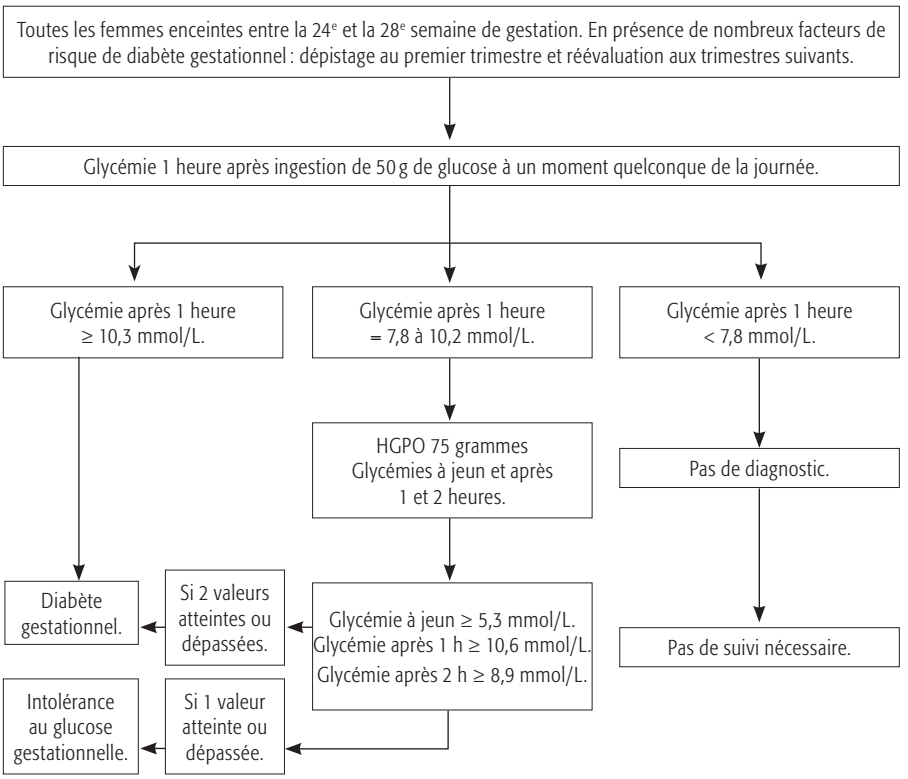
Au Canada, le dépistage du diabète gestationnel est recommandé chez toutes les femmes enceintes entre la 24e et la 28e semaine de gestation. Cependant, chez les femmes à risque, le dépistage est effectué au premier trimestre de la grossesse afin de traiter une éventuelle hyperglycémie[1,2]. Le dépistage et la technique de dépistage sont des sujets extrêmement controversés[1,28].

H*yperglycémie provoquée par voie orale* (HGPO)

A- Dépistage et diagnostic selon l'Association canadienne du diabète :

- Le dépistage recommandé par l'Association canadienne du diabète est présenté à la figure 1. Cependant, dans les populations à risque, une seule épreuve d'HGPO à 75 g de glucose peut servir de dépistage définitif[2].

Figure 1
Dépistage et diagnostic du diabète gestationnel selon l'Association canadienne du diabète[2]



HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale

B- Dépistage et diagnostic selon l'Association américaine du diabète (American Diabetes Association, ADA) :

- Récemment, à la suite de la publication de l'étude HAPO (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*), qui a mis en relief le risque accru de complications périnatales et obstétricales avec les niveaux progressivement plus élevés de glycémies[29], l'ADA et l'International association of diabetes and pregnancy study group, l'IADPSG, ont décidé de modifier les critères diagnostiques du diabète gestationnel[1]. Le tableau II présente les nouveaux critères.

Tableau II
Critères diagnostiques du diabète gestationnel suivant l'hyperglycémie provoquée par voie orale (75 g) selon l'Association américaine du diabète (ADA)[1]

Test	Valeur
À jeun	≥ 5,1 mmol/L
1 heure post	≥ 10 mmol/L
2 heures post	≥ 8,5 mmol/L

Une valeur anormale est suffisante pour poser un diagnostic de diabète gestationnel. Ces nouveaux critères entraîneront sans doute une augmentation significative de l'incidence du diabète gestationnel[1]. Au moment de la révision de cet ouvrage, l'Association canadienne du diabète n'avait pas encore statué sur ces nouveaux critères.

Diagnostic clinique du diabète chez la femme enceinte sans diagnostic préalable de diabète

L'ADA a également ajouté de nouveaux critères pour le diagnostic du diabète franc chez les femmes enceintes à risque comme les patientes obèses[1]. On recommande un dépistage précoce dès la première visite prénatale chez les femmes à risque. Ces critères sont détaillés dans le tableau III.

Tableau III
Critères diagnostiques du diabète chez les femmes non connues comme ayant une anomalie de la tolérance au glucose avant la grossesse selon l'Association américaine du diabète (ADA)[1]

Test	Valeur
HbA1c	≥ 6,5 %
Glycémie à jeun	≥ 7,0 mmol/L
Glycémie 2 heures après une hyperglycémie provoquée par voie orale	≥ 11,1 mmol/L
Glycémie aléatoire	≥ 11,1 mmol/L

Objectifs glycémiques en présence d'un diabète gestationnel

Les objectifs glycémiques en présence d'un diabète gestationnel sont présentés dans le tableau I. Les femmes atteintes de diabète gestationnel doivent surveiller leur glycémie à jeun et en postprandial pour ajuster leur plan alimentaire et/ou leur thérapeutique afin d'atteindre ces objectifs.

Tests de suivi recommandés pendant la grossesse

Tableau IV

Tests de suivis recommandés pendant la grossesse en présence de diabète prégestationnel (excluant le suivi usuel de grossesse)

Avant la grossesse[1]			
Conseils concernant le poids, la diète, l'autosurveillance des glycémies, la prise d'acide folique et les médicaments potentiellement tératogènes ou non recommandés durant la grossesse (par ex., inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, hypolipémiants, antidiabétiques oraux).			
Viser une hémoglobine glyquée ≤ 7 % (idéalement ≤ 6 %).			
Évaluation des complications du diabète : • Fonction rénale : microalbuminurie, créatinine sérique, hypertension artérielle ; • Rétinopathie : examen ophtalmologique ; • Une grossesse n'est pas recommandée chez les femmes qui présentent une atteinte rénale sévère ou une atteinte cardiaque, car elles sont très à risque de morbidité et même de mortalité.			
Première visite prénatale[1,2,7]			
Test	**Fréquence de suivi**		
Hémoglobine glyquée	Toutes les 4 à 12 semaines durant la grossesse.		
Autosurveillance des glycémies	Préprandiales et postprandiales, entre 4 et 7 fois par jour et pendant la nuit si une hypoglycémie est suspectée.		
TSH	Dépistage à la première visite prénatale.		
Évaluation des complications du diabète : • Examen ophtalmologique • Microalbuminurie • Protéinurie • Créatinine sérique	Réévaluer au besoin.		
Corps cétoniques (bandelettes urinaires)	En cas de nausées, de vomissements, d'infection ou d'hyperglycémie significative.		
Autres interventions : • Réévaluation des concepts sur la prise de poids optimale, la diète, l'autosurveillance des glycémies, la prise d'acide folique et les médicaments potentiellement tératogènes ou non recommandés durant la grossesse (ou enseignement si la patiente n'a pas eu de counselling avant la grossesse). • Suivi de la tension artérielle. • Puisque les femmes diabétiques sont plus sujettes à la prééclampsie, plusieurs experts recommandent la prise de faibles doses d'aspirine pour réduire les risques (voir chapitre 11 « Hypertension artérielle »).			
Tests d'évaluation fœtale			
	Fortement recommandé	**Suggéré**	**Commentaires**
Échographie du premier trimestre à des fins de datation[30].		X	Peut être utile pour suivre la croissance fœtale plus tard au cours de la grossesse.
Échographie de morphologie entre 16 et 20 semaines.	X		

Échographie cardiaque fœtale entre la 18e et la 22e semaine[31].	X		
Échographie de croissance fœtale au troisième trimestre.	X		Répéter si nécessaire.
Échographie cardiaque fœtale entre 32 et 36 semaines si le diabète est mal maîtrisé.	X		
Décompte quotidien des mouvements fœtaux (commencer entre la 26e et la 32e semaine de gestation)[32].	X		Les femmes qui ne perçoivent pas 6 mouvements dans un intervalle de 2 heures doivent se soumettre à d'autres tests (par ex., test de réactivité fœtale, profil biophysique).
Examen de réactivité fœtale ou profil biophysique aux fins de l'évaluation du bien-être fœtal[32].	X		Commencer entre 32 et 36 semaines ou plus tôt si le diabète est mal maîtrisé. Procéder à un examen de réactivité fœtale ou à un profil biophysique selon les préférences ou les habitudes du milieu. La fréquence doit être individualisée selon le niveau de risque.
Doppler des artères utérines et du cordon après 20 semaines.		X	En présence d'un diabète s'accompagnant de complications (atteinte des organes cibles). Répéter au besoin.
Évaluation post-partum			
Test	**Moment**		**Commentaires**
Réévaluation des complications du diabète.	6 semaines post-partum.		
TSH[1]	6 semaines post-partum.		Chez les patientes atteintes de diabète de type 1 qui sont plus à risque de thyroïdite post-partum.
Autres interventions : • Encourager l'allaitement. • Ajuster la médication (insuline ou antidiabétiques oraux).			
Évaluation du nouveau-né			
Glycémie (dépistage de l'hypoglycémie)	Chez le nouveau-né asymptomatique, à partir de 2 heures de vie, puis toutes les 3 à 6 heures (avant les boires) selon les pratiques d'allaitement. En l'absence d'autres facteurs de risque, le dépistage peut être cessé après 12 heures si la glycémie est ≥ 2,6 mmol/L[33].		
Calcémie	À considérer chez certains bébés nés de mères atteintes de diabète de type 1 ou selon la clinique.		

Tableau V
Tests de suivis recommandés pendant la grossesse en présence de diabète gestationnel (excluant le suivi usuel de grossesse)

***Évaluation initiale après le diagnostic*[1,2,7]			
Test	**Fréquence de suivi**		**Commentaires**
Autosurveillance des glycémies.	Préprandiales et postprandiales, 3 à 7 fois par jour au début, moins souvent si le diabète est bien maîtrisé par la diète.		
Tests d'évaluation fœtale			
	Fortement recommandé	**Suggéré**	**Commentaires**
Échographie de croissance fœtale au troisième trimestre.		X	
Décompte quotidien des mouvements fœtaux (commencer entre la 26e et la 32e semaine de gestation)[32].	X		Recommandé seulement chez les femmes traitées avec l'insuline. Les femmes qui ne perçoivent pas 6 mouvements dans un intervalle de 2 heures doivent se soumettre à d'autres tests (par ex., test de réactivité fœtale, profil biophysique). Il est recommandé aux femmes ayant un diabète gestationnel maîtrisé par la diète seule de porter attention aux mouvements fœtaux (sans décompte clair) et de consulter s'ils sont subjectivement diminués par rapport à la normale.
Examen de réactivité fœtale ou profil biophysique aux fins de l'évaluation du bien-être fœtal[32].	X		Recommandé seulement chez les femmes traitées avec l'insuline. Commencer entre 32 et 36 semaines ou plus tôt si le diabète est mal maîtrisé. Procéder à un examen de réactivité fœtale ou à un profil biophysique selon les préférences ou les habitudes du milieu. Chez les femmes dont le diabète gestationnel est maîtrisé par la diète seule, procéder à ces tests au besoin, si la femme note une diminution des mouvements fœtaux.
Évaluation post-partum			
Test	**Moment**		
Hyperglycémie provoquée par voie orale.	1 fois entre 6 et 8 semaines après l'accouchement.		
Autres interventions : • Encourager l'allaitement. • Conseil sur le poids, l'exercice physique, la diète et le risque ultérieur de diabète.			
Évaluation du nouveau-né			
Glycémie (dépistage de l'hypoglycémie).	Chez le nouveau-né asymptomatique, à partir de 2 heures de vie, puis toutes les 3 à 6 heures (avant les boires) selon les pratiques d'allaitement. En l'absence d'autres facteurs de risque, le dépistage peut être cessé au bout de 12 heures si la glycémie est ≥ 2,6 mmol/L[33].		

Traitements recommandés pendant la grossesse

Mesures non pharmacologiques

Régime diététique

Les femmes enceintes diabétiques doivent être évaluées et suivies par un professionnel de la nutrition. L'accent doit être mis sur le choix d'aliments riches en nutriments et la réduction des aliments riches en sucres concentrés. Les patientes sont encouragées à prendre plusieurs petits repas et goûters par jour, dont une collation au coucher, afin de bien répartir la consommation de glucides[2,6,7,34].

Un régime hypocalorique n'est pas recommandé, car il peut entraîner une perte de poids, une cétose significative et une carence en éléments nutritifs essentiels tels que les protéines et le calcium. La masse corporelle avant la grossesse est un puissant indicateur du poids du bébé à la naissance[2]. Les femmes doivent être encouragées à avoir un gain pondéral adéquat pendant la grossesse (voir le chapitre 6 « Nutrition, suppléments vitaminés, hygiène de vie et contraception » pour la prise de poids recommandée selon l'indice de masse corporelle de la patiente)[35].

La diète et les modifications des habitudes de vie peuvent être suffisantes pour obtenir un bon contrôle glycémique chez les femmes atteintes de diabète gestationnel[36].

Exercice physique

L'activité physique doit être encouragée, à moins qu'il y ait des contre-indications liées à la grossesse ou qu'elle nuise au contrôle de la glycémie[2,7,36].

Traitements pharmacologiques

Acide folique

La prise d'un supplément d'acide folique de 5 mg par jour en association avec une multivitamine (commencer 3 mois avant la conception et poursuivre jusqu'à la 12e à 14e semaines de grossesse [soit 10 à 12 semaines après la conception]) est recommandée chez la femme atteinte d'un diabète prégestationnel. Elle peut réduire le risque d'anomalie du tube neural et d'autres anomalies, notamment cardiaques, qui sont plus fréquentes chez les enfants de femmes diabétiques[2,37]. Il est conseillé ensuite à ces femmes de prendre 0,4 à 1 mg d'acide folique en association avec une multivitamine jusqu'à 4 à 6 semaines post-partum (ou tant que l'allaitement se poursuit). Les doses d'acide folique recommandées chez les femmes ayant des antécédents de diabète gestationnel sont les mêmes que chez les autres femmes enceintes (voir le chapitre 6 « Nutrition, suppléments vitaminés, hygiène de vie et contraception »)[2].

INSULINES

Les femmes diabétiques de type 2 qui prévoient une grossesse devraient cesser de prendre des antidiabétiques oraux et commencer une insulinothérapie. Chez les femmes souffrant de diabète de type 1 ou 2, l'insulinothérapie intensive avant la conception doit permettre d'atteindre les objectifs glycémiques pour réduire les risques maternels et fœtaux pendant la grossesse.

Une thérapie pharmacologique est commencée chez les femmes atteintes de diabète gestationnel lorsque les objectifs glycémiques ne sont pas atteints après deux semaines d'une diète rigoureuse[2]. En pratique, elle peut être commencée plus tôt si nécessaire.

Schémas posologiques

Il a été démontré que l'insuline permet d'obtenir les objectifs glycémiques souhaités pendant la grossesse et de réduire la morbidité fœtale et maternelle[2]. Le schéma thérapeutique doit être individualisé en fonction des glycémies à jeun et postprandiales et du mode de vie[2]. Il est semblable pour tous les types de diabète pendant la grossesse et doit reproduire au mieux la sécrétion physiologique d'insuline[6,7,14,38]. Toutes les insulines utilisées aujourd'hui sont d'origine biosynthétique.

L'insulinothérapie est basée sur des injections administrées plusieurs fois par jour ou sur une perfusion continue sous-cutanée. Elle doit être individualisée et adaptée régulièrement en fonction des besoins changeants de la femme au cours de la grossesse.

Le schéma d'administration consiste généralement en l'administration d'une insuline ultrarapide (lispro ou aspart) avant les repas et d'une insuline basale à durée d'action intermédiaire (NPH) une à deux fois par jour. Les insulines régulières ont, en pratique, été complètement remplacées par les insulines ultrarapides[6,14,29]. Des études semblent indiquer que les insulines à très longue action, telles que la glargine ou la détémir administrées une à deux fois par jour, pourraient aussi être utilisées de façon sécuritaire durant la grossesse, mais celles-ci sont généralement réservées au diabète prégestationnel[14,39].

Pour un diabète gestationnel, l'insulinothérapie est adaptée en fonction du profil glycémique. Si seule la glycémie à jeun est élevée, une insuline à durée d'action intermédiaire (NPH) peut être administrée avant le coucher. Si les glycémies postprandiales sont perturbées, une insuline ultrarapide peut être administrée avant chaque repas.

L'administration d'insuline en perfusion sous-cutanée continue par pompe peut aussi être envisagée pendant la grossesse[40]. Notons que les études disponibles à l'heure actuelle ne démontrent pas la supériorité de la pompe sur les injections multiples pour le traitement du diabète pendant la grossesse. Par ailleurs, son coût est aussi une limite à son utilisation[41].

Entre le début et la fin de la grossesse, les besoins en insuline augmentent progressivement d'environ 50 %[42-44]. Les doses d'insuline sont calculées en fonction du poids maternel habituel et de l'âge gestationnel et sont ensuite ajustées en fonction du mode de vie. Les besoins en insuline ont été estimés à 0,7 à 0,8 unité/kg/jour au premier trimestre, à 0,8 à 1 unité/kg/jour au deuxième trimestre, à 0,9 unité/kg/jour au troisième trimestre et à 0,9 à 1 unité/kg/jour à partir de 36 semaines[6,14]. L'augmentation est très marquée entre la 28e et la 32e semaine de grossesse. Une diminution peut par ailleurs être constatée à la fin du premier trimestre et pendant les quatre dernières semaines de la grossesse[6,7]. Chez les femmes obèses, les doses initiales peuvent atteindre 1,5 à 2 unités/kg/jour, car elles doivent couvrir l'insulinorésistance liée à la fois à la grossesse et à l'obésité[7].

En général, lorsque l'insuline est administrée en trois ou quatre injections par jour, la dose basale sous forme d'insuline NPH représente environ 50 % de la dose totale. Le reste de la dose est administré sous forme d'insuline ultrarapide avant chaque repas[7]. Lorsque l'insuline est administrée par perfusion sous-cutanée continue à l'aide d'une pompe, les besoins varient en fonction du moment de la journée[7].

Les hypoglycémies sont fréquentes chez les femmes enceintes atteintes de diabète de type 1. La glycémie maternelle a tendance à chuter pendant la période de jeûne du fait de la consommation placentaire et fœtale[10]. Les femmes et leur entourage doivent être sensibilisés aux signes d'hypoglycémie et utiliser le glucagon en cas de besoin[10].

A*nalogues insuliniques*

Les insulines analogues lispro et aspart sont les insulines ultrarapides recommandées chez les diabétiques en raison de leur avantage pour réduire les glycémies postprandiales et de leur facilité d'utilisation. Leur profil d'innocuité pendant la grossesse est reconnu[40,45].

Les insulines analogues à très longue action (glargine et détémir) sont très utilisées en dehors de la grossesse à cause de leur durée d'action sans pic franc et parce qu'elles provoquent moins d'hypoglycémies[45]. Les données sont moins abondantes pour ces analogues, mais la littérature médicale récente est très positive sur leur innocuité pendant la grossesse[14,40,45-48]. L'ensemble des données sur l'innocuité des insulines pendant la grossesse sont présentées dans le tableau VI.

Antidiabétiques oraux

La plupart des antidiabétiques oraux traversent la barrière placentaire et favorisent l'hyperinsulinisme fœtal[2]. Ils sont contre-indiqués chez les diabétiques de type 1. Par ailleurs, les études disponibles n'ont pas montré un contrôle glycémique comparable à l'insuline chez les femmes enceintes atteintes de diabète de type 2[2,6,12]. Ils ne sont donc pas recommandés pendant la grossesse chez les femmes ayant un diabète prégestationnel. Les données sur l'innocuité de ces molécules pendant la grossesse sont présentées dans le tableau VI.

Licence enqc-10-USR-21169-CMD-21169 accordée le 26 octobre 2022
à Javiera Munoz - Lieu Ressource Parents

Deux antidiabétiques oraux ont cependant beaucoup été étudiés pendant la grossesse : la metformine, un agent qui sensibilise à l'insuline endogène, et le glyburide, un agent qui stimule la sécrétion de l'insuline par le pancréas.

La metformine a été plus largement étudiée pour le traitement de l'infertilité chez les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques. Les études initiales semblaient démontrer un effet positif sur la réduction des avortements spontanés et des complications obstétricales tels que le diabète gestationnel et l'accouchement prématuré. Plus récemment toutefois, une étude randomisée portant sur plus de 250 grossesses n'a pas démontré d'effet bénéfique sur ces complications obstétricales[49]. La metformine traverse bien la barrière placentaire, mais aucune augmentation de l'incidence de malformations n'a été rapportée malgré son utilisation intensive dans le traitement du syndrome des ovaires polykystiques[50].

La metformine a aussi été utilisée chez les patientes atteintes de diabète gestationnel[51]. Dans une revue sur le sujet, le taux d'échecs pour le contrôle des glycémies atteignait jusqu'à 46 % lorsque la metformine était utilisée seule[50].

La metformine peut être utile chez les diabétiques de type 2 pour réduire la résistance à l'insuline lorsque des doses élevées d'insuline sont nécessaires pour obtenir un bon contrôle glycémique et réduire la prise de poids[52].

Le glyburide est l'agent qui traverse le moins le placenta[53]. Son utilisation aux deuxième et troisième trimestres dans le traitement du diabète gestationnel pourrait permettre un contrôle de la glycémie et des issues de grossesse comparables à celles obtenues avec l'insuline[53]. Son utilisation s'est beaucoup développée dans les dernières années à cause de sa facilité d'administration et de son coût moindre[53,54]. Son taux d'échecs varie entre 5 et 20 % selon les études[54].

L'emploi des antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète gestationnel demeure extrêmement controversé.

Prise en charge pendant le travail

L'hyperglycémie maternelle est une cause majeure d'hypoglycémie néonatale. Le maintien de l'euglycémie pendant le peri-partum est essentiel. L'insuline doit permettre de maintenir les objectifs glycémiques. Elle peut être administrée par voie sous-cutanée, à l'aide d'une perfusion sous-cutanée continue (chez les femmes traitées avec des pompes à insuline pendant leur grossesse), ou par voie intraveineuse. L'insulinothérapie est adaptée en fonction des valeurs de glycémies. Le contrôle de la glycémie doit être effectué toutes les heures[7,45,55]. L'insulinorésistance et les besoins en insuline décroissent très rapidement à partir du moment où la femme est en travail actif, ce qui peut provoquer des hypoglycémies maternelles[7,45].

Période du post-partum

Les besoins en insuline diminuent de manière très importante en post-partum immédiat. À ce moment, il faut réduire les doses d'insuline de 25 à 40 % pour les diabétiques de types 1 et 2 et cesser les traitements pharmacologiques chez les femmes souffrant de diabète gestationnel[7,14,45]. Il est par ailleurs recommandé d'encourager l'allaitement[2].

Suivi du diabète gestationnel en post-partum

Une HGPO de deux heures doit être effectuée six à huit semaines post-partum chez toutes les femmes ayant souffert de diabète gestationnel. Ainsi, les femmes qui présentent encore une anomalie glucidique peuvent être prises en charge rapidement. L'allaitement, une alimentation saine et l'exercice physique doivent être encouragés. L'allaitement peut réduire le risque d'intolérance au glucose chez l'enfant et contribuer à un retour à la normale de la tolérance au glucose à distance de l'accouchement chez les femmes qui présentaient un diabète gestationnel[2,23]. Un suivi à long terme s'impose aussi chez les femmes dont la tolérance au glucose est revenue à la normale, car elles sont à risque de développer un diabète plus tard dans la vie[2].

Planification des futures grossesses

Les femmes qui ont souffert de diabète gestationnel ou d'intolérance au glucose devraient planifier leur prochaine grossesse. La tolérance au glucose doit être évaluée avant la conception pour diminuer le risque de malformation congénitale et optimiser les issues de grossesse[2].

Tableau VI
Données sur l'innocuité des traitements du diabète pendant la grossesse

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Agonistes et analogues du GLP-1		
Exénatide	• Augmentation du taux de malformations chez 2 espèces animales à des doses au moins 3 fois supérieures aux doses humaines[56]. • Très faible passage placentaire chez l'humain dans une étude réalisée à l'aide de placentas à terme[56]. • Aucune autre donnée humaine retracée dans la littérature médicale.	Non recommandé durant la grossesse.
Liraglutide	• Augmentation du taux de malformations diverses chez 2 espèces animales à des doses similaires ou supérieures à celles utilisées chez l'humain[56]. • Aucune donnée humaine retracée dans la littérature médicale.	Non recommandé durant la grossesse.

Biguanides		
METFORMINE	• Passage placentaire à terme entraînant des concentrations fœtales identiques ou supérieures à celle de la mère[56]. Cependant, la metformine ne modifie pas le transport placentaire du glucose[56]. • Plus de 1 100 expositions au moins durant le premier trimestre pour le traitement du diabète ou du syndrome des ovaires polykystiques : pas d'augmentation du taux de malformations majeures[49,56-62]. • Diminution du nombre d'AS au premier trimestre et de diabète gestationnel observée dans certaines études chez des femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques et traitées pour l'infertilité avec la metformine[38,59,61,62]. • Augmentation du taux de prééclampsies et de mortalité périnatale (pour les femmes traitées au troisième trimestre) chez 50 femmes traitées avec la metformine par rapport à des femmes traitées avec une sulfonylurée ou une insuline dans une étude. Dans cette étude, les femmes traitées avec la metformine étaient significativement plus obèses[59,63]. Ces résultats n'ont pas été retrouvés dans plusieurs autres études portant sur des femmes enceintes traitées avec la metformine (au moins 1 200 femmes traitées au deuxième ou au troisième trimestre pour un diabète gestationnel et au moins 500 femmes traitées durant toute la grossesse pour un syndrome des ovaires polykystiques)[49,51,58,64-70]. • Parmi les études menées chez des femmes traitées pour un diabète gestationnel : - 363 femmes traitées avec la metformine contre 378 avec l'insuline : aucune différence en termes de risque de prééclampsie et, globalement, de morbidité néonatale. Il est à noter que 46 % des femmes sous metformine ont nécessité l'ajout d'insuline[51]. - 75 femmes traitées avec la metformine contre 74 avec le glyburide : aucune différence en termes de risque de prééclampsie ni sur le poids de naissance. Le taux d'échecs de la maîtrise des glycémies était cependant plus élevé dans le groupe metformine[69]. - 50 femmes traitées avec la metformine contre 50 avec l'insuline : aucun décès périnatal, aucune différence en termes de complications obstétricales ou néonatales. Il est à noter que 32 % des femmes sous metformine ont nécessité l'ajout d'insuline[67]. • Développement moteur et social normal à 3 et 6 mois chez 111 enfants dont les mères étaient traitées avec la metformine pendant toute la grossesse[71].	La metformine n'est pas un traitement de première intention pendant la grossesse. L'insuline permet en effet un meilleur contrôle de la glycémie pendant cette période. En pratique, la metformine peut être utilisée en association avec l'insuline lorsque l'insuline seule ne permet pas un contrôle glycémique adéquat.

Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase		
Acarbose	• Absorption de moins de 2 % de la dose sous forme active et d'environ 35 % sous forme de métabolites[72]. • 12 femmes traitées, dont 6 au premier trimestre (moment de prise inconnu pour les autres) : 2 AS et aucune malformation chez les 10 bébés[56,73,74]. • 102 femmes traitées pour un diabète gestationnel : pas d'association avec un risque accru d'anomalie[75-77].	Non recommandé pendant la grossesse en raison du manque de données humaines. Une exposition en début de grossesse ne nécessite cependant pas de suivi particulier.
Miglitol	• Aucun effet tératogène observé chez 2 espèces animales. Cependant, augmentation du nombre de fœtus non viables chez le lapin à des doses 10 fois supérieures aux doses humaines[56]. • Aucune donnée humaine retracée dans la littérature médicale[56].	Non recommandé durant la grossesse.
Inhibiteurs de la DPP-4		
Linagliptine	• Aucun effet tératogène observé chez 2 espèces animales. Toxicité observée à des doses correspondant à 1 000 fois l'exposition humaine (mort *in utero*, anomalies viscérales et squelettiques)[78]. • Aucune donnée humaine retracée dans la littérature médicale.	Non recommandée durant la grossesse.
Saxagliptine	• Aucun effet tératogène observé chez 2 espèces animales. Toxicité observée à des doses correspondant à plus de 1 400 fois la dose humaine (délai d'ossification, retard de développement)[56]. • Aucune donnée humaine retracée dans la littérature médicale.	Non recommandée durant la grossesse.
Sitagliptine	• Aucun effet tératogène observé chez 2 espèces animales[56]. • Registre d'exposition et cas rapportés à la compagnie comprenant 25 femmes traitées : naissance de 16 enfants en santé, 6 AS, 1 mort fœtale, 1 IVG (fœtus avec encéphalocèle) et 1 bébé né avec des anomalies multiples (compatible avec embryopathie diabétique)[56].	Non recommandée durant la grossesse.
Insulines et analogues insuliniques		
Insuline humaine (régulière, intermédiaire [NPH])	• Pas de passage transplacentaire[72]. • L'insuline permet un contrôle glycémique adéquat chez les femmes diabétiques de type 1 ou 2 et chez les femmes qui présentent un diabète gestationnel non contrôlé par la diète seule. De nombreuses études ont montré que le contrôle glycémique pendant la période préconceptionnelle et la grossesse permettait de réduire de manière significative le taux de malformations et de complications maternelles et fœtales[79].	L'insuline est le traitement de première intention du diabète chez la femme enceinte.

ANALOGUES DE L'INSULINE HUMAINE À ACTION ULTRARAPIDE - Insuline aspart - Insuline glulisine - Insuline lispro	**Insuline aspart** • 1 étude portant sur 157 femmes traitées pendant toute leur grossesse : pas d'augmentation du risque de malformation, de mortalité et de complication maternelle et fœtale par rapport à l'insuline régulière. Les hypoglycémies sévères avec l'insuline aspart étaient significativement plus faibles qu'avec l'insuline régulière pour des valeurs d'HbA1c similaires[80]. • 1 autre étude portant sur 310 femmes traitées durant la grossesse : les issues concernant les complications néonatales ou les anomalies congénitales n'ont pas encore été publiées[47].	En pratique, et malgré des données limitées, l'insuline aspart peut être utilisée pendant la grossesse du fait de l'amélioration du profil glycémique qu'elle procure par rapport à une insuline régulière.
	Insuline glulisine • Aucune différence en termes d'effets fœtotoxiques ou embryotoxiques chez 2 espèces animales traitées avec l'insuline glulisine ou avec l'insuline humaine recombinante. Chez le lapin : les pertes fœtales et anomalies squelettiques obtenues à des doses maternelles toxiques étaient comparables dans le groupe traité avec l'insuline glulisine et celui traité avec l'insuline humaine recombinante[56]. • Augmentation du risque de tumeur des glandes mammaires par rapport à un groupe témoin à des doses correspondant à 1 à 20 fois la dose humaine recommandée dans une étude de carcinogenèse menée chez le rat ; taux de tumeurs similaires à ceux obtenus dans le groupe traité avec l'insuline humaine recombinante[56]. • Aucune donnée humaine retracée dans la littérature médicale.	L'insuline glulisine n'est pas recommandée en première intention pendant la grossesse en raison de l'absence de données humaines.
	Insuline lispro • Pas de passage placentaire mis en évidence aux doses thérapeutiques usuelles[56]. • Plus de 900 femmes traitées au premier trimestre : pas d'augmentation du risque de malformation par rapport à des femmes traitées avec l'insuline humaine régulière[81-90]. Chez 111 femmes présentant un diabète gestationnel traité avec l'insuline lispro : pas d'augmentation du risque d'anomalie par rapport à des femmes traitées avec l'insuline humaine régulière. • Amélioration ou contrôle glycémique identique et diminution ou nombre similaire d'hypoglycémies par rapport à une insuline régulière [81-86,88-91]. • Pas d'augmentation du risque de complication maternelle et néonatale chez les femmes traitées avec l'insuline lispro par rapport à celles traitées avec l'insuline régulière pour un diabète préexistant ou gestationnel[81,82,84,86,91,92].	L'insuline lispro peut être utilisée pendant la grossesse. Cet analogue présente des avantages importants au niveau du contrôle glycémique, un nombre plus faible d'hypoglycémies par rapport à une insuline régulière et à des issues de grossesse similaires. L'indice de satisfaction des patientes est plus élevé avec l'insuline lispro qu'avec une insuline régulière, ce qui contribue à une meilleure adhésion et observance des patientes[82].

Analogues de l'insuline humaine à action ultrarapide - Insuline aspart - Insuline glulisine - Insuline lispro (suite)	• 2 cas de malformations congénitales rapportés chez des enfants nés de femmes diabétiques de type 1 traitées au premier trimestre (anomalies cardiaques, pulmonaires et *situs invertus* abdominal ; hernie diaphragmatique [décès à 3 semaines de vie]). Dans les 2 cas, les femmes présentaient une hémoglobine glyquée bien contrôlée[93]. • Dans une cohorte de 14 patientes, 3 ont développé une rétinopathie proliférative bilatérale pendant leur grossesse. Ces 3 femmes présentaient des glycémies anormalement élevées[94]. L'auteur a conclu que la progression de la rétinopathie chez ces femmes pouvait être liée au pouvoir mitogène de l'insuline lispro. Cependant, cette complication n'a pas été retrouvée dans les autres études et reste une hypothèse[84-86,91,95,96].	
Analogues de l'insuline humaine à action lente - Insuline détémir - Insuline glargine	**Insuline détémir** • 1 série de cas rétrospective portant sur 10 femmes diabétiques de type 1 traitées avec l'insuline détémir durant toute leur grossesse, 1 cas rapporté d'une femme diabétique de type 1 traitée avec l'insuline détémir pendant toute sa grossesse et 1 autre série de cas rétrospective portant sur 18 femmes ayant un diabète de type 1 ou 2 traitées durant la grossesse, dont 10 étaient déjà traitées avec l'insuline détémir avant la grossesse : naissance de 28 enfants sans malformation congénitale et 1 malformation cardiaque complexe[46,97,98]. Dans le cas rapporté, le bébé, né à 35 semaines, a présenté une élévation de la bilirubine et des épisodes d'apnée. Son développement était normal à 16 semaines de vie. Les auteurs ont conclu à l'absence de lien entre les complications néonatales et l'utilisation d'insuline détémir[46]. • Contrôle glycémique similaire durant la grossesse chez un groupe de femmes traitées avec l'insuline détémir et un groupe de femmes traitées avec l'insuline NPH dans une étude (toutes les patientes étaient aussi traitées avec l'insuline aspart)[47]. Le groupe détémir incluait 152 femmes traitées jusqu'à la fin de la grossesse, dont 79 avaient commencé cette insuline entre 8 et 12 semaines de grossesse et les autres, avant la grossesse. Les données concernant les complications obstétricales et néonatales seront publiées ultérieurement (non disponible au moment de la révision de cet ouvrage). **Insuline glargine** • Pas de passage placentaire détecté aux doses thérapeutiques[39]. • Augmentation *in vitro* de la liaison aux récepteurs de l'IGF-1 et du potentiel mitogène par rapport à l'insuline humaine[99,100]. La stimulation beaucoup plus importante des récepteurs du facteur de croissance insulinoïde IGF-1 pourrait altérer la croissance fœtale (hypothèse)[2].	L'insuline détémir pourrait présenter des avantages au niveau du contrôle glycémique, notamment chez les patientes présentant des épisodes d'hypoglycémies nocturnes. Certains auteurs trouvent un avantage lié à sa plus faible liaison à l'IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*). L'insuline glargine présente des avantages au niveau du contrôle glycémique. Elle peut être envisagée pendant la grossesse, notamment chez les femmes qui présentent un diabète prégestationnel préalablement traité ainsi que chez celles dont le profil glycémique n'est pas optimal avec une insuline humaine à durée d'action intermédiaire.

ANALOGUES DE L'INSULINE HUMAINE À ACTION LENTE - Insuline détémir - Insuline glargine (suite)	• Au total, environ 1 000 femmes traitées pendant la grossesse, dont : - Plus de 380 femmes traitées au premier trimestre : pas d'augmentation du risque de malformation par rapport à des femmes traitées avec des insulines humaines[39,101-105]. - Plus de 200 femmes traitées au premier trimestre : pas d'augmentation du risque de malformation par rapport au risque de base dans la population générale[101,106,107]. • Aucune différence significative en termes de contrôle glycémique chez les mères et en termes de macrosomie, de poids de naissance élevé pour l'âge, d'hypoglycémie néonatale, de transfert aux soins intensifs, de dystocie des épaules, de naissance prématurée, de mortalité périnatale, d'hyperbilirubinémie et de détresse respiratoire chez les bébés par rapport à des femmes traitées avec l'insuline humaine[101,106,107]. • Dans de nombreuses études, on a noté une diminution des hypoglycémies nocturnes et un profil glycémique plus stable pendant la grossesse[48,108-116].	
Méglitinides		
NATÉGLINIDE	• Aucun effet tératogène observé chez le rat[56]. • Diminution du poids de la progéniture observée en fin de gestation chez le rat[56]. • Incidence accrue d'agénésie vésiculaire ou de vésicule biliaire de petite taille à des doses 40 fois supérieures aux doses humaines[56]. • 1 femme traitée pendant les 24 premières semaines de la grossesse : naissance d'un bébé en santé[56]. • 2 femmes traitées avec le natéglinide et la metformine jusqu'à la découverte de la grossesse : - Arrêt du natéglinide 1 mois après le début du traitement pour la première femme : naissance d'un bébé en santé ; - Arrêt du natéglinide 3 mois après les dernières menstruations pour la deuxième femme : naissance d'un bébé présentant une polykystose rénale[117].	Non recommandé pendant la grossesse en raison du manque de données humaines.
RÉPAGLINIDE	• Aucun effet tératogène observé chez 2 espèces animales[56]. • Déformations squelettiques chez le rat à la suite d'une exposition *in utero* après l'organogenèse et pendant l'allaitement. Selon les auteurs, il s'agit d'un effet néfaste sur la croissance et non pas d'un effet tératogène[56]. • 3 femmes traitées pendant les 6 ou 7 premières semaines de la gestation : naissance de 3 bébés en santé. L'un d'eux a fait une jaunisse nécessitant une journée de photothérapie[118,119]. • Étude de suivi des prescriptions de répaglinide : 5 femmes ayant eu des prescriptions durant leur grossesse (périodes inconnues) : naissance de 3 bébés en santé, 1 enfant mort *in utero* à 26 semaines et 1 issue de grossesse inconnue[120].	Non recommandé pendant la grossesse en raison du manque de données humaines.

<table>
<tr><td colspan="3">Sulfonylurées</td></tr>
<tr><td colspan="3">• Anomalies auriculaires et embryopathies diabétiques peu fréquentes retrouvées dans 2 études sur les sulfonylurées :
- 6 cas (4,1 %) dans une étude regroupant 147 enfants exposés au premier trimestre à un antidiabétique oral, en majorité le chlorpropamide, le glyburide ou le glipizide. Les auteurs n'ont cependant pas observé d'augmentation du taux de malformations congénitales par rapport à l'insuline humaine régulière[121] ;
- 6 cas d'exposition à la chlorpropamide, dont 3 associés à des malformations multiples dans une étude portant sur 21 femmes traitées avec des antidiabétiques oraux pendant le premier trimestre (périodes de 3 à 28 semaines). Le taux global de malformations dans cette étude était de 50 %. Cependant, le contrôle glycémique pendant la période périconceptionnelle était mauvais pour la majorité des femmes[122]. À la naissance, les enfants ont présenté : une hyperbilirubinémie (67 %), une polycythémie sévère et une hyperviscosité ayant nécessité des transfusions d'échanges partielles (27 %)[122].</td></tr>
<tr><td>Chlorpropamide</td><td>Les données qui suivent excluent les données générales sur les sulfonylurées présentées ci-dessus.
• Passage placentaire connu chez l'humain[56].
• Pas d'augmentation du taux de malformations majeures chez 72 femmes traitées avec le chlorpropamide au premier trimestre[56,123-125].
• Pas d'association avec un risque accru d'anomalie chez 69 femmes traitées après le premier trimestre[125,126].
• 4 cas rapportés de malformations fœtales pouvant être attribuées au chlorpropamide ; doses et périodes d'exposition inconnues[56].
• Cas rapportés d'hypoglycémies néonatales sévères et prolongées[56].</td><td rowspan="4">Les sulfonylurées ne sont pas recommandées pendant la grossesse, à l'exception du glyburide, pour lequel des études ont montré une efficacité comparable à l'insuline pour le contrôle glycémique chez les patientes atteintes de diabète gestationnel. Le glyburide n'est pas un traitement de première intention, mais il peut être utilisé pour optimiser le contrôle glycémique si nécessaire.</td></tr>
<tr><td>Gliclazide</td><td>• Aucun effet tératogène observé chez 2 espèces animales[123].
• 2 femmes traitées, la première pendant les 8 premières semaines de la grossesse et l'autre pendant les 16 premières semaines : naissance de 2 bébés en santé[74,127].</td></tr>
<tr><td>Glimépiride</td><td>• Données animales contradictoires :
- Aucun effet tératogène observé chez 2 espèces ;
- Des malformations à la suite d'une exposition après l'organogenèse et une augmentation des morts in utero ont été rapportées chez 2 espèces animales et seraient liées aux hypoglycémies maternelles provoquées par la prise de glimépiride[56].
• 1 femme traitée pendant les 8 premières semaines de la grossesse : naissance d'un bébé en santé[56].</td></tr>
<tr><td>Glyburide</td><td>• Très faible passage transplacentaire (3,9 %) de la molécule en comparaison avec les autres sulfonylurées et faible modification du transfert de glucose dans des études in vitro[56].
• Le glyburide était indétectable dans le sang de cordon de 201 femmes traitées entre la 11e et la 33e semaine de grossesse[53].
• Clairance du glyburide multipliée par 2, concentrations plasmatiques diminuées de 50 % chez des femmes enceintes par rapport à des femmes non enceintes traitées pour un diabète de type 2[50].</td></tr>
</table>

GLYBURIDE (suite)	• 46 femmes exposées pendant le premier trimestre (en excluant les données générales sur les sulfonylurées présentées ci-dessus) : pas d'augmentation du risque de malformation fœtale[56,124]. • Bon contrôle glycémique chez plus de 1 000 femmes traitées pour un diabète gestationnel avec le glyburide par rapport à l'insuline humaine régulière[53,128-130]. • Aucune différence significative en termes de taux de césariennes et, au niveau néonatal, en termes de poids de naissance, de malformations, d'hypoglycémies, de détresse respiratoire, de transferts aux soins intensifs et de mortalité périnatale dans 4 méta-analyses comparant l'utilisation du glyburide et celle de l'insuline humaine régulière[54,130-132]. Cependant : - Augmentation du nombre d'hypoglycémies et de détresses respiratoires néonatales dans une étude portant sur 101 femmes exposées[129] ; - Augmentation du taux de prééclampsies et de recours à la photothérapie chez les enfants dans une étude portant sur 236 femmes traitées entre la 12e et la 34e semaine[128] ; - Augmentation du risque de macrosomie observé chez 44 femmes traitées avec le glyburide avec des élévations marquées des tests d'hyperglycémie provoquée par voie orale et des glycémies à jeun avant traitement par rapport à des femmes traitées avec l'insuline[133] ; - Aucune différence significative en termes de contrôle glycémique et de complications néonatales dans une petite étude comparant le glyburide et la metformine chez des femmes traitées pour un diabète gestationel[134].	
TOLBUTAMIDE	• Augmentation du taux de malformations (incluant les anomalies ophtalmiques et du système nerveux central), retard de croissance et mort *in utero* dans les études animales[56,123]. • Passage placentaire marqué en fin de grossesse. Certains auteurs font état de concentrations sériques néonatales supérieures aux concentrations maternelles, tandis que d'autres rapportent un passage de 21,5 %[56]. • 7 cas de malformations fœtales rapportés chez des enfants exposés *in utero* ; aucun patron de malformations impliquant le traitement[135]. • Pas d'augmentation du taux de malformations fœtales par rapport au taux de base dans 11 études ; périodes d'exposition inconnue[56]. • 17 femmes traitées au premier trimestre avec des issues de grossesse favorables[135,136]. • Complications néonatales : thrombocytopénies et hypoglycémies néonatales décrites notamment chez le prématuré ; période d'exposition inconnue[56].	

Thiazolidinédiones		
Pioglitazone	• Embryotoxicité chez le rat et le lapin ; pas d'augmentation du risque d'anomalie structurelle[56]. • 1 étude portant sur 9 femmes traitées avec la pioglitazone pour un syndrome des ovaires polykystiques, dont 7 ont commencé une grossesse (traitement cessé au moment de la confirmation de la grossesse) : 3 AS, 3 bébés en santé et 1 femme n'ayant pas encore accouché à la fin de l'étude[137]. • 1 étude portant sur des femmes traitées pour un syndrome des ovaires polykystiques, dont 5 ont commencé une grossesse : 3 AS et 2 enfants nés en santé[138].	Non recommandées pendant la grossesse en raison du manque de données humaines.
Rosiglitazone	• Aucun effet tératogène observé chez le rat et le lapin. Dans ces mêmes études, pathologies placentaires observées chez le rat. Mort et retard de croissance *in utero* chez le rat et le lapin à la suite d'une administration en milieu et en fin de gestation[56]. • Degrés variés de passage placentaire rapportés dans 3 études[56]. • 1 série de 8 femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques et traitées avec la rosiglitazone pour induire l'ovulation (le traitement a été maintenu pendant les 10 à 13 premières semaines de la grossesse) : enfants en santé âgés de 6 mois à 2 ans et demi lors de l'étude[139]. • 2 cas rapportés de femmes traitées pendant le premier trimestre : naissance de 2 bébés en santé avec un développement normal lors d'un suivi à 4 et 18 mois respectivement[74,140]. • 8 cas rapportés de femmes traitées au premier trimestre : 1 AS et 8 enfants nés en santé[141,142]. • 1 cas rapporté d'une femme traitée entre 13 et 17 semaines de grossesse : naissance d'un bébé en santé[143].	
Autres agents		
Orlistat	• Aucun effet sur la fertilité ni effet tératogène observé chez 2 espèces animales[56], mais 2 études sur 4 chez le rat montrent une augmentation du taux de dilatation des ventricules cérébraux[56]. • 1 notification de cas d'une femme traitée durant les 8 premières semaines de grossesse : 1 bébé né à terme sans anomalie[56]. • 67 femmes traitées durant le premier trimestre selon un registre de prescription : pas d'augmentation du risque d'anomalie[144]. • Très faible biodisponibilité orale. Toutefois, il existe des craintes liées à la diminution de l'absorption des vitamines liposolubles. Une perte de poids n'est pas recommandée durant la grossesse et pourrait, selon certaines hypothèses, être liée à des anomalies chez le fœtus, notamment au niveau du tube neural[56].	Non recommandé pendant la grossesse.

AS : avortement spontané ; IVG : interruption volontaire de grossesse

Traitements recommandés pendant l'allaitement

Après l'accouchement, les besoins en insuline diminuent rapidement chez les femmes diabétiques de types 1 et 2. Il existe très peu d'études sur l'utilisation des antidiabétiques pendant l'allaitement. L'insuline est le traitement de première intention pendant cette période pour les femmes diabétiques de types 1 et 2, bien que la metformine soit de plus en plus utilisée chez les diabétiques de type 2. L'allaitement doit être encouragé, car il peut être bénéfique pour la mère et l'enfant. Il peut en effet permettre de réduire le risque d'apparition d'un diabète de type 2 et favoriser le contrôle glycémique maternel[145]. Les antidiabétiques oraux ne sont pas recommandés en première intention pendant l'allaitement[43]. Certains antidiabétiques oraux (principalement la metformine) peuvent être prescrits dans la pratique, mais leur utilisation doit être évaluée au cas par cas.

Tableau VII
Données sur l'innocuité des traitements du diabète pendant l'allaitement

Médicament	Données pharmacocinétiques	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Agonistes et analogues du GLP-1			
EXÉNATIDE	• PM : 4 186 daltons[146] ; • T½ : 2,4 heures[146] ; • Absorption orale : négligeable[146].	• Aucune donnée humaine retracée dans la littérature médicale.	L'exénatide n'est pas recommandé pendant l'allaitement. Malgré le manque de données disponibles, son passage dans le lait semble peu probable vu son poids moléculaire élevé. L'exposition pour le nourrisson est probablement faible du fait de son absorption orale négligeable.
LIRAGLUTIDE	• PM : 3 751 daltons[56] ; • LPP : > 98 %[56] ; • T½ : 13 heures[56] ; • Absorption orale : négligeable[56].	• Aucune donnée humaine retracée dans la littérature médicale.	Le liraglutide n'est pas recommandé pendant l'allaitement. Malgré le manque de données disponibles, son passage dans le lait semble peu probable vu son poids moléculaire élevé. L'exposition pour le nourrisson est probablement faible du fait de son absorption orale négligeable.
Biguanides			
METFORMINE	• PM : 166 daltons[56] ; • LPP : minimale[146] ; • Absorption orale : 50 à 60 %[56,146] ; • T½ : 1,5 à 6 heures[72].	• Le nourrisson est exposé au maximum à 0,65 % de la DMAP (n=24 femmes traitées avec des doses de 500 mg à 2 g par jour[56,146-148]). Niveaux sériques mesurés chez 6 des enfants allaités :	Bien que les antidiabétiques oraux ne soient pas recommandés pendant l'allaitement, si leur utilisation est nécessaire à un meilleur contrôle glycémique, la metformine sera l'agent de première intention.

Metformine (suite)		- Chez 4 enfants dont les mères prenaient en moyenne 1,5 g par jour : niveau sérique indétectable chez 2 enfants (< 10 µg/L) et 10 et 15 % des niveaux sériques maternels chez les 2 autres enfants[146,148] ; - Chez 2 enfants de 2 et 14 mois dont les mères prenaient 500 mg 2 fois par jour : niveaux sériques indétectables (< 5 µg/L). • Valeurs glycémiques normales chez 3 enfants allaités par des mères prenant de la metformine[148]. • Aucun effet indésirable observé chez 74 enfants allaités[148]. • La majorité des données concernant ces 74 enfants provenaient d'une étude prospective de suivi comparant 61 enfants allaités par des mères traitées avec des doses de metformine variant de 1,5 à 2,55 g par jour pendant la grossesse et l'allaitement à 50 enfants prenant du lait commercial : aucune différence à 3 et 6 mois en termes de développement moteur et social, de taille, de poids et d'état général[148].	
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase			
Acarbose	• PM : 645 daltons[146] ; • LPP : < 4 %[72] ; • Absorption orale : 2 % pour l'acarbose et jusqu'à 35 % pour les métabolites[72] ; • T½ : 2 heures[72].	• Aucune donnée humaine retracée dans la littérature médicale.	Non recommandé pendant l'allaitement. Malgré le manque de données disponibles, son passage dans le lait est probablement faible du fait de son absorption orale limitée.
Miglitol	• PM : 207 daltons[72] ; • LPP : < 4 %[72] ; • Absorption orale : 50 % à 100 %[72] ; • T½ : 2 heures[72].	• Selon les données du laboratoire, un enfant allaité serait exposé à 0,4 % de la DMAP (aucune donnée sur le nombre d'échantillons et les doses maternelles)[146].	Non recommandé pendant l'allaitement.

Inhibiteurs de la DPP-4			
LINAGLIPTINE	• PM : 472 daltons[72] ; • LPP : 70 à 99 %[72] ; • Absorption orale : 30 %[72] ; • T½ : 100 heures[72].	Aucune donnée retracée dans la littérature médicale.	Non recommandée pendant l'allaitement.
SAXAGLIPTINE	• PM : 333 daltons[72] ; • LPP : négligeable[72] ; • T½ : 2,5 heures (métabolite 3,1 heures)[72].	Aucune donnée humaine retracée dans la littérature médicale.	Non recommandée pendant l'allaitement.
SITAGLIPTINE	• PM : 523 daltons[72] ; • LPP : 38 %[72] ; • Absorption orale : 87 %[72] ; • T½ : 12,4 heures[72].	Aucune donnée humaine retracée dans la littérature médicale.	Non recommandée pendant l'allaitement.
Insulines et analogues insuliniques			
INSULINE HUMAINE (régulière, intermédiaire [NPH])	• PM : > 6 000 daltons[72] ; • Insuline détruite dans le tractus gastro-intestinal de l'enfant.	• L'insuline est un constituant normal du lait maternel. • Dans une étude comparant 3 groupes de femmes allaitantes non diabétiques, diabétiques de type 1 (insuline lispro ou glargine) et diabétiques de type 2 (diète et metformine) : aucune différence entre les concentrations d'insuline dans le lait maternel mesurées dans les 3 groupes[148]. • Dans le groupe de femmes traitées avec l'insuline, passage dans le lait de l'analogue insulinique par un système de transport actif[148].	L'insuline est le traitement de première intention pendant l'allaitement. La surveillance de la glycémie maternelle est essentielle pendant le traitement, car les femmes qui allaitent voient généralement leurs besoins en insuline diminuer. En raison des données pharmacocinétiques et de la destruction de l'insuline dans le tractus gastro-intestinal de l'enfant, l'utilisation des analogues insuliniques semble sécuritaire.
INSULINE ASPART	• PM : 5 826 daltons[72] ; • T½ : 81 minutes[72].		
INSULINE DÉTÉMIR	• PM : 5 916 daltons[72] ; • Absorption progressive sur 24 heures[72] ; • LPP : > 98 % ; • T½ : 4 à 6 heures[72].		
INSULINE GLARGINE	• PM : 6 063 daltons[72] ; • LPP : 5 %[146] ; • Durée d'action : 24 heures[72].		
INSULINE GLULISINE	• PM : 5 823 daltons[72] ; • LPP : faible[72] ; • T½ : 42 minutes[72].		
INSULINE LISPRO	• PM : 5 063 daltons[72] ; • T½ : dose dépendant (26 à 52 minutes)[72].		
Méglitinides			
NATÉGLINIDE	• PM : 317 daltons[72] ; • LPP : 97 à 99 %[72] ; • Absorption orale : 75 %[72] ; • T½ : 1,25 à 2,9 heures[72].	• Aucune donnée humaine retracée dans la littérature médicale.	Non recommandés pendant l'allaitement.

Répaglinide	• PM : 453 daltons[72] ; • LPP : 98 %[72] ; • Absorption orale : 56 %[72] ; • T½ : 1 heure[72].		
Sulfonylurées			
Chlorpropamide	• PM : 277 daltons[72] ; • LPP : 60 à 90 %[72] ; • T½ : 25 à 48 heures[72].	• Après une dose maternelle de 500 mg, le nourrisson allaité est exposé à environ 10,5 % de la DMAP (nombre inconnu de femmes)[146].	Non recommandé pendant l'allaitement.
Gliclazide	• Absorption orale : 80 %[72] ; • LPP : 85 à 99 %[72] ; • T½ : 8 à 12 heures[72].	• Aucune donnée retracée dans la littérature médicale.	Non recommandé pendant l'allaitement.
Glimépiride	• PM : 490 daltons[72] ; • LPP : > 99 %[72] ; • Absorption orale : 100 %[72] ; • T½ : 9 heures[72].	• Aucune donnée humaine retracée dans la littérature médicale.	Non recommandé pendant l'allaitement.
Glyburide	• PM : 494 daltons[72] ; • LPP : > 99 %[72] ; • Absorption orale : complète[146] ; • T½ : 5 à 10 heures[72].	• Chez 8 femmes ayant reçu une dose unique de 5 ou 10 mg, les niveaux mesurés dans le lait maternel étaient indétectables (< 5 µg/L) entre 2 et 8 heures après la dose. L'exposition du nourrisson allaité est estimée à moins de 1,5 % de la DMAP[149]. • Taux indétectable (< 80 µg/L) dans le lait maternel de 2 femmes traitées avec 5 mg par jour de glyburide. Le seuil de détection de l'étude était trop élevé pour conclure à l'absence de passage dans le lait maternel[149]. Les glycémies mesurées chez 2 de ces enfants étaient normales.	Le glyburide n'est pas considéré comme un agent de première intention pendant l'allaitement, en raison du risque potentiel (mais non documenté) d'hypoglycémie, en particulier chez un jeune nourrisson. Il s'agit cependant de la sulfonylurée pour laquelle on dispose du plus grand nombre de données. Le glyburide peut être envisagé si l'insuline ou la metformine ne permettent pas d'atteindre un bon contrôle glycémique.
Tolbutamide	• PM : 270 daltons[72] ; • LPP : 93 %[146] ; • Absorption orale : complète[146] ; • T½ : 4 à 9 heures[72].	• Concentration mesurée dans le lait de 2 femmes ayant pris une dose de 500 mg 2 fois par jour : - Le nourrisson allaité est exposé à environ 19 % de la DMAP[150].	Non recommandé pendant l'allaitement.

Thiazolidinédiones			
PIOGLITAZONE	• PM : 393 daltons[72] ; • LPP : > 99 %[72] ; • T½ : 16 à 24 heures pour la pioglitazone et ses métabolites[72].	• Aucune donnée humaine retracée dans la littérature médicale.	Non recommandées pendant l'allaitement.
ROSIGLITAZONE	• PM : 474 daltons[72] ; • Biodisponibilité orale : 99 %[72] ; • LPP : 99,8 %[72] ; • T½ : 3 à 4 heures[72].		
Autres agents			
ORLISTAT	• PM : 496 daltons[72] ; • Absorption orale : < 5 %[72] ; • LPP : 99 %[72] ; • T½ : 1 à 2 heures[72].	• Aucune donnée retracée dans la littérature médicale. • Inquiétudes évoquées par rapport à la diminution de l'absorption des vitamines liposolubles chez la mère[56,146].	Non recommandé pendant l'allaitement.

DMAP : dose maternelle ajustée au poids ; LPP : liaison aux protéines plasmatiques ; PM : poids moléculaire ; T½ : demi-vie d'élimination

Références

1. American Diabetes Association. « Diagnosis and classification of diabetes mellitus ». *Diabetes Care* 2011 ; 34 : S62-9.
2. Association canadienne du diabète. « Lignes directrices de pratique clinique 2008 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada ». *Can J Diabetes.* 2008 ; 32 S1-225.
3. Le diabète au Canada : Perspective de santé publique sur les faits et chiffres, 2011. Disponible sur : www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/publications/diabetes-diabete/facts-figures-faits-chiffres-2011/index-fra.php [consulté le 11 aout 2012]
4. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. « Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women 1999-2005 ». *Diabetes Care* 2008 ; 31 : 899-904.
5. Davenport MH, Campbell MK, Mottola MF. « Increased incidence of glucose disorders during pregnancy is not explained by pre-pregnancy obesity in London, Canada ». *BMC Pregnancy Childbirth* 2010 ; 10 : 85.
6. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, et al. « Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care ». *Diabetes Care* 2008 ; 31 : 1060-79.
7. Jovanovic L, Nakai Y. « Successful pregnancy in women with type 1 diabetes: from preconception through postpartum care ». *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006 ; 35 : 79-97, vi.
8. Ringholm L, Vestgaard M, Laugesen CS, Juul A, Damm P, Mathiesen ER. « Pregnancy-induced increase in circulating IGF-I is associated with progression of diabetic retinopathy in women with type 1 diabetes ». *Growth Horm IGF Res* 2011 ; 21 : 25-30.
9. Jensen DM, Damm P, Ovesen O, et al. « Microalbuminuria, preeclampsia, and preterm delivery in pregnant women with Type 1 diabetes. Results from a nationwide danish study ». *Diabetes Care* 2010 ; 33 : 90-4.
10. Hawthorne G. « Maternal complications in diabetic pregnancy ». *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010 ; 25 : 77-90.
11. Dunne F. « Type 2 diabetes and pregnancy ». *Semin Fetal Neonatal Med* 2005 ; 10 : 333-9.

12. Walkinshaw SA. « Pregnancy in women with pre-existing diabetes: management issues ». *Semin Fetal Neonatal Med* 2005 ; 10 : 307-15.
13. Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. « Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes ». *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 1920-5.
14. Castorino K, Jovanovic L. « Pregnancy and diabetes management: advances and controversies ». *Clin Chem* 2010 ; 57 : 221-30.
15. Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. « Maternal diabetes mellitus and infant malformations ». *Obstet Gynecol* 2002 ; 100 : 925-30.
16. Boulas MM. « Recognition of caudal regression syndrome ». *Adv Neonatal Care* 2009 ; 9 : 61-9 ; quiz 70-1.
17. Nold JL, Georgieff MK. « Infants of diabetic mothers ». *Pediatr Clin North Am* 2004 ; 51 : 619-37, viii.
18. Dudley DJ. « Diabetic-associated stillbirth: incidence, pathophysiology, and prevention ». *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007 ; 34 : 293-307, ix.
19. Conway DL. « Obstetric management in gestational diabetes ». *Diabetes Care* 2007 ; 30 Suppl 2 : S175-9.
20. Kitzmiller JL, Dang-Kilduff L, Taslimi MM. « Gestational diabetes after delivery. Short-term management and long-term risks ». *Diabetes Care* 2007 ; 30 Suppl 2 : S225-35.
21. Carpenter MW. « Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease ». *Diabetes Care* 2007 ; 30 Suppl 2 : S246-50.
22. Retkaren R., Shah B.R. « Mild glucose intolerance in pregnancy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study ». *CMAJ* 2009 ; 181(6-7) : 371-376.
23. Verier-Mine O. « Devenir maternel après un diabète gestationnel. Dépistage et prévention du diabète type 2. Revue de la littérature ». *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010 ; 39 : S299-321.
24. Kanaka-Guntenbein C. « Fetal origins of adult diabetes ». *Ann N Y Acad Sci* 2010 ; 1205 : 99-105.
25. Burguet A. « Conséquences à long terme d'une exposition fœtale au diabète gestationnel ». *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010 ; 39 : S322-37.
26. Dabelea D. « The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers ». *Diabetes Care* 2007 ; 30 Suppl 2 : S169-74.
27. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al. « Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial ». *BMJ* 2008 ; 337 : a1680.
28. Virally. M, M. Laloi-Michelin. « Méthodes du dépistage et du diagnostic du diabète gestationnel entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée ». *J Gynecol Obstet Biol Reprod* (Paris) 2010 ; 39 : S220-S38.
29. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. « Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes ». *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1991-2002.
30. Allen VM, Armson BA. « Tératogénicité associée aux diabètes gestationnel et préexistant ». *J Obstet Gynaecol Can* 2007 ; 29 : 935-45.
31. Wood D, Respondek-Liberska M, Puerto B, Weiner S. « Perinatal echocardiography: protocols for evaluating the fetal and neonatal heart ». *J Perinat Med* 2009 ; 37 : 5-11.
32. Liston R, Sawchuck D, Young D. « Fetal health surveillance: antepartum and intrapartum consensus guideline ». *J Obstet Gynaecol Can* 2007 ; 29 : S3-56.
33. *Des lignes directrices pour le dépistage des nouveau-nés vulnérables à l'hypoglycémie*, 2004. www.cps.ca/fr/documents/position/hypoglycemie-nouveau-nes [consulté le 24 juin 2012]
34. Jacqueminet S, Jannot-Lamotte M-F. « Prise en charge thérapeutique du diabète gestationnel ». *J Gynecol Obstet Biol Reprod* (Paris) 2010 ; 39 : S251-S63.
35. Rasmussen KM, Abrams B, Bodnar LM, Butte NF, Catalano PM, Maria Siega-Riz A. « Recommendations for weight gain during pregnancy in the context of the obesity epidemic ». *Obstet Gynecol* 2010 ; 116 : 1191-5.
36. Reader DM. « Medical nutrition therapy and lifestyle interventions ». *Diabetes Care* 2007 ; 30 Suppl 2 : S188-93.
37. Directive clinique commune SOGC-Motherisk. « Supplémentation préconceptionnelle en vitamines/acide folique 2007 : Utilisation d'acide folique, conjointement avec un supplément multivitaminique, pour la prévention des anomalies du tube neural et d'autres anomalies congénitales ». *JOGC* 2007;29:1014-26.
38. Langer O. « Management of gestational diabetes: pharmacologic treatment options and glycemic control ». *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006 ; 35 : 53-78, vi.

39. Pollex E, Moretti ME, Koren G, Feig DS. « Safety of insulin glargine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis ». *Ann Pharmacother* 2011 ; 45 : 9-16.
40. Chitayat L, Jovanovic L, Hod M. « New modalities in the treatment of pregnancies complicated by diabetes: drugs and devices ». *Semin Fetal Neonatal Med* 2009 ; 14 : 72-6.
41. Farrar D, Tuffnell DJ, West J. « Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes ». *Cochrane Database Syst Rev* 2007 : CD005542.
42. Jovanovic L. « Achieving euglycaemia in women with gestational diabetes mellitus: current options for screening, diagnosis and treatment ». *Drugs* 2004 ; 64 : 1401-17.
43. *Diabétologie*, 2000. www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/diabeto.pdf [consulté le 1 février 2011]
44. Gabbe SG, Graves CR. « Management of diabetes mellitus complicating pregnancy ». *Obstet Gynecol* 2003 ; 102 : 857-68.
45. de Valk HW, Visser GH. « Insulin during pregnancy, labour and delivery ». *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011 ; 25 : 65-76.
46. Lapolla A, Di Cianni G, Bruttomesso D, et al. « Use of insulin detemir in pregnancy: a report on 10 Type 1 diabetic women ». *Diabet Med* 2009 ; 26 : 1181-2.
47. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, et al. « Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes ». *Diabetes Care* 2012 ; epub.
48. Lepercq J, Lin J, Hall GC, et al. « Meta-analysis of maternal and neonatal outcomes associated with the use of insulin Glargine versus NPH insulin during pregnancy ». *Obstet Gynecol Int* 2012 ; epub.
49. Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R, et al. « Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study ». *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95 : E448-55.
50. Maymone AC, Baillargeon JP, Ménard J, Ardilouze JL. « Oral hypoglycemic agents for gestational diabetes mellitus? » *Expert Opin Drug Saf* 2011 ; 10 : 227-38.
51. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. « Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes ». *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2003-15.
52. Simmons D. « Metformin treatment for Type 2 diabetes in pregnancy? » *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 24 : 625-34.
53. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. « A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus ». *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1134-8.
54. Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R, Farrell T. « Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis ». *Am J Obstet Gynecol* 2010 ; 203 : 457 e1-9.
55. Pridjian G, Benjamin TD. « Update on gestational diabetes ». *Obstet Gynecol Clin N Am* 2010 ; 37 : 255-67.
56. Briggs GF, Yaffe S. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A reference guide to foetal and neonatal risk*. 9th ed. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins ; 2011.
57. Bolton S, Cleary B, Walsh J, Dempsey E, Turner MJ. « Continuation of metformin in the first trimester of women with polycystic ovarian syndrome is not associated with increased perinatal morbidity ». *Eur J Pediatr* 2009 ; 168 : 203-6.
58. De Leo V, Musacchio MC, Piomboni P, Di Sabatino A, Morgante G. « The administration of metformin during pregnancy reduces polycystic ovary syndrome related gestational complications ». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011 ; 157 : 63-6.
59. Gilbert C, Valois M, Koren G. « Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis ». *Fertil Steril* 2006 ; 86 : 658-63.
60. Nawaz FH, Khalid R, Naru T, Rizvi J. « Does continuous use of metformin throughout pregnancy improve pregnancy outcomes in women with polycystic ovarian syndrome? » *J Obstet Gynaecol Res* 2008 ; 34 : 832-7.
61. Sohrabvand F, Shariat M, Haghollahi F, Bagheri B. « Effect of metformin on miscarriage in pregnant patients with polycystic ovary syndrome ». *West Indian Med J* 2009 ; 58 : 433-6.
62. Thatcher SS, Jackson EM. « Pregnancy outcome in infertile patients with polycystic ovary syndrome who were treated with metformin ». *Fertil Steril* 2006 ; 85 : 1002-9.

63. Hellmuth E, Damm P, Molsted-Pedersen L. « Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies ». *Diabet Med* 2000 ; 17 : 507-11.
64. Hughes RC, Rowan JA. « Pregnancy in women with Type 2 diabetes: who takes metformin and what is the outcome? » *Diabet Med* 2006 ; 23 : 318-22.
65. Glueck CJ, Pranikoff J, Aregawi D, Wang P. « Prevention of gestational diabetes by metformin plus diet in patients with polycystic ovary syndrome ». *Fertil Steril* 2008 ; 89 : 625-34.
66. Goh JE, Sadler L, Rowan J. « Metformin for gestational diabetes in routine clinical practice ». *Diabet Med* 2011 ; 28 : 1082-7.
67. Ijas H, Vaarasmaki M, Morin-Papunen L, et al. « Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes: a prospective randomised study ». *BJOG* 2011 ; 118 : 880-5.
68. Khattab S, Mohsen IA, Aboul Foutouh I, et al. « Can metformin reduce the incidence of gestational diabetes mellitus in pregnant women with polycystic ovary syndrome? Prospective cohort study ». *Gynecol Endocrinol* 2011 ; 27 : 789-93.
69. Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, Curet LB. « Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial ». *Obstet Gynecol* 2010 ; 115 : 55-9.
70. Silva JC, Fachin DR, Coral ML, Bertini AM. « Perinatal impact of the use of metformin and glyburide for the treatment of gestational diabetes mellitus ». *J Perinat Med* 2012 ; 40 : 225-8.
71. Glueck CJ, Salehi M, Sieve L, Wang P. « Growth, motor, and social development in breast- and formula-fed infants of metformin-treated women with polycystic ovary syndrome ». *J Pediatr* 2006 ; 148 : 628-32.
72. Thomson Reuters. *DRUGDEX® System (version électronique)*. Greenwood Village, Colorado. www.thomsonhc.com [consulté le 1 juin 2012]
73. Zarate A, Ochoa R, Hernandez M, Basurto L. « [Effectiveness of acarbose in the control of glucose tolerance worsening in pregnancy] ». *Ginecol Obstet Mex* 2000 ; 68 : 42-5.
74. Yaris F, Yaris E, Kadioglu M, Ulku C, Kesim M, Kalyoncu NI. « Normal pregnancy outcome following inadvertent exposure to rosiglitazone, gliclazide, and atorvastatin in a diabetic and hypertensive woman ». *Reprod Toxicol* 2004 ; 18 : 619-21.
75. Bertini AM, Silva JC, Taborda W, et al. « Perinatal outcomes and the use of oral hypoglycemic agents ». *J Perinat Med* 2005 ; 33 : 519-23.
76. de Veciana M, Trail PA, Lau TK, Dulauney K. « A comparison of oral acarbose and insulin in woman with gestational diabetes mellitus » (résumé). *Obstet Gynecol* 2002 ; 99 (suppl) : 5S.
77. Platt.J, O'Brien.w. « Acarbose therapy for gestational diabetes: A retrospective cohort study ». *Am J Gynecol* 2003 ; 189 : S107.
78. Association des pharmaciens du Canada. *Trajenta (e-cps),* 2011. http://e-cps.ca [consulté le 26 novembre 2011]
79. Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. « Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis ». *QJM* 2001 ; 94 : 435-44.
80. Hod M, Damm P, Kaaja R, et al. « Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects ». *Am J Obstet Gynecol* 2008 ; 198 : 186 e1-7.
81. Bhattacharyya A, Brown S, Hughes S, Vice PA. « Insulin lispro and regular insulin in pregnancy ». *QJM* 2001 ; 94 : 255-60.
82. Buchbinder A, Miodovnik M, Khoury J, Sibai BM. « Is the use of insulin lispro safe in pregnancy? » *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002 ; 11 : 232-7.
83. Cypryk K, Sobczak M, Pertynska-Marczewska M, et al. « Pregnancy complications and perinatal outcome in diabetic women treated with Humalog (insulin lispro) or regular human insulin during pregnancy ». *Med Sci Monit* 2004 ; 10 : PI29-32.
84. Garg SK, Frias JP, Anil S, Gottlieb PA, MacKenzie T, Jackson WE. « Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes: glycemic control and maternal and fetal outcomes ». *Endocr Pract* 2003 ; 9 : 187-93.
85. Idama TO, Lindow SW, French M, Masson EA. « Preliminary experience with the use of insulin lispro in pregnant diabetic women ». *J Obstet Gynaecol* 2001 ; 21 : 350-1.
86. Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, et al. « Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes ». *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 1422-7.

87. Lapolla A, Dalfra MG, Fedele D. « Insulin therapy in pregnancy complicated by diabetes: are insulin analogs a new tool? » *Diabetes Metab Res Rev* 2005 ; 21 : 241-52.

88. Masson EA, Patmore JE, Brash PD, et al. « Pregnancy outcome in Type 1 diabetes mellitus treated with insulin lispro (Humalog) ». *Diabet Med* 2003 ; 20:46-50.

89. Persson B, Swahn ML, Hjertberg R, et al. « Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus ». *Diabetes Res Clin Pract* 2002 ; 58 : 115-21.

90. Wyatt JW, Frias JL, Hoyme HE, et al. « Congenital anomaly rate in offspring of mothers with diabetes treated with insulin lispro during pregnancy ». *Diabet Med* 2005 ; 22 : 803-7.

91. Loukovaara S, Immonen I, Teramo KA, Kaaja R. « Progression of retinopathy during pregnancy in type 1 diabetic women treated with insulin lispro ». *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 1193-8.

92. Durnwald CP, Landon MB. « A comparison of lispro and regular insulin for the management of type 1 and type 2 diabetes in pregnancy ». *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008 ; 21 : 309-13.

93. Diamond T, Kormas N. « Possible adverse fetal effect of insulin lispro ». *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1009 ; réponse de l'auteur 10.

94. Kitzmiller JL. « Insulin lispro and the development of proliferative diabetic retinopathy during pregnancy ». *Am J Obstet Gynecol* 2001 ; 185 : 774-5.

95. Buchbinder A, Miodovnik M, McElvy S, et al. « Is insulin lispro associated with the development or progression of diabetic retinopathy during pregnancy? » *Am J Obstet Gynecol* 2000 ; 183 : 1162-5.

96. Bhattacharyya A, Vice PA. « Insulin lispro, pregnancy, and retinopathy ». *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 2101-4.

97. Sciacca L, Marotta V, Insalaco F, et al. « Use of insulin detemir during pregnancy ». *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010 ; 20 : e15-6.

98. Shenoy VV, Cook SJ, Parry AF, McIntyre HD. « Audit of insulin detemir in pregnancy: a retrospective case series ». *Diabet Med* 2012 ; 29 : 958-9.

99. Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, et al. « Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use ». *Diabetes* 2000 ; 49 : 999-1005.

100. Bolli GB, Owens DR. « Insulin glargine ». *Lancet* 2000 ; 356 : 443-5.

101. Torlone E, Di Cianni G, Mannino D, Lapolla A. « Insulin analogs and pregnancy: an update ». *Acta Diabetol* 2009 ; 46 : 163-72.

102. Negrato CA, Rafacho A, Negrato G, et al. « Glargine vs. NPH insulin therapy in pregnancies complicated by diabetes: an observational cohort study ». *Diabetes Res Clin Pract* 2010 ; 89 : 46-51.

103. Fang YM, MacKeen D, Egan JF, Zelop CM. « Insulin glargine compared with Neutral Protamine Hagedorn insulin in the treatment of pregnant diabetics ». *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009 ; 22 : 249-53.

104. Egerman RS, Ramsey RD, Kao LW, et al. « Perinatal outcomes in pregnancies managed with antenatal insulin glargine ». *Am J Perinatol* 2009 ; 26 : 591-5.

105. Di Cianni G, Torlone E, Lencioni C, et al. « Perinatal outcomes associated with the use of glargine during pregnancy ». *Diabet Med* 2008 ; 25 : 993-6.

106. Tahrani AA, Varughese GI, Wilkins JD, Taylor SE, Hanna FW. « Glargine in pregnant patients with Type 1 diabetes ». *Diabet Med* 2008 ; 25 : 111-2.

107. Gallen IW, Jaap A, Roland JM, Chirayath HH. « Survey of glargine use in 115 pregnant women with Type 1 diabetes ». *Diabet Med* 2008 ; 25 : 165-9.

108. Caronna S CF, Dall'Aglio E, Arsenio L. « Pregnancy and the long-acting insulin analogue: a case study ». *Acta Biomed* 2006 ; Apr ; 77 : 24-6.

109. Cechurova D LS, Jankovec Z, Haladova I, Zourek M, Krcma M, et al. « The insulin analog glargine during an unplanned pregnancy ». *Wien Klin Wochenschr* 2006 Oct ; 118 : 619-20.

110. Devlin JT HL, Wilkis JL. « Use of insulin glargine during pregnancy in a type 1 diabetic woman ». *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 1095-6.

111. Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, Chatzianagnostou K, Cuccuru I GA, et al. « Use of insulin glargine during the first weeks of pregnancy in five type 1 diabetic women ». *Diabetes Care* 2005 ; 28(4) : 982-3.

112. Dolci M, Mori M, Baccetti F. « Use of glargine insulin before and during pregnancy in a woman with type 1 diabetes and Addison's Disease ». *Diabetes Care* 2005 ; Aug ; 28 : 2084-5.

113. Graves DE, White JC, Kirk JK. « The use of insulin glargine with gestational diabetes mellitus ». *Diabetes Care* 2006 ; Feb ; 29 : 471-2.

114. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. « Use of insulin glargine during embryogenesis in a pregnant woman with Type 1 diabetes ». *Diabet Med* 2003 ; Sep ; 20 : 779-80.

115. Torlone E, Gennarini A, Ricci NB, Bolli GB. « Successful use of insulin glargine during entire pregnancy until delivery in six Type 1 diabetic women ». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007 ; 132 : 238-9.

116. Woolderink JM, van Loon AJ, Storms F, de Heide L, Hoogenberg K. « Use of insulin glargine during pregnancy in seven type 1 diabetic women ». *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 2594-5.

117. Twaites B, Wilton LV, Layton D, Shakir SA. « Safety of nateglinide as used in general practice in England: results of a prescription-event monitoring study ». *Acta Diabetol* 2007 ; 44 : 233-9.

118. Mollar-Puchades MA, Martin-Cortes A, Perez-Calvo A, Diaz-Garcia C. « Use of repaglinide on a pregnant woman during embryogenesis ». *Diabetes Obes Metab* 2007 ; 9 : 146-7.

119. Napoli A, Ciampa F, Colatrella A, Fallucca F. « Use of repaglinide during the first weeks of pregnancy in two type 2 diabetic women ». *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 2326-7.

120. Marshall V, Wilton L, Shakir S. « Safety profile of repaglinide as used in general practice in England: results of a prescription-event monitoring study ». *Acta Diabetol* 2006 ; 43 : 6-13.

121. Towner D, Kjos SL, Leung B, et al. « Congenital malformations in pregnancies complicated by NIDDM ». *Diabetes Care* 1995 ; 18 : 1446-51.

122. Piacquadio K, Hollingsworth DR, Murphy H. « Effects of in-utero exposure to oral hypoglycaemic drugs ». *Lancet* 1991 ; 338 : 866-9.

123. *REPRORISK® System*, Shepard's. In : Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado ; 2011.

124. Coetzee EJ, Jackson WP. « Oral hypoglycaemics in the first trimester and fetal outcome ». *S Afr Med J* 1984 ; 65 : 635-7.

125. Sutherland HW, Stowers JM, Cormack JD, Bewsher PD. « Evaluation of chlorpropamide in chemical diabetes diagnosed during pregnancy ». *Br Med J* 1973 ; 3 : 9-13.

126. Sutherland HW, Bewsher PD, Cormack JD, et al. « Effect of moderate dosage of chlorpropamide in pregnancy on fetal outcome ». *Arch Dis Child* 1974 ; 49 : 283-91.

127. Kolagasi O, Sari F, Akar M, Sari R. « Normal pregnancy and healthy child after continued exposure to gliclazide and ramipril during pregnancy ». *Ann Pharmacother* 2009 ; 43 : 147-9.

128. Jacobson GF, Ramos GA, Ching JY, Kirby RS, Ferrara A, Field DR. « Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization ». *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 193 : 118-24.

129. Rochon M, Rand L, Roth L, Gaddipati S. « Glyburide for the management of gestational diabetes: risk factors predictive of failure and associated pregnancy outcomes ». *Am J Obstet Gynecol* 2006 ; 195 : 1090-4.

130. Rosenn BM. « The glyburide report card ». *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010 ; 23 : 219-23.

131. Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, Neale D, Wilson L, Bass E. « Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review ». *Obstet Gynecol* 2009 ; 113 : 193-205.

132. Moretti ME, Rezvani M, Koren G. « Safety of glyburide for gestational diabetes: a meta-analysis of pregnancy outcomes ». *Ann Pharmacother* 2008 ; 42 : 483-90.

133. Ramos GA, Jacobson GF, Kirby RS, Ching JY, Field DR. « Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetics with markedly elevated oral glucose challenge test and fasting hyperglycemia ». *J Perinatol* 2007 ; 27 : 262-7.

134. Silva JC, Pacheco C, Bizato J, de Souza BV, Ribeiro TE, Bertini AM. « Metformin compared with glyburide for the management of gestational diabetes ». *Int J Gynaecol Obstet* 2010 ; 111 : 37-40.

135. *REPRORISK® System.* Reprotox. In : Thomson Micromedex, Greenwood village, Colorado ; 2011.

136. *REPRORISK® System.* Teris. In : Thomson Micromedex, Greenwood village, Colorado ; 2011.

137. Ota H, Goto T, Yoshioka T, Ohyama N. « Successful pregnancies treated with pioglitazone in infertile patients with polycystic ovary syndrome ». *Fertil Steril* 2008 ; 90 : 709-13.

138. Ortega-Gonzalez C, Cardoza L, Coutino B, Hidalgo R, Arteaga-Troncoso G, Parra A. « Insulin sensitizing drugs increase the endogenous dopaminergic tone in obese insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome ». *J Endocrinol* 2005 ; 184 : 233-9.

139. Haddad GF, Jodicke C, Thomas MA, Williams DB, Aubuchon M. « Case series of rosiglitazone used during the first trimester of pregnancy ». *Reprod Toxicol* 2008 ; 26 : 183-4.

140. Choi JS, Han JY, Ahn HK, et al. « Exposure to rosiglitazone and fluoxetine in the first trimester of pregnancy ». *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 2176.

141. Demissie YN, Fiad TM, Klemm K, et al. « Spontaneous singleton and twin pregnancy in two patients with polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes following treatment with metformin combined with rosiglitazone ». *Ann Saudi Med* 2006 ; 26 : 296-9.

142. Liao L, Tian YJ, Zhao JJ, Xin Y, Xing HY, Dong JJ. « Metformin versus metformin plus rosiglitazone in women with polycystic ovary syndrome ». *Chin Med J* (Engl) 2011 ; 124 : 714-8.

143. Kalyoncu NI, Yaris F, Ulku C, et al. « A case of rosiglitazone exposure in the second trimester of pregnancy ». *Reprod Toxicol* 2005 ; 19 : 563-4.

144. Perrio MJ, Wilton LV, Shakir SA. « The safety profiles of orlistat and sibutramine: results of prescription-event monitoring studies in England ». *Obesity* (Silver Spring) 2007 ; 15 : 2712-22.

145. Taylor JS, Kacmar JE, Nothnagle M, Lawrence RA. « A systematic review of the literature associating breastfeeding with type 2 diabetes and gestational diabetes ». *J Am Coll Nutr* 2005 ; 24 : 320-6.

146. Hale TW. *Medications and Mothers'Milk.* 14th ed. Amarillo,Texas : Hale Publishing ; 2010.

147. Gardiner SJ, Kirkpatrick CM, Begg EJ, Zhang M, Moore MP, Saville DJ. « Transfer of metformin into human milk ». *Clin Pharmacol Ther* 2003 ; 73 : 71-7.

148. Anderson PO, Sauberan J. *LactMed (Drugs and Lactation Database).* http://toxnet.nlm.nih.gov/lactmed [consulté le 17 mars 2011]

149. Feig DS, Briggs GG, Kraemer JM, et al. « Transfer of glyburide and glipizide into breast milk ». *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 1851-5.

150. Moiel RH, Ryan JR. « Tolbutamide orinase in human breast milk ». *Clin Pediatr* (Phila) 1967 ; 6 : 480.

Chapitre 16

Dyslipidémies

Maxime Thibault et Évelyne Rey

Généralités

Les dyslipidémies regroupent des conditions primaires (génétiques) et des conditions associées à diverses maladies, incluant le diabète, le syndrome néphrotique et l'hypothyroïdie. Les dyslipidémies constituent une cause majeure de maladies coronarienne, cérébrovasculaire et artérielle périphérique.

Dyslipidémies familiales

Les dyslipidémies familiales regroupent des maladies génétiques dont l'incidence varie selon l'anomalie et la population concernée. L'hypercholestérolémie familiale et l'hyperchylomicronémie familiale sont les deux pathologies les plus susceptibles d'être rencontrées chez la femme enceinte.

L'hypercholestérolémie familiale

L'hypercholestérolémie familiale (HF) implique une mutation du gène récepteur des lipoprotéines de basse densité (LDL) et se manifeste par une augmentation des LDL, du cholestérol total et du cholestérol LDL. Si l'HF homozygote est rare ($1/10^6$ personnes), l'HF hétérozygote est beaucoup plus fréquente et touche une personne sur 500 dans les pays occidentaux. Au Canada, son incidence varie selon les pays d'origine des immigrants[1]. L'HF est deux fois plus fréquente dans la population canadienne-française. Elle touche une personne sur 81 dans certaines régions du Saguenay, mais seulement une personne sur 900 à Montréal, une ville multiethnique[2].

L'excès de cholestérol LDL se dépose dans les tendons, la peau (xanthomes et xanthélasmas), la cornée, ainsi que dans les artères sous forme d'athérome (source de maladie coronarienne ischémique). Les individus homozygotes sont affectés dès l'enfance et les hétérozygotes peuvent présenter une calcification des artères coronaires dès l'âge de 11 ans[2,3]. La sténose de la valve aortique est une autre complication de l'HF qui survient surtout chez les personnes homozygotes. L'HF représente un risque majeur de maladie cardiovasculaire précoce et peut donc affecter la femme enceinte.

L'hyperchylomicronémie familiale

L'hyperchylomicronémie familiale est une maladie beaucoup plus rare causée par une mutation du gène codant la lipoprotéine lipase sur le chromosome 8p22. Son incidence est de $1/10^6$ personnes mais peut atteindre une personne sur 6 000 dans certaines régions du Québec[1]. La pancréatite aigüe est la complication la plus morbide de cette hypertriglycéridémie, surtout pendant la grossesse. Le taux de triglycérides auquel elle survient varie d'une personne à une autre, probablement en fonction d'événements précipitants.

Importance du cholestérol pour le fœtus et le nouveau-né

Le cholestérol est essentiel pour le fœtus et le nouveau-né. Il s'agit en effet d'un constituant des membranes cellulaires et d'un précurseur de plusieurs hormones qui permet de régulariser la morphogénèse du système nerveux central[4]. Le cholestérol est apporté au fœtus par plusieurs mécanismes complexes de transport placentaire. Les triglycérides, quant à eux, ne traversent pas le placenta[5].

Impact de la grossesse sur les dyslipidémies

Le profil lipidique se modifie au cours de la grossesse suite à l'augmentation de synthèse hépatique sous l'action des œstrogènes : on assiste ainsi à une forte augmentation du cholestérol total, du cholestérol LDL (40 %), des lipoprotéines de très basse densité (VLDL), des lipoprotéines de haute densité (HDL), de l'apoprotéine B et des triglycérides (100 %)[6-8]. L'élévation du taux de cholestérol est notée dès la 12e semaine de grossesse. Chez la femme enceinte qui n'est pas atteinte de dyslipidémie, cette augmentation n'est pas considérée comme athérogénique. Si le taux de triglycérides diminue rapidement après l'accouchement, celui du cholestérol peut rester élevé pendant plusieurs semaines[9].

Il existe peu de données sur les effets à court ou long terme de l'augmentation du taux de cholestérol chez les femmes atteintes d'hypercholestérolémie. C'est pourquoi il est actuellement impossible d'évaluer l'impact de la grossesse et l'arrêt temporaire de la médication sur le risque futur de maladie cardiovasculaire maternelle. En revanche, une femme atteinte d'une maladie cardiaque sous-jacente (pathologie coronarienne, sténose aortique, dysfonction diastolique secondaire à un infarctus du myocarde) s'expose à des risques importants de morbidité, voire

de mortalité en raison des modifications hémodynamiques (augmentation du volume sanguin, du débit et du travail cardiaque) causées par la grossesse. Il existe des notifications de cas de maladies coronariennes devenues symptomatiques pendant la grossesse chez des femmes atteintes d'hypercholestérolémie familiale[10].

La grossesse augmente le risque de pancréatite chez la femme atteinte d'hyperchylomicronémie familiale. Le taux de triglycérides associé à une pancréatite pendant la grossesse varie d'une femme à une autre[11].

Impact des dyslipidémies sur la grossesse et l'enfant

Il n'existe qu'une seule étude portant sur l'évolution de la grossesse chez les femmes atteintes d'HF[6]. Les auteurs n'ont observé aucune différence statistiquement significative concernant les issues de grossesse entre 22 femmes porteuses d'HF et 149 contrôles. Néanmoins, les taux de prématurité (13,6 % contre 7,4 %), de restriction de croissance intra-utérine (13,6 % contre 8,1 %) et de prééclampsie (13,6 % contre 9,4 %) avaient tendance à être plus élevés chez les femmes atteintes d'HF. Ceci pourrait être expliqué par une augmentation du stress oxydatif au sein du placenta et une activation de la cascade inflammatoire et procoagulante[12,13].

Des études récentes suggèrent que des taux élevés de triglycérides ou de cholestérol avant la grossesse sont associés à une augmentation du risque de prééclampsie, d'une part, et d'accouchement prématuré, d'autre part[14-16].

Le niveau de cholestérol fœtal est corrélé avec celui de la mère jusqu'à 28 semaines de grossesse[17]. Le fœtus d'une mère qui souffre d'hypercholestérolémie est donc lui aussi exposé à une hypercholestérolémie[12]. L'hypercholestérolémie maternelle est associée à une augmentation de la taille et du nombre de lésions préathérosclérotiques chez le fœtus et l'enfant[17]. Les taux de cholestérol, de cholestérol HDL et d'apolipoprotéine B-100 des enfants sont plus élevés si l'hypercholestérolémie familiale est héritée de la mère plutôt que du père[18]. Chez les animaux, un traitement pharmacologique administré pendant la grossesse permet de diminuer le taux de cholestérol et les lésions préathérosclérotiques chez les enfants[19].

Il n'existe aucune étude pour les autres dyslipidémies familiales.

Traitement

Pour toutes les dyslipidémies familiales, la diète reste la mesure thérapeutique de première intention. Elle doit être adaptée à la pathologie sous-jacente et à la grossesse. La diète doit être limitée en lipides et en sucres raffinés. L'alcool et le tabac sont proscrits et l'exercice physique doit être encouragé. En cas de dyslipidémie secondaire, la condition médicale sous-jacente doit d'abord être traitée. En cas d'hyperchylomicronémie, l'utilisation d'huiles à courte chaîne permet d'augmenter l'apport calorique.

Plusieurs notifications de cas rapportent l'utilisation efficace de l'aphérèse en traitement thérapeutique ou prophylactique pendant la grossesse en cas d'hypercholestérolémie ou d'hypertriglycéridémie[20,21].

Les agents pharmacologiques utilisés pour le traitement des dyslipidémies ont fait l'objet de peu d'études durant la grossesse. L'arrêt des hypolipémiants trois mois avant la conception est idéal. En pratique, un délai permettant l'élimination complète du médicament (cinq à sept fois la demi-vie) est adéquat.

Les recommandations britanniques et américaines pour le traitement des dyslipidémies pendant la grossesse et l'allaitement sont résumées dans le tableau I.

Les données d'innocuité et les recommandations pour l'utilisation des hypolipémiants sont présentées dans le tableau II.

Tableau I

Lignes directrices britanniques et américaines sur la prise en charge des femmes présentant une hypercholestérolémie familiale pendant la grossesse et l'allaitement[22,23]

Avant la grossesse
• Expliquer les risques potentiels des hypolipémiants sur le fœtus. • Les contraceptifs oraux ne sont pas déconseillés.
Désir de grossesse
• Une évaluation cardiologique est obligatoire pour détecter des symptômes de maladie coronarienne ou de sténose aortique. • Une consultation avec un cardiologue est obligatoire en cas de maladie cardiaque. • La grossesse n'est pas contre-indiquée pour la plupart des femmes. • Les statines doivent être arrêtées 3 mois avant les essais de conception.
Pendant la grossesse et l'allaitement
• Tous les hypolipémiants doivent être immédiatement cessés. • S'il y a prise d'un hypolipémiant pendant la grossesse, un obstétricien doit être consulté le plus tôt possible pour évaluation fœtale. • Il est inutile de mesurer les niveaux de cholestérol, car ils varient avec la grossesse. • Un hypolipémiant de la classe des résines peut être employé pendant l'allaitement.

Tableau II
Données d'innocuité et recommandations pour l'utilisation des hypolipémiants durant la grossesse

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Statines **Atorvastatine** **Fluvastatine** **Lovastatine** **Pravastatine** **Rosuvastatine** **Simvastatine**	• Entre 850 et 950 cas d'exposition durant la grossesse recensés dans des notifications et séries de cas, dans 3 études épidémiologiques, ainsi que dans une thèse de doctorat regroupant des données non publiées[24-41]. Il y a une grande possibilité de recoupement entre les études publiées. Près de 750 cas d'exposition ont eu lieu au premier trimestre. L'ensemble de ces données n'a pas montré d'augmentation du taux de malformations congénitales par rapport au risque de base. Une étude épidémiologique avait 80 % de puissance pour exclure une augmentation du risque de malformation de 5 fois [37]. • Très peu de données sont disponibles pour la fluvastatine (17 cas) et la rosuvastatine (21 cas) par rapport aux autres statines. • Une série de cas tirée des banques de la FDA et publiée en 2004 a rapporté 2 cas d'holoprosencéphalie (anomalie de la division du cerveau en deux hémisphères)[26]. Les auteurs de cette étude ont affirmé que la présence de ces cas de malformations extrêmement rares signalait une possible augmentation du risque, affirmation qui a été critiquée par d'autres chercheurs[42]. Par la suite, un de ces cas a été rétracté (malformation cardiaque)[27]. Cette affirmation a tout de même soulevé la controverse en raison d'un possible lien entre le mécanisme d'action des statines et ce type de malformation. • 6 cas de malformations des membres ou de VACTERL (séquence de malformations vertébrales, du tube digestif, des membres, des reins et de la trachée) ont été signalés dans les notifications et séries de cas[25,26,28,31,34]. Les études épidémiologiques menées par la suite n'ont pas permis de confirmer cette association[32,37,39]. • Certains auteurs affirment que les statines « hydrophiles » (fluvastatine, pravastatine) poseraient moins de risques que les statines « lipophiles » (atorvastatine, lovastatine, simvastatine) en raison d'un plus faible passage placentaire[26]. Cette notion est théorique et n'a jamais fait l'objet d'une étude clinique.	De plus en plus de données rassurantes sont disponibles. En attendant des données plus définitives, ces agents devraient tout de même être évités durant la grossesse en raison de l'association controversée avec des malformations du SNC et le VACTERL. En cas d'exposition accidentelle après la période du tout ou rien et avant la fin du premier trimestre, le médecin qui réalise les échographies morphologiques doit être avisé de l'exposition et décider du suivi échographique approprié[37]. Il est important de rassurer la patiente en précisant que ce suivi est une mesure de prudence et que les données actuelles ne démontrent pas d'augmentation du risque de malformation congénitale.

Fibrates **BEZAFIBRATE** **CLOFIBRATE** **FÉNOFIBRATE** **GEMFIBROZIL**	• Environ 90 cas d'exposition durant la grossesse ont été publiés dans des notifications de cas, séries de cas et 2 études épidémiologiques, ainsi qu'une thèse de doctorat regroupant des données non publiées[32,35,43-52]. Une soixantaine de ces cas ont eu lieu au premier trimestre. Bien que limitées, ces données ne montrent pas d'augmentation du risque d'anomalie congénitale. • La plupart des notifications de cas rapportent l'utilisation de fibrates après le premier trimestre pour le traitement de l'hyperchylomicronémie sévère[43-45,49-51].	En raison de données très limitées, ces agents devraient généralement être évités pendant la grossesse. Selon les études publiées, leur utilisation serait acceptable après le premier trimestre s'il n'y a pas d'autre option possible chez les patientes atteintes d'hypertriglycéridémie sévère due à une maladie génétique et ne pouvant être contrôlée par d'autres mesures. En cas d'exposition accidentelle après la période du tout ou rien et avant la fin du premier trimestre, la patiente devrait être informée du fait que les données publiées jusqu'à ce jour n'ont pas montré d'augmentation du risque de malformation, mais que l'information disponible demeure limitée.
ÉZÉTIMIBE	• Aucune donnée humaine n'a été publiée. • Chez le rat et le lapin, des doses de 1 000 mg/kg/jour ont provoqué des effets sur le squelette, mais des doses de 500 mg/kg/jour n'ont pas montré d'effet[53].	Cet agent devrait être évité durant la grossesse en raison du manque de données disponibles.
NIACINE	• 88 cas d'exposition à la niacine à dose thérapeutique durant la grossesse, dont 26 au premier trimestre, ont été rapportés dans 2 études épidémiologiques[32,35]. Ces études n'ont pas montré d'augmentation du risque d'anomalie congénitale. • La niacine est souvent mal tolérée, et son profil d'effets indésirables (effets hépatiques et métaboliques, notamment l'intolérance au glucose)[54], en font une mauvaise option durant la grossesse.	Cet agent ne devrait pas être utilisé durant la grossesse en raison de son profil d'effets indésirables.
Résines **CHOLESTYRAMINE** **COLESTIPOL**	• Les résines ne sont pas absorbées, il n'y a donc pas d'inquiétude quant au potentiel effet tératogène. • Les résines peuvent théoriquement entraver l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E et K), y compris celles comprises dans les multivitamines de grossesse[53]. • La prise de résines doit être espacée de celle d'autres médicaments par voie orale, incluant les multivitamines de grossesse. • Une notification de cas d'un enfant décédé d'une hémorragie cérébrale peu après la naissance a été publiée ; sa mère présentait un RNI élevé et prenait de la cholestyramine pour le traitement d'une cholestase de grossesse[55]. La cause de ce RNI élevé aurait pu être la cholestase ou la cholestyramine (diminution de l'absorption de la vitamine K).	Les résines peuvent être utilisées tous les trimestres de la grossesse. Ces agents sont cependant moins efficaces que les autres et présentent des désavantages significatifs, notamment une prise fréquente, une forme pharmaceutique en poudre, des interactions médicamenteuses multiples et importantes et des effets gastro-intestinaux indésirables. Ils devraient donc être réservés aux femmes pour qui un traitement non pharmacologique est impossible ou insuffisant. Un suivi du RNI pourrait être considéré selon le contexte clinique.

Allaitement

Le taux de transfert du cholestérol et des triglycérides dans le lait maternel est mal connu et celui des médicaments hypolipémiants a été très peu étudié. Les données disponibles et les recommandations associées sont présentées dans le tableau III.

Tableau III
Données d'innocuité et recommandations pour l'utilisation des hypolipémiants durant l'allaitement

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Statines **Atorvastatine** **Fluvastatine** **Lovastatine** **Pravastatine** **Rosuvastatine** **Simvastatine**	• Une seule étude sous forme d'abrégé a été publiée. Chez 11 femmes recevant 20 mg par jour de pravastatine, on a calculé qu'un enfant exclusivement allaité recevrait au maximum 1,4 % de la dose maternelle ajustée au poids[56].	La pravastatine semble passer faiblement dans le lait maternel, mais aucune donnée n'est disponible pour les autres agents. Considérant l'importance du cholestérol pour le développement de l'enfant, notamment celui du système nerveux central, plusieurs auteurs recommandent d'éviter les statines durant l'allaitement[53,57].
Fibrates **Bezafibrate** **Clofibrate** **Fénofibrate** **Gemfibrozil**	• Aucune étude sur l'utilisation de ces agents pendant l'allaitement n'a été publiée. • Théoriquement, le fénofibrate passerait faiblement dans le lait maternel en raison de sa forte liaison aux protéines plasmatiques (> 99 %)[54].	Ces médicaments devraient être évités pendant l'allaitement en raison du manque de données disponibles.
Ézétimibe	• Aucune étude sur l'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement n'a été publiée. • Données pharmacocinétiques : - PM : 409,4 daltons[58]. - LPP : > 90 %[58]. - BO : 93 %[54].	Ce médicament devrait être évité pendant l'allaitement en raison du manque de données disponibles.
Niacine	• Aucune étude sur l'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement n'a été publiée. • Données pharmacocinétiques : - PM : 123,1 daltons. - LPP : indéterminée. - BO : 60-76 %[55].	Puisque la niacine est une vitamine hydrosoluble, il est peu probable qu'une exposition par le lait maternel entraîne des effets indésirables significatifs.
Résines **Cholestyramine** **Colestipol**	• Comme les résines ne sont pas absorbées, elles ne se retrouvent pas dans le lait maternel[53].	Les résines peuvent être utilisées durant l'allaitement. Toutefois, vu leurs désavantages considérables, leur utilisation est généralement réservée aux cas où les mesures non pharmacologiques sont impossibles ou insuffisantes (tableau I).

PM : poids moléculaire ; LPP : liaison aux protéines plasmatiques ; BO : biodisponibilité orale

Références

1. Scriver, CR. « Human genetics : lessons from Quebec populations ». *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2001 ; 2 : 69-101.
2. Moorjani S, Roy M, Gagne C, et al. « Homozygous familial hypercholesterolemia among French Canadians in Quebec Province ». *Arteriosclerosis* 1989 ; 9 : 211-6.
3. Gidding SS, Bookstein LC, Chomka EV. « Usefulness of electron beam tomography in adolescents and young adults with heterozygous familial hypercholesterolemia ». *Circulation* 1998 ; 98 : 2580-3.
4. Bertrand N, Dahmane N. « Sonic hedgehog signaling in forebrain development and its interactions with pathways that modify its effects ». *Trends Cell Biol* 2006 ; 16 : 597-605.
5. Herrera E. « Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn ». *Endocrine* 2002 ; 19 : 43-55.
6. Amundsen AL, Khoury J, Iversen PO, et al. « Marked changes in plasma lipids and lipoproteins during pregnancy in women with familial hypercholesterolemia ». *Atherosclerosis* 2006 ; 189 : 451-7.
7. Belo L, Caslake M, Santos-Silva A, et al. « LDL size, total antioxidant status and oxidised LDL in normal human pregnancy : a longitudinal study ». *Atherosclerosis* 2004 ; 177 : 391-9.
8. Chiang AN, Yang ML, Hung JH, Chou P, Shyn SK, Ng HT. « Alterations of serum lipid levels and their biological relevances during and after pregnancy ». *Life Sci* 1995 ; 56 : 2367-75.
9. Jimenez DM, Pocovi M, Ramon-Cajal J, Romero MA, Martinez H, Grande F. « Longitudinal study of plasma lipids and lipoprotein cholesterol in normal pregnancy and puerperium ». *Gynecol Obstet Invest* 1988 ; 25 : 158-64.
10. Hameed AB, Tummala PP, Goodwin TM, et al. « Unstable angina during pregnancy in two patients with premature coronary atherosclerosis and aortic stenosis in association with familial hypercholesterolemia ». *Am J Obstet Gynecol* 2000 ; 182 : 1152-5.
11. Gursoy A, Kulaksizoglu M, Sahin M, et al. « Severe hypertriglyceridemia-induced pancreatitis during pregnancy ». *J Natl Med Assoc* 2006 ; 98 : 655-7.
12. Amundsen AL, Khoury J, Sandset PM, et al. « Altered hemostatic balance and endothelial activation in pregnant women with familial hypercholesterolemia ». *Thromb Res* 2007 ; 120 : 21-7.
13. Liguori A, D'Armiento FP, Palagiano A, et al. « Effect of gestational hypercholesterolaemia on omental vasoreactivity, placental enzyme activity and transplacental passage of normal and oxidised fatty acids ». *BJOG* 2007 ; 114 : 1547-56.
14. Catov JM, Ness RB, Wellons MF, Jacobs DR, Roberts JM, Gunderson EP. « Prepregnancy lipids related to preterm birth risk : the coronary artery risk development in young adults study ». *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95 : 3711-8.
15. Magnussen EB, Vatten LJ, Lund-Nilsen TI, Salvesen KA, Davey Smith G, Romundstad PR. « Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia : population based cohort study ». *BMJ* 2007 ; 335 : 978.
16. Magnussen EB, Vatten LJ, Myklestad K, Salvesen KA, Romundstad PR. « Cardiovascular risk factors prior to conception and the length of pregnancy : population-based cohort study ». *Am J Obstet Gynecol* 2011 ; 204 : 526 e1-8.
17. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, et al. « Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions ». *J Clin Invest* 1997 ; 100 : 2680-90.
18. van der Graaf A, Vissers MN, Gaudet D, et al. « Dyslipidemia of mothers with familial hypercholesterolemia deteriorates lipids in adult offspring ». *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010 ; 30 : 2673-7.
19. Napoli C, Witztum JL, Calara F, de Nigris F, Palinski W. « Maternal hypercholesterolemia enhances atherogenesis in normocholesterolemic rabbits, which is inhibited by antioxidant or lipid-lowering intervention during pregnancy : an experimental model of atherogenic mechanisms in human fetuses ». *Circ Res* 2000 ; 87 : 946-52.
20. Anedda S, Mura S, Marcello C, Pintus P. « HELP LDL-apheresis in two cases of familial hypercholesterolemic pregnant women ». *Transfus Apher Sci* 2011 ; 44 : 21-4.
21. Bastien M, Rey E. « Hypertriglycéridémie et grossesse : prévention de pancréatite par plasmaphérèses ». *Can J Gen Intern Med* 2006 ; 1 : 16-7.

22. « Third report of the National cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report ». *Circulation* 2002 ; 106 : 3143-421.

23. Thorogood M, Seed M, De Mott K. « Management of fertility in women with familial hypercholesterolaemia : summary of NICE guidance ». *BJOG* 2009 ; 116 : 478-9.

24. Andrade SE, Raebel MA, Brown J, et al. « Outpatient use of cardiovascular drugs during pregnancy ». *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008 ; 17 : 240-7.

25. Edison RJ, Muenke M. « Mechanistic and epidemiologic considerations in the evaluation of adverse birth outcomes following gestational exposure to statins ». *Am J Med Genet A* 2004 ; 131 : 287-98.

26. Edison RJ, Muenke M. « Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure ». *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1579-82.

27. Edison RJ, Muenke M. « Gestational exposure to lovastatin followed by cardiac malformation misclassified as holoprosencephaly ». *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2759.

28. Ghidini A, Sicherer S, Willner J. « Congenital abnormatilities (VATER) in baby born to mother using lovastatin ». *Lancet* 1992 ; 339 : 1416-7.

29. Hayes A, Gilbert A, Lopez G, Miller W. « Mevacor - a new teratogen? » *Am J Hum Genet* 1995 ; 57(Suppl 4) : A92.

30. Lemoine T, Lacroix I, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J, Damase-Michel C. « Follow-up of pregnancies by Midi-Pyrenees Pharmacovigilantes Centre ». *Therapie* 2001 ; 56 : 287-93.

31. McElhatton P. « Preliminary data on exposure to statins during pregnancy ». *Reprod Toxicol* 2005 ; 20 : 471.

32. Ofori B, Rey E, Berard A. « Risk of congenital anomalies in pregnant users of statin drugs ». *Br J Clin Pharmacol* 2007 ; 64 : 496-509.

33. Petersen EE, Mitchell AA, Carey JC, Werler MM, Louik C, Rasmussen SA. « Maternal exposure to statins and risk for birth defects : a case-series approach ». *Am J Med Genet A* 2008 ; 146A : 2701-5.

34. Pollack PS, Shields KE, Burnett DM, Osborne MJ, Cunningham ML, Stepanavage ME. « Pregnancy outcomes after maternal exposure to simvastatin and lovastatin ». *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2005 ; 73 : 888-96.

35. Rosa F. « Anti-cholesterol agent pregnancy exposure outcomes ». *Reprod Toxicol* 1994 ; 8 : 445-6.

36. Seguin J, Samuels P. « Fluvastatin exposure during pregnancy ». *Obstet Gynecol* 1999 ; 93 : 847.

37. Taguchi N, Rubin ET, Hosokawa A, et al. « Prenatal exposure to HMG-CoA reductase inhibitors : effects on fetal and neonatal outcomes ». *Reprod Toxicol* 2008 ; 26 : 175-7.

38. Teelucksingh S, El-Youssef J, Sohan K, Ramsewak S. « Prolonged inadvertent pravastatin use in pregnancy ». *Reprod Toxicol* 2004 ; 18 : 299-300.

39. Wolfgang P, Schloemp S, Sterzik K, Frank S. « Pregnancy outcome after medication with HMG-CoA reductase inhibitors in the first trimester ». *Reprod Toxicol* 2004 ; 19 : 254.

40. Yaris F, Yaris E, Kadioglu M, Ulku C, Kesim M, Kalyoncu NI. « Normal pregnancy outcome following inadvertent exposure to rosiglitazone, gliclazide, and atorvastatin in a diabetic and hypertensive woman ». *Reprod Toxicol* 2004 ; 18 : 619-21.

41. Puthot M. *Le potentiel de tératogénicité des statines et fibrates : revue de la littérature et étude à partir d'un cas clinique déclaré au centre régional de pharmacovigilance de Grenoble.* Grenoble : Université Joseph Fourrier ; 2010.

42. Gibb H, Scialli AR. « Statin drugs and congenital anomalies ». *Am J Med Genet A* 2005 ; 135 : 230-1 ; author reply 2-4.

43. Abu Musa AA, Usta IM, Rechdan JB, Nassar AH. « Recurrent hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in pregnancy : a management dilemma ». *Pancreas* 2006 ; 32 : 227-8.

44. Al-Shali K, Wang J, Fellows F, Huff MW, Wolfe BM, Hegele RA. « Successful pregnancy outcome in a patient with severe chylomicronemia due to compound heterozygosity for mutant lipoprotein lipase ». *Clin Biochem* 2002 ; 35 : 125-30.

45. Bar-David J, Mazor M, Leiberman JR, Ielig I, Maislos M. « Gestational diabetes complicated by severe hypertriglyceridemia and acute pancreatitis ». *Arch Gynecol Obstet* 1996 ; 258 : 101-4.

46. Barozzino T, Kotzer E, Sgro M, Koren G, Chitayat D. « Situs inversus, encephalocele and jejunal atresia following exposure to gemfibrozil in pregnancy ». *Paediatr Child Health* 2002 ; 7 (Suppl A) : 54A.

47. Jaber PW, Wilson BB, Johns DW, Cooper PH, Ferguson JE. « Eruptive xanthomas during pregnancy ». *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27 : 300-2.

48. Morse AN, Whitaker MD. « Successful pregnancy in a woman with lipoatrophic diabetes mellitus. A case report ». *J Reprod Med* 2000 ; 45 : 850-2.

49. Perrone G, Critelli C. « Severe hypertriglyceridemia in pregnancy. A clinical case report ». *Minerva Ginecol* 1996 ; 48 : 573-6.

50. Saadi HF, Kurlander DJ, Erkins JM, Hoogwerf BJ. « Severe hypertriglyceridemia and acute pancreatitis during pregnancy : treatment with gemfibrozil ». *Endocr Pract* 1999 ; 5 : 33-6.

51. Suga S, Tamasawa N, Kinpara I, et al. « Identification of homozygous lipoprotein lipase gene mutation in a woman with recurrent aggravation of hypertriglyceridaemia induced by pregnancy ». *J Intern Med* 1998 ; 243 : 317-21.

52. Tsai EC, Brown JA, Veldee MY, Anderson GJ, Chait A, Brunzell JD. « Potential of essential fatty acid deficiency with extremely low fat diet in lipoprotein lipase deficiency during pregnancy : A case report ». *BMC Pregnancy Childbirth* 2004 ; 4 : 27.

53. Briggs G, Freeman R, Yaffe S. *Drugs in Pregnancy and Lactation.* 9th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2011.

54. American Society of Health-System Pharmacists. *AHFS Drug Information.* Bethesda, MD : American Society of Health-System Pharmacists ; 2012.

55. Sadler LC, Lane M, North R. « Severe fetal intracranial haemorrhage during treatment with cholestyramine for intrahepatic cholestasis of pregnancy ». *Br J Obstet Gynaecol* 1995 ; 102 : 169-70.

56. Pan H, Fleiss P, Moore L. « Excretion of pravastatin, an HMG CoA reductase inhibitor, in breast milk of lactating women ». *J Clin Pharmacol* 1988 ; 28 : 942.

57. Hale T. *Medication and Mother's Milk.* 13th ed. Amarillo : Hale Publishing ; 2008.

58. *Drugdex® system* [version électronique]. Thomson Reuters, Greenweek Village, Colorado. www.thomsonhc.com [consulté le 22 novembre 2011]

Chapitre 17

Dysthyroïdies

Nicole Michon, Isabelle Tremblay et Caroline Morin

Les dysthyroïdies sont les troubles endocriniens les plus fréquents chez les femmes en âge de procréer après le diabète. Elles peuvent affecter tant la fertilité que le déroulement de la grossesse[1,2].

Ce chapitre présente les cas d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie d'origine primaire rencontrés chez les femmes enceintes ou qui allaitent. La crise thyrotoxique, une urgence vitale, n'est pas abordée dans ce chapitre[3].

Effets de la grossesse sur la fonction thyroïdienne

Chez la mère

La synthèse des hormones thyroïdiennes, la tétraiodothyronine ou thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3), dépend de l'apport iodé et est régulée par l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien. L'hormone thyréostimulante (*Thyroid Stimulating Hormone*, TSH), ou thyrotropine, est sécrétée par l'hypophyse antérieure. La *Thyrotropin Releasing Hormone* (TRH), d'origine hypothalamique, stimule la sécrétion et la synthèse hypophysaire de la TSH. Les hormones thyroïdiennes exercent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de TSH[2].

Contrairement à la TSH et à la T3, qui ne franchissent pas la barrière placentaire, les iodures et la TRH traversent facilement le placenta. Le passage de la T4 est faible, mais non négligeable[4]. La mère est la seule source d'hormones thyroïdiennes pour le fœtus pendant le premier trimestre[4].

Le placenta comporte également des enzymes responsables de la déiodination de T4 en T3[2], ce qui permet un certain contrôle de la quantité d'hormones actives transférée au fœtus.

Les changements physiologiques de la grossesse compliquent l'interprétation des tests thyroïdiens. D'abord, la concentration sérique de la *Thyroxin Binding Globulin* (TBG), qui transporte la T3 et la T4 de façon spécifique, augmente entre la sixième et la vingtième semaine post-conception pour se maintenir à un taux deux fois et demie supérieur aux valeurs initiales jusqu'au terme[2]. L'œstradiol joue un rôle central dans cette augmentation[2]. L'augmentation de la TBG entraîne ainsi une augmentation des T3 et T4 totales. Les fractions libres sont un meilleur reflet de la fonction thyroïdienne, mais elles peuvent aussi être affectées par la TBG. L'augmentation du *pool* total de T4 et T3 entraîne une suppression de la TSH. De plus, l'homologie de structure entre les sous-unités de la TSH et de l'hormone chorionique gonadotrophique (hCG) ainsi qu'entre leurs récepteurs confère à l'hCG une faible action thyréostimulante et contribue également à la diminution de la TSH par l'augmentation des hormones thyroïdiennes.

En résumé, le dosage de la T4 totale augmente dès 6 à 12 semaines de grossesse pour atteindre un pic au milieu de la gestation et la TSH diminue et atteint un nadir vers 10 à 12 semaines[5,6]. Le niveau de T4 libre dépend beaucoup de la technique et des kits de mesure utilisés, mais, en général, il augmente en début de grossesse, atteint un pic entre la 10e et la 12e semaine et diminue ensuite pour revenir à des taux plus proches des valeurs prégrossesses aux deuxième et troisième trimestres[10]. Chaque centre devrait toutefois établir ses propres valeurs de référence de T4 libre pour la grossesse.

Chez le fœtus

La glande thyroïdienne du fœtus acquiert la capacité de concentrer l'iodure dès la 10e semaine de gestation et sécrète des hormones thyroïdiennes à partir de la 12e semaine pour atteindre les concentrations moyennes retrouvées chez l'adulte entre 35 et 37 semaines de gestation[1,7]. La production d'hormones demeure cependant limitée jusqu'à la 20e semaine de gestation[7] et le fœtus dépend des hormones thyroïdiennes maternelles pour son développement optimal. Les récepteurs fœtaux de la TSH deviennent sensibles à partir de la 20e semaine de gestation[7].

Valeurs de références et seuils diagnostiques des paramètres thyroïdiens pendant la grossesse

Les valeurs normales des paramètres thyroïdiens devraient être établies par chaque centre pour chaque trimestre. Si ces données n'existent pas, on peut utiliser les valeurs suivantes pour la TSH[8] :

- Premier trimestre : 0,1-2,5 mUI/L
- Deuxième trimestre : 0,2-3,0 mUI/L
- Troisième trimestre : 0,3-3,0 mUI/L

Apport en iode

Le *pool* iodé diminue au cours de la grossesse en raison de l'augmentation de la filtration glomérulaire dès les premières semaines de la grossesse. Celle-ci est compensée en partie par une augmentation du captage de l'iodure par la glande. Le passage transplacentaire des iodures nécessaires à la synthèse d'hormones par la thyroïde fœtale se fait à partir de la deuxième moitié de la grossesse. Ainsi, les besoins en iode augmentent pendant la grossesse[2,9]. Dans les régions où l'apport moyen en iode est suffisant, la diminution du *pool* iodé est généralement sans grande conséquence. Néanmoins, l'apport supplémentaire en iode n'est pas toujours comblé par la diète durant la grossesse, et ceci même dans les régions considérées comme iodo-suffisantes. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) recommande un apport iodé total de 250 µg par jour chez la femme enceinte ou qui allaite par l'ingestion de sel iodé, de produits laitiers, de fruits de mer et de poisson[9].

En 2006 et 2011, l'American Thyroid Association (ATA) recommandait à toutes les femmes enceintes ou qui allaitent de prendre des multivitamines contenant 150 µg d'iode afin de s'assurer que leurs besoins sont comblés. Ces recommandations s'adressaient aux femmes américaines et canadiennes[8,10].

Hypothyroïdie

Généralités

Définition

L'hypothyroïdie primaire est une atteinte de la thyroïde, la glande responsable de la production des hormones thyroïdiennes, qui se manifeste par une diminution du taux d'hormones thyroïdiennes associée à une augmentation de la TSH par levée du rétrocontrôle négatif[11]. L'hypothyroïdie subclinique, dite asymptomatique ou infraclinique, se caractérise par une faible augmentation de la TSH et une T4 libre dans l'intervalle des valeurs normales[11].

ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence de l'hypothyroïdie clinique chez les femmes enceintes est estimée à 0,3 à 0,5 % et celle de l'hypothyroïdie subclinique à 2 à 2,5 %[8].

ÉTIOLOGIE

La cause principale d'hypothyroïdie dans le monde est la carence en iode, mais la thyroïdite chronique auto-immune de Hashimoto est l'étiologie la plus fréquente dans les pays industrialisés[1].

FACTEURS DE RISQUE

Une maladie auto-immune préexistante est un facteur de risque important. Chez les patientes qui souffrent de diabète de type 1, la prévalence de l'hypothyroïdie atteint 5 à 8 %[1].

Effets de l'hypothyroïdie sur la grossesse

L'hypothyroïdie clinique est reconnue comme une cause d'hypofertilité qui entraîne principalement des cycles anovulatoires[8]. De plus, l'hypothyroïdie et, probablement, les taux élevés d'auto-anticorps dirigés contre la thyroïde augmentent le risque d'avortement spontané. Par ailleurs, une hypothyroïdie non substituée augmente le risque d'hypertension gestationnelle, de prééclampsie, de décollement placentaire et de prématurité[1,5,6,8].

Effets néonatals

Les auto-anticorps dirigés contre la thyroïde traversent le placenta pendant le troisième trimestre, mais les anticorps anti-thyropéroxydase (anti-TPO) ont peu d'effets sur la thyroïde fœtale. Ainsi, une maladie de Hashimoto chez la mère est rarement associée à des troubles thyroïdiens chez le fœtus[4].

Dans les pays industrialisés, un dosage de TSH est réalisé chez tous les nouveau-nés dans la semaine qui suit leur naissance, quel que soit le statut thyroïdien de la mère[11]. Normalement, une libération accrue de TSH se produit chez le bébé dans les 24 premières heures de vie et le taux diminue ensuite graduellement[11].

Effets à long terme

POUR L'ENFANT

Les hormones thyroïdiennes sont essentielles au développement du système nerveux central du fœtus. Un lien a été établi entre une hypothyroïdie présente à la fois chez la mère et le fœtus dans des régions carencées en iode et un retard de croissance associé à un retard intellectuel, le crétinisme, chez les enfants[1,2,11].

Deux études ont démontré que le développement neuropsychologique et psychomoteur des enfants dont les mères avaient souffert d'une hypothyroïdie

subclinique non traitée pendant la grossesse était moins bon que celui d'une population témoin[12,13]. Les résultats de ces études n'ont pas été reproduits dans une autre étude publiée récemment. Selon les auteurs de cette étude, le traitement de l'hypothyroïdie maternelle diagnostiquée au moment du dépistage prénatal n'a pas eu d'impact sur le développement neurologique des enfants à 3 ans. On ignore toutefois si une évaluation à un âge plus avancé pourrait mettre en lumière des différences dans le développement de ces enfants[14]. Ces études soulèvent la question du dépistage systématique et du traitement de l'hypothyroïdie subclinique chez la femme enceinte[5,8].

Pour la mère

Il est démontré que la plupart des femmes qui souffrent d'hypothyroïdie de grossesse développeront une hypothyroïdie subséquente dans leur vie. La reconnaissance de l'hypothyroïdie pendant la grossesse permet d'assurer le suivi de ces femmes en post-partum et de réagir plus rapidement en cas de problème thyroïdien survenant en dehors de la grossesse[12,15].

Outils d'évaluation

Symptômes

Les symptômes des troubles thyroïdiens chez la femme enceinte ne sont pas spécifiques et correspondent à ceux retrouvés dans la population générale[1,5].

Dosages biologiques

Le dosage plasmatique de la TSH doit être effectué en premier, car il s'agit du paramètre perturbé le plus précocement par les dysthyroïdies[1,5,8].

Les associations américaines (American Thyroid Association et American College of Obstetricians and Gynecologists) recommandent de procéder à un dépistage ciblé de l'hypothyroïdie chez les femmes enceintes à risque[8,16]. Parmi celles qui sont considérées à risque et chez qui un dosage de la TSH devrait être fait en début de grossesse, on retrouve toutes les patientes symptomatiques, les patientes ayant des antécédents familiaux ou personnels de dysthyroïdie, les patientes souffrant de diabète ou de maladies auto-immunes et les patientes ayant des antécédents d'irradiation au cou, d'infertilité, de fausses-couches à répétition ou de présence précédemment reconnue d'anticorps anti-thyroïdiens[5,8]. L'ATA estime également que toutes les femmes de plus de 30 ans ou présentant un IMC ≥ 40 kg/m^2 devraient être dépistées[8]. Même s'il existe plusieurs facteurs de risque motivant le dosage de la TSH au premier trimestre, les avis divergent quant au bien-fondé d'un dépistage systématique.

Chez les femmes dont l'hypothyroïdie était connue avant la grossesse, le taux de TSH doit être contrôlé dès que la grossesse est confirmée afin d'adapter la posologie de lévothyroxine. On peut aussi demander d'emblée à la patiente

d'augmenter sa dose de 30 %, soit de prendre deux comprimés supplémentaires par semaine en attendant le résultat du dosage de la TSH[6,8,17].

Un dosage plasmatique de la T4 libre est indiqué en cas de résultat anormal. Contrairement à la concentration de T3, dont une partie provient du métabolisme périphérique de la T4, le dosage de la T4 libre reflète le niveau de la synthèse thyroïdienne[11].

Les anticorps anti-thyropéroxydase (anti-TPO) ou microsomiaux et les anticorps anti-thyroglobuline sont positifs chez les patientes atteintes de la maladie de Hashimoto[11]. La recherche des anticorps anti-thyroglobuline n'est pas nécessaire dans la pratique[11]. Tout comme le dépistage universel de l'hypothyroïdie au premier trimestre, la recherche systématique des anticorps anti-TPO est controversée. Cependant, la présence de ces anticorps indique un risque d'hypothyroïdie franche à plus au moins court terme et de thyroïdite du post-partum[5,8]. Elle est également associée à une augmentation du risque d'avortement spontané[5,8]. Une large série de cas a aussi démontré une association entre les anticorps anti-TPO et le décollement placentaire[18]. À l'heure actuelle toutefois, la recherche systématique des anticorps antithyroïdiens chez la femme enceinte ou en âge de procréer ne fait pas partie des recommandations[8].

Tableau I
Tests de suivi recommandés chez une femme atteinte d'hypothyroïdie

Test	Commentaires
Avant la grossesse	
TSH	Normaliser la TSH à moins de 2,5 mUI/L.
Pendant la grossesse	
TSH	TSH sériée et maintenir à < 2,5 mUI/L au premier trimestre et à < 3,0 mUI/L aux deuxième et troisième trimestres. Faire au minimum un dosage de TSH par trimestre.
En post-partum	
TSH	Ajuster la dose d'hormone thyroïdienne (la dose nécessaire est la même que celle requise avant la grossesse – voir tableau II). Réévaluer la fonction thyroïdienne 6 à 8 semaines post-partum pour maintenir la patiente en euthyroïdie.

Traitement de l'hypothyroïdie recommandé pendant la grossesse

Le traitement est le même que chez la femme non enceinte : la lévothyroxine demeure le traitement de choix pendant la grossesse et l'allaitement[1]. La liothyronine (T3) est peu utilisée en raison de sa courte durée d'action. Le tableau II présente le traitement pendant la grossesse et l'allaitement des hypothyroïdies substituées avant ou pendant la grossesse. Les données sur l'innocuité des hormones thyroïdiennes chez la femme enceinte figurent dans le tableau III.

Plusieurs études ont montré que les doses de lévothyroxine doivent être majorées au cours de la grossesse chez les patientes traitées pour une hypothyroïdie avant la conception[5,6,8,17]. Les besoins en lévothyroxine augmentent dès la cinquième semaine post-conception jusqu'à 16 ou 20 semaines post-conception environ (soit 22 semaines gestationnelles) avant d'atteindre un plateau. Chez les femmes qui prennent des hormones thyroïdiennes, un dosage de la TSH devrait être effectué dès la confirmation de la grossesse et toutes les quatre semaines ou au moins chaque trimestre par la suite. Il semble que les femmes athyréotiques ayant des antécédents de chirurgie de la thyroïde ou de thérapie ablative par iode radioactif aient souvent besoin d'une augmentation plus importante de la dose de lévothyroxine[17]. Les besoins en lévothyroxine sont estimés en moyenne à 2 à 2,4 µg/kg/jour pendant la grossesse[6,8]. La prise d'aliments, de vitamines ou de certains médicaments peut affecter l'absorption de la lévothyroxine[5].

Après l'accouchement, la dose nécessaire est la même que celle requise avant la grossesse[5,6,8]. Il est recommandé de toujours utiliser la même forme commerciale, car les formulations ne sont pas toutes bioéquivalentes[19].

Tableau II
Traitement de l'hypothyroïdie recommandé pendant la grossesse et l'allaitement

Médicament	Posologie	Suivi recommandé
Hypothyroïdie substituée avant la grossesse		
Lévothyroxine (T4)	• Il peut être nécessaire d'augmenter la dose prise avant la grossesse de 30 à 50 % en moyenne[5,6,8]. Selon les auteurs, les schémas proposés sont différents. Certains auteurs recommandent de prendre 2 doses supplémentaires par semaine (augmentation d'environ 30 %) dès que la grossesse est confirmée et jusqu'à ce que le taux de TSH soit déterminé pour ajuster la dose[5,6,8]. • Les valeurs cibles sont différentes pour les femmes ayant eu un traitement ablatif de la thyroïde à cause d'une néoplasie. Pour ces femmes, la TSH devrait être maintenue supprimée tel que déjà établi avant la grossesse en fonction de la stratification du cancer et du risque de récurrence (< 1 mUI/L, valeur visée inférieure pour certaines situations cliniques)[8]. • Après l'accouchement, la dose nécessaire est la même que celle requise avant la grossesse[5,6,8].	Il faut généralement 4 semaines de traitement pour modifier le taux de TSH[5,6,8]. Le dosage de la TSH doit être réalisé tous les mois jusqu'à stabilisation du niveau. Il est ensuite recommandé de doser la TSH tous les trimestres[8]. Les suppléments vitaminiques ou les produits contenant du fer, du calcium ou du soja doivent être pris 4 heures avant ou après la lévothyroxine[5].
Hypothyroïdie découverte au cours de la grossesse		
Lévothyroxine (T4)	• Pour l'hypothyroïdie avérée, la dose usuelle de substitution est de 2,0 à 2,4 µg/kg 1 fois par jour[6,8]. Les doses d'amorce sont moindres pour l'hypothyroïdie subclinique.	Il faut généralement 4 semaines de traitement pour modifier le taux de TSH[5,6,8]. Le dosage de la TSH doit être réalisé tous les mois jusqu'à stabilisation du niveau. Il est ensuite recommandé de doser la TSH tous les trimestres[5,6,8].

LÉVOTHYROXINE (T4) (suite)		Les suppléments vitaminiques ou les produits contenant du fer, du calcium ou du soja doivent être pris 4 heures avant ou après la lévothyroxine[5]. En post-partum, on recommande de revérifier le niveau de TSH 6 semaines après l'accouchement. Il n'est pas clair si une thérapie doit être poursuivie pendant le post-partum en réduisant la dose ou si on doit cesser la lévothyroxine chez les femmes dont l'hypothyroïdie est documentée pour la première fois en grossesse[5].

Tableau III
Données sur l'innocuité des hormones thyroïdiennes chez la femme enceinte

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
LÉVOTHYROXINE (L-Thyroxine ou T4)	• Cette hormone a été largement utilisée durant la grossesse sans preuve de tératogénicité. Puisque ce médicament est la forme synthétique de l'hormone endogène utilisée pour combler un déficit, on ne s'attend pas à un risque accru d'anomalie congénitale. • Bien que des associations avec des anomalies aient été observées dans certaines études, les limites inhérentes aux devis et analyses de ces études ne permettent pas d'établir un lien de causalité. • Résumé des principales études (les complications obstétricales évaluées étant davantage en lien avec la maladie, elles ne sont pas abordées ici) : - 2 études épidémiologiques portant sur 1 334 femmes traitées durant la grossesse, dont 1 091 au premier trimestre : pas d'augmentation du risque de malformation majeure (1,6 % de malformations cardiovasculaires dans une étude, mais sans analyse des facteurs confondants)[20]. - 1 étude de cohortes prospective portant sur 8 543 femmes traitées avec des suppléments d'hormones thyroïdiennes (99,5 % avec la lévothyroxine), la plupart au premier trimestre : 3,9 % des enfants sont nés avec une malformation majeure, ce qui correspond aux taux attendus, mais qui est marginalement accru par rapport à la population contrôle (RC : 1,19 ; IC95 % : 1,06-1,33) ; association avec des anomalies cardiovasculaires et des anomalies rénales sévères, mais pas avec 16 autres anomalies ou groupes d'anomalies[21]. - Association entre la prise de lévothyroxine et un risque accru d'hydrocéphalie (RC : 3,1 ; IC95 % : 1,7-5,8) dans une étude cas-témoins ; pas d'association pour 28 autres anomalies ou groupes d'anomalies[22]. - Pas d'association entre la prise d'hormones thyroïdiennes et un risque accru de malformation majeure dans une autre étude cas-témoins, à l'exception d'une association avec un risque accru de malrotation intestinale et d'anomalie réductionnelle des membres lors de l'analyse pour 66 groupes spécifiques de malformations[23].	L'utilisation de la lévothyroxine est possible tous les trimestres de la grossesse.

Lévothyroxine (L-Thyroxine ou T4) (suite)	- Augmentation du risque d'anomalie du système nerveux (RC : 2,9 ; IC95 % : 1,2-7,3) et d'anomalie du système urogénital externe (RC : 3,2 ; IC95 % : 1,6-6,3) dans une étude cas-témoins à la suite de la prise d'hormones thyroïdiennes ; pas d'association pour 8 autres catégories d'anomalies[24]. - 1 étude de cohortes portant sur 1 102 femmes traitées avant et durant la grossesse pour une hypothyroïdie : aucune différence avec la population contrôle en ce qui concerne les complications périnatales (incluant les anomalies structurelles)[25].	
Liothyronine (T3)	• Comme la lévothyroxine, la liothyronine est une hormone endogène utilisée pour combler un déficit. On ne s'attend donc pas à un risque accru de malformation ou d'effet secondaire pour le fœtus ou le bébé à la suite d'une exposition à cette hormone pendant la grossesse. • Les données sur l'utilisation de ce médicament durant la grossesse sont cependant très limitées : - Pas d'augmentation du risque d'anomalie dans une étude épidémiologique portant sur 34 femmes traitées au premier trimestre[20]. - Les études citées dans la section sur la lévothyroxine décrivaient souvent une exposition aux hormones thyroïdiennes sans spécifier la proportion de femmes traitées avec la liothyronine, mais on s'attend à ce que ce soit une minorité. La seule étude spécifiant cette information portait sur 34 femmes traitées avec la liothyronine sur 8 543 femmes recevant des hormones thyroïdiennes (voir lévothyroxine)[21].	Bien que son innocuité durant la grossesse soit moins bien documentée que celle de la lévothyroxine, la liothyronine peut être utilisée tous les trimestres de la grossesse. Elle est peu utilisée en raison de sa courte durée d'action et de son coût plus élevé. Elle est obtenue par déiodination à partir de la lévothyroxine[20].

Traitement de l'hypothyroïdie durant l'allaitement

La lévothyroxine demeure le traitement à utiliser en première intention. Le tableau II présente les recommandations pour le traitement des hypothyroïdies substituées avant ou pendant la grossesse. La dernière partie de ce chapitre est consacrée à la thyroïdite du post-partum.

Les données sur l'innocuité des hormones thyroïdiennes au cours de l'allaitement figurent dans le tableau IV.

Tableau IV
Données sur l'innocuité des hormones thyroïdiennes au cours de l'allaitement

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Lévothyroxine (T4)	• La thyroxine est une hormone thyroïdienne sécrétée de façon endogène par la mère et le bébé. La lévothyroxine est la forme synthétique de la thyroxine. Le but du traitement est de restaurer l'euthyroïdie chez la mère. Ainsi, lorsque la mère prend de la lévothyroxine, le bébé n'est pas exposé à plus d'hormones que si la mère en produisait suffisamment naturellement.	La lévothyroxine est compatible avec l'allaitement[20]. Une hypothyroïdie non substituée peut diminuer la production de lait[27].

LÉVOTHYROXINE (T4) (suite)	• Il existe une controverse concernant les concentrations retrouvées dans le lait maternel des femmes en euthyroïdie ne prenant pas d'hormones thyroïdiennes exogènes : selon certains auteurs, les hormones thyroïdiennes ne sont pas détectables, tandis que d'autres estiment que le nourrisson est exposé à des doses allant jusqu'à 60 %, mais le plus souvent à 5 à 20 % des doses thérapeutiques utilisées en pédiatrie[20,26-28]. • Les quantités de lévothyroxine retrouvées dans le lait maternel sont insuffisantes pour suppléer ou prévenir un déficit en hormones thyroïdiennes chez le bébé ou pour interférer avec le test de dépistage de l'hypothyroïdie congénitale[20,26,27].	
LIOTHYRONINE (T3)	• La triiodothyronine (T3) est une hormone thyroïdienne sécrétée de façon endogène par la mère et le bébé. La liothyronine est la forme synthétique de la T3 et partage la même structure chimique. Le but du traitement est de restaurer l'euthyroïdie chez la mère. Ainsi, lorsque la mère prend de la liothyronine, le bébé n'est probablement pas exposé à plus d'hormones que si la mère en produisait suffisamment naturellement. • Concentrations de T3 mesurées dans le lait de femmes en euthyroïdie ne prenant pas d'hormones thyroïdiennes exogènes : variables, allant de non détectables jusqu'à une quantité pouvant entraîner une exposition correspondant à un maximum de 2,1 à 2,6 µg par jour pour le nourrisson. Cette quantité est inférieure aux doses recommandées pour le traitement de l'hypothyroïdie (dose initiale de 5 µg par jour)[20,26-28]. • Les quantités de liothyronine retrouvées dans le lait maternel sont insuffisantes pour traiter une hypothyroïdie chez l'enfant ou pour interférer avec le test de dépistage de l'hypothyroïdie congénitale[20,26,27].	La liothyronine est compatible avec l'allaitement[20]. Une hypothyroïdie non substituée peut diminuer la production de lait[27].

Hyperthyroïdie

Généralités

DÉFINITIONS

L'hyperthyroïdie primaire correspond à une surproduction d'hormones thyroïdiennes par la thyroïde. Elle se manifeste par une augmentation des taux de T4 et T3 associée à une diminution de la TSH par rétrocontrôle négatif[3]. La maladie de Graves est la principale cause d'hyperthyroïdie primaire chez les jeunes femmes[8].

Quant à l'hyperthyroïdie ou thyrotoxicose gestationnelle transitoire, elle correspond à une hyperthyroïdie biologique non immune ayant peu ou pas de répercussions cliniques dans la majorité des cas et présente seulement pendant la première moitié de la grossesse. Sa forme sévère est associée à l'hyperémèse gravidique[8].

Épidémiologie

On observe une diminution du taux de TSH dans 1 à 3 % des grossesses. Toutefois, la prévalence de l'hyperthyroïdie clinique au cours de la grossesse n'est estimée qu'à 0,2 %[1,5,8]. La thyrotoxicose gestationnelle est beaucoup plus fréquente que la maladie de Graves, mais elle n'est pas responsable de l'hyperthyroïdie clinique[6,8,29].

Étiologie

La maladie de Graves est d'origine auto-immune. L'hyperthyroïdie due à la maladie de Graves tend à s'améliorer aux deuxième et troisième trimestres en raison de l'immunodépression relative liée à la grossesse et de l'augmentation du taux de TBG, qui entraîne une diminution des fractions libres de T3 et T4[30].

La thyrotoxicose gestationnelle est principalement liée à l'action thyréostimulante de l'hormone chorionique gonadotrophique (hCG), ce qui explique sa régression spontanée en milieu de grossesse[6,8,29].

Facteurs de risque

Une maladie auto-immune préexistante est un facteur de risque important pour la maladie de Graves-Basedow. Les grossesses gémellaires sont un facteur de risque d'hyperthyroïdie gestationnelle transitoire[1].

Effets de l'hyperthyroïdie sur la grossesse

L'hyperthyroïdie non contrôlée est associée à une augmentation du risque d'avortement spontané, de défaillance cardiaque, de mort fœtale *in utero*, de prééclampsie sévère, de faible poids à la naissance et de travail prétermе[1,8,30].

Effets néonatals

Le fœtus est exposé à un risque d'hypothyroïdie iatrogène induite par un excès d'antithyroïdiens et à un risque d'hyperthyroïdie due au passage transplacentaire des anticorps thyréostimulants maternels (TSI)[7]. Ces risques n'apparaissent qu'après le premier trimestre (voir la section « Effets de la grossesse sur la fonction thyroïdienne chez le fœtus » pour plus de détails sur les changements dans la fonction thyroïdienne fœtale).

L'hyperthyroïdie clinique néonatale affecte environ 1 % des enfants nés de mère présentant ou ayant présenté une maladie de Graves[31]. Elle peut aussi survenir chez des femmes devenues hypothyroïdiennes à la suite d'un traitement par iode ou par chirurgie, car les anticorps peuvent persister[32]. L'hyperthyroïdie fœtale est rare et elle est associée à un niveau élevé d'anticorps stimulants (TSI)[8]. Elle peut être suspectée en présence d'un goitre fœtal, d'une restriction de croissance intra-utérine, d'un oligohydramnios, d'une accélération de la maturation osseuse détectée à l'échographie et d'une tachycardie fœtale supérieure à 170 battements par minute. La tachycardie n'est cependant pas toujours présente[7]. La présence d'un

goitre fœtal, que l'échographie permet de visualiser dès 20 semaines de grossesse, peut accompagner l'hyperthyroïdie, mais elle peut également résulter d'une hypothyroïdie fœtale induite par le traitement antithyroïdien administré à la mère[7].

Les anticorps anti-récepteurs de TSH ou la prise d'antithyroïdiens de synthèse au cours du troisième trimestre sont prédictifs de perturbations de la fonction thyroïdienne fœtale[7]. Une étude a montré qu'une surveillance échographique mensuelle à partir de 22 semaines de gestation permet le dépistage et parfois le diagnostic différentiel entre hypo- et hyperthyroïdie[7]. L'ATA recommande de mesurer les anticorps stimulants maternels et de procéder à des échographies fœtales sériées pour vérifier les signes de thyrotoxicose fœtale (goitre, restriction de croissance, etc.) s'ils sont élevés (plus de trois fois la limite supérieure). La ponction de cordon, qui permet de mesurer les hormones thyroïdiennes fœtales, peut être envisagée si le diagnostic reste incertain à partir des données cliniques et si les résultats de cette ponction changeaient le traitement[8].

La dysthyroïdie néonatale régresse en quelques jours avec l'élimination des antithyroïdiens, mais l'élimination des anticorps stimulants prend quelques semaines. La fonction thyroïdienne du bébé devrait donc être testée régulièrement après la naissance[31].

Outils d'évaluation

Symptômes

Les symptômes des troubles thyroïdiens chez la femme enceinte ne sont pas spécifiques et correspondent à ceux retrouvés dans la population générale[5]. Trois signes sont cependant typiques de la maladie de Graves : le goitre diffus, l'ophtalmopathie et le myxoedème prétibial[8]. Ces signes cliniques sont absents chez les patients atteints de thyrotoxicose gestationnelle.

Dosages biologiques

Le niveau de TSH est supprimé chez les patientes qui souffrent d'hyperthyroïdie. Le dosage plasmatique de la T4 libre est alors indiqué. Contrairement à la concentration de T3, dont une partie provient du métabolisme périphérique de la T4, le dosage de la T4 libre reflète le niveau de la synthèse thyroïdienne[11]. Le dosage de la T3 aide à différencier la thyrotoxicose gravidique de la maladie de Graves, car il est beaucoup plus élevé dans la maladie de Graves[8]. Les TSI sont absents dans la thyrotoxicose gravidique.

Dans les cas de maladie de Graves maternelle active ou ayant déjà été traitée avec de l'iode radioactif ou par chirurgie, on recommande de mesurer le niveau des TSI entre la 20e et la 24e semaine de grossesse afin d'évaluer les risques d'hyperthyroïdie fœtale ou néonatale[7,8].

Tests de suivi recommandés pendant la grossesse

Tableau V
Tests de suivi recommandés pendant la grossesse chez une femme atteinte d'hyperthyroïdie

Avant la grossesse	
Viser l'euthyroïdie.	
Pendant la grossesse	
Test	***Commentaires***
T4	T4 sériée et viser la limite supérieure de la normale.
Suivi obstétrical plus serré	Échographies fœtales sériées en présence d'un dosage élevé des TSI.
En post-partum	
Mère : réévaluer la fonction thyroïdienne 6 à 8 semaines plus tard ou plus tôt en présence de symptômes. Bébé : suivi serré de la fonction thyroïdienne si la mère est porteuse des TSI.	

Traitements recommandés de l'hyperthyroïdie pendant la grossesse

La thyrotoxicose gestationnelle transitoire ne nécessite pas de traitement antithyroïdien[8]. Le tableau VI présente le traitement recommandé pour la maladie de Graves pendant la grossesse. Les données sur l'innocuité des antithyroïdiens de synthèse chez la femme enceinte figurent dans le tableau VII.

Un traitement symptomatique à base de sédatifs (voir le chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux »), de bêtabloquants (voir le chapitre 11 « Hypertension artérielle ») ou d'antiémétiques (voir le chapitre 21 « Nausées et vomissements ») peut être instauré.

Dans la plupart des cas, seule la maladie de Graves justifie un traitement avec des antithyroïdiens de synthèse[8]. L'utilisation de l'iode radioactif est contre-indiquée chez la femme enceinte en raison des dommages que pourrait subir la thyroïde fœtale à partir de 10 semaines de grossesse[5]. Il est recommandé par ailleurs aux femmes qui ont reçu un traitement d'iode radioactif d'attendre au minimum six mois et d'avoir une dose stable de lévothyroxine (si introduite) et une TSH inférieure à 2,5 mUI/L avant de concevoir[8]. La chirurgie est réservée aux rares cas d'allergies aux antithyroïdiens, d'effets indésirables graves ou d'échecs en cas de doses élevées de propylthiouracile (PTU) ou de méthimazole (MMI)[8]. Il est alors préférable d'intervenir au cours du deuxième trimestre[8].

En Amérique du Nord, le propylthiouracile et le méthimazole sont les deux antithyroïdiens disponibles[6]. Dans certains pays, on peut aussi se procurer du carbimazole. Ce dernier se métabolise complètement en méthimazole. Le PTU et le MMI traversent tous deux la barrière placentaire.

Plusieurs notifications ou séries de cas ont fait état d'embryopathies avec le MMI (et sa prodrogue, le carbimazole). Des cas d'atrésies choanales, de

fistules trachéo-œsophagiennes, de dysmorphismes faciaux et d'*aplasia cutis* ont notamment été observés (voir tableau V)[32-35]. C'est pour ces raisons que le PTU était auparavant recommandé comme premier choix de traitement pour l'hyperthyroïdie modérée à sévère chez les femmes enceintes.

Les recommandations concernant le traitement de l'hyperthyroïdie chez la femme enceinte ont cependant été modifiées à la suite de la publication de notifications de cas d'hépatotoxicité avec le PTU[8,36,37]. Il est toujours recommandé cependant d'administrer le PTU au moins durant le premier trimestre, car le MMI a été associé à certaines malformations[8,38].

Après le premier trimestre, certains auteurs préfèrent le MMI en raison de l'hépatotoxicité associée au PTU[36-38]. De plus, le MMI peut souvent être administré une fois par jour en dose de maintien, ce qui encourage une meilleure observance. Les doses équivalentes de PTU sont environ 10 à 15 fois supérieures à celles de MMI (100 mg de PTU = 7,5 à 10 mg de MMI)[8].

Il est à noter que l'hépatotoxicité rapportée avec le PTU peut survenir à n'importe quel moment pendant le traitement et apparaître de manière soudaine ou progressive. Un monitoring hépatique n'est cependant pas recommandé de routine. Les femmes enceintes comme les patients de la population générale devraient communiquer rapidement avec leur médecin pour évaluer la nécessité de cesser le médicament si des symptômes d'hépatotoxicité se manifestent (teint jaune, nausées, vomissements, modification de la couleur de l'urine, etc.).

Tableau VI
Traitement recommandé de l'hyperthyroïdie pendant la grossesse

Médicament	Posologie	Suivi recommandé
Hyperthyroïdie traitée avant la conception ou découverte au cours de la grossesse		
PROPYL-THIOURACILE (PTU)	L'objectif est d'utiliser la posologie minimale efficace pour maintenir un état euthyroïdien[6,8]. La dose utilisée varie selon la sévérité des symptômes et le degré d'hyperthyroxinémie. Les doses initiales sont généralement de 50 à 300 mg par jour (divisé en 2 à 4 prises selon la dose)[8].	Un dosage de la T4 libre doit être réalisé toutes les 2 à 4 semaines afin d'adapter la dose d'antithyroïdiens[5]. La dose est ajustée de façon à obtenir une T4 libre à la limite supérieure des valeurs de référence de la population non enceinte[6]. Le traitement d'entretien doit correspondre à la posologie minimale requise pour maintenir la T4 libre autour de la valeur normale supérieure afin de prévenir l'hypothyroïdie fœtale[6,8]. Chez certaines femmes, le traitement peut être cessé au troisième trimestre. Cet arrêt est cependant controversé en raison d'un rebond possible en postpartum[6]. L'utilisation du PTU est à privilégier durant le premier trimestre. Après le premier trimestre, le MMI peut être envisagé afin de diminuer le risque d'hépatotoxicité[36-38].
METHIMAZOLE (MMI, métabolite du carbimazole)	La dose utilisée varie selon la sévérité des symptômes et le degré d'hyperthyroxinémie. Les doses initiales sont généralement de 5 à 15 mg par jour (divisé en 1 à 3 prises par jour ; le traitement de maintien peut souvent être donné en régime uniquotidien)[8].	

Tableau VII
Données sur l'innocuité des antithyroïdiens de synthèse chez la femme enceinte

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Méthimazole (MMI, métabolite du carbimazole) (suite)	• Une quarantaine de notifications de cas d'anomalies suggérant une embryopathie ont été publiées à la suite d'une exposition durant l'organogenèse. Les anomalies incluaient le plus souvent l'aplasie de zones limitées du cuir chevelu (*aplasia cutis*), l'atrésie choanale et l'atrésie de l'œsophage avec ou sans fistule trachéo-œsophagienne. Un dysmorphisme facial (anomalies mineures incluant une base du nez aplatie, des narines antéversées, des fentes palpébrales obliques vers le haut, des anomalies du pavillon et du lobe de l'oreille, un front haut et bombé), des malformations du tube digestif (comme l'omphalocèle), une hypoplasie des mamelons et un retard de développement étaient parfois aussi présents[20,32-35,39,40]. Puisque ces données proviennent de notifications ou de petites séries de cas, il est impossible de calculer le pourcentage de risque, mais celui-ci semble faible. • Notification spontanée de plusieurs cas d'*aplasia cutis* après une exposition *in utero* au MMI[34,41]. Il s'agit d'une agénésie partielle de la peau qui touche surtout le cuir chevelu et dont l'incidence dans la population générale est estimée à 0,03 %[41]. • Études de cohortes et séries de cas portant sur plus de 600 femmes ayant été traitées avec le MMI au moins durant le premier trimestre : pas d'augmentation du risque de malformation majeure attendue (incluant moins de 10 cas d'anomalies citées précédemment pouvant être liées à l'embryopathie au MMI)[20,42-48]. • Une autre étude récemment publiée portant sur 1 426 femmes traitées avec le méthimazole au moins durant le premier trimestre : 4,1 % de malformations majeures (contre 2,1 % dans le groupe contrôle), incluant un patron pour les anomalies suivantes : 7 *aplasia cutis*, 6 omphalocèle et 7 anomalies du canal vitellin symptomatique[49]. • Une hypothyroïdie fœtale et néonatale peut survenir (voir le paragraphe sur les effets néonatals). • Aucun effet néfaste majeur sur le développement psychomoteur et neurologique des enfants exposés *in utero* au MMI ou au carbimazole dans 3 études cumulant 63 enfants âgés de 3 à 23 ans au moment de l'évaluation[44,46,50].	On suggère d'éviter le MMI durant le premier trimestre de la grossesse[8,51]. Après le premier trimestre, certains cliniciens préfèrent utiliser le MMI en raison du risque d'hépatotoxicité associé au PTU. Une surveillance échographique doit être réalisée afin de détecter l'apparition d'un goitre fœtal[7,8]. La fonction thyroïdienne doit être contrôlée chez le bébé à la naissance (se référer au paragraphe « Effets néonatals »).
Propylthiouracile (PTU)	• Le PTU est utilisé depuis plus de 50 ans pour traiter les femmes enceintes. • Pas d'augmentation du taux de malformations majeures ni patron d'anomalies identifié chez plus de 600 femmes traitées avec le PTU au moins durant le premier trimestre[20,42,52].	Le PTU est le médicament de première intention pendant la grossesse, en particulier au premier trimestre. Les cas d'hépatotoxicité rapportés chez des patients traités font que certains cliniciens lui préfèrent le MMI après le premier trimestre.

PROPYLTHIOURACILE (PTU) (suite)	• Une autre étude récemment publiée portant sur 1 578 femmes traitées avec le PTU au moins durant le premier trimestre : aucune différence par rapport au groupe contrôle pour le taux de malformations majeures ; aucun patron d'anomalies identifié[49]. • L'*aplasia cutis* et l'embryopathie ne sont pas associées à une exposition *in utero* au PTU. Seulement 2 cas d'*aplasia cutis* ont été notifiés à la suite d'une exposition *in utero* au PTU : 1 cas chez un bébé dont le jumeau était décédé *in utero* en début de grossesse (autre étiologie possible d'*aplasia cutis*) et 1 cas dans l'étude citée au point précédent où la mère avait aussi été traitée avec le méthimazole jusqu'à 7 semaines de grossesse[49,53]. • Une hypothyroïdie fœtale et néonatale peut survenir (voir le paragraphe sur les effets néonatals). • Aucun retard de croissance ni atteinte de la fonction intellectuelle ou motrice n'ont été rapportés chez des enfants exposés *in utero* au PTU dans plusieurs études de suivi avec de petits effectifs[44,54].	Une surveillance échographique fœtale doit être réalisée afin de détecter l'apparition d'un goitre fœtal[7,8]. La fonction thyroïdienne doit être contrôlée chez le bébé à la naissance (se référer au paragraphe « Effets néonatals »).

Traitement de l'hyperthyroïdie recommandé pendant l'allaitement

L'exposition *in utero* aux antithyroïdiens de synthèse et le passage transplacentaire des TSI peuvent perturber de façon temporaire la fonction thyroïdienne des nouveau-nés (se référer au paragraphe « Effets néonatals »). Ainsi, une hypothyroïdie transitoire dans les premiers jours de vie est plus probablement liée au temps de clairance des antithyroïdiens de synthèse qu'à une exposition par le lait maternel[55].

Dans les pays industrialisés, un dosage de TSH est réalisé chez tous les nouveau-nés dans la semaine qui suit la naissance, quel que soit le statut thyroïdien de la mère[11].

Le tableau VIII présente les données d'innocuité du propylthiouracile et du méthimazole pendant l'allaitement.

Tableau VIII
Données sur l'innocuité des antithyroïdiens de synthèse pendant l'allaitement

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
MÉTHIMAZOLE (métabolite du carbimazole)	• Concentrations mesurées dans le lait de 20 femmes recevant des doses de 5 à 40 mg de méthimazole ou de carbimazole par jour : l'exposition d'un nourrisson exclusivement allaité est estimée à moins de 10 % de la dose initiale utilisée pour traiter un nouveau-né[20,26-28]. Si l'on tient compte uniquement des concentrations maximales mesurées 1 à 4 heures post-dose, le nourrisson pourrait recevoir jusqu'à 25 % de la dose initiale utilisée en pédiatrie (dose maternelle de 40 mg), mais cette exposition est probablement surestimée[27,28].	Le méthimazole est compatible avec l'allaitement. Certains auteurs recommandent de surveiller les taux de T4 et de TSH chez le bébé durant le traitement[20]. Cependant, une surveillance clinique semble suffisante, du moins pour des doses allant jusqu'à 20 mg par jour, compte tenu des données actuelles et de l'absence d'effet sur la fonction thyroïdienne des bébés allaités à ces doses.

Méthimazole (métabolite du carbimazole) (suite)	• Dans une étude, les concentrations plasmatiques mesurées chez des jumeaux étaient proches des concentrations thérapeutiques (dose maternelle initiale de 30 mg par jour), mais leur fonction thyroïdienne n'a pas été perturbée[56]. Des études ultérieures ont montré des concentrations plasmatiques chez une vingtaine de bébés allaités très inférieures aux concentrations thérapeutiques (concentrations souvent non détectables ou faiblement détectables)[20,26,27]. • Aucun effet indésirable ni modification des paramètres thyroïdiens n'ont été rapportés chez plus d'une centaine de bébés dont les mères prenaient 5 à 20 mg par jour de méthimazole ou de carbimazole au cours de l'allaitement (30 mg par jour chez une patiente allaitant des jumeaux) ; durée de suivi variée mais allant jusqu'à 12 mois dans certains cas[20,26,27,57,58]. • Aucun effet néfaste sur le développement intellectuel n'a été rapporté chez 42 enfants évalués à 4 ans de vie (dose maternelle de 5 à 20 mg par jour)[20,26,27,58].	Aucun cas d'agranulocytose n'a été rapporté chez l'enfant à la suite d'une exposition par le lait maternel ; une formule sanguine complète pourrait être demandée en cas de suspicion clinique (par ex., infection fébrile persistant pendant plusieurs jours).
Propylthiouracile (PTU)	• Une étude conduite auprès de 9 femmes a montré qu'après une dose maternelle unique de 400 mg, la dose théorique à laquelle est exposé un bébé exclusivement allaité représente au maximum 2 % de la dose pédiatrique[28,59]. • Aucun effet indésirable n'a été rapporté chez les bébés allaités dont la mère prenait du propylthiouracile[20,26,27]. • Le suivi d'une vingtaine de nourrissons n'a pas mis en évidence de perturbations de la fonction thyroïdienne des bébés, y compris à des doses maternelles de 300 à 750 mg par jour[20,26,27].	Le PTU est considéré comme compatible avec l'allaitement. Il n'est cependant pas considéré comme un traitement de première intention en raison des risques d'hépatotoxicité[36-38]. Certains auteurs recommandent de surveiller les taux de T4 et de TSH chez le bébé au cours du traitement[20]. Cependant, une surveillance clinique semble suffisante en raison de la faible dose à laquelle est exposé le bébé et de l'absence d'effets indésirables chez les bébés exposés par le lait maternel. Aucun cas d'agranulocytose ou d'hépatotoxicité n'a été rapporté à la suite d'une exposition par le lait maternel ; une formule sanguine complète ou un bilan hépatique pourraient être demandés en cas de suspicion clinique.

Thyroïdite du post-partum

Généralités

Définition

La thyroïdite du post-partum regroupe toutes les dysthyroïdies survenant dans l'année qui suit l'accouchement[60]. Elle comprend généralement deux phases : une hyperthyroïdie transitoire et une hypothyroïdie qui peut devenir définitive dans 12 à 61 % des cas[8].

La phase d'hyperthyroïdie n'est pas présente dans tous les cas[60]. Elle survient entre le premier et le sixième mois après l'accouchement et dure un ou deux mois[60]. Elle est assez souvent méconnue en raison de la discrétion des symptômes[60]. L'hypothyroïdie apparaît entre le troisième et le douzième mois post-partum et dure généralement entre quatre et six mois, mais elle peut aussi être permanente[60].

La thyroïdite du post-partum peut également survenir après un avortement spontané[60]. Il peut y avoir un délai entre l'apparition des symptômes cliniques et la perturbation des paramètres de la fonction thyroïdienne[60].

Épidémiologie

La prévalence de la thyroïdite du post-partum est estimée entre 5 et 7 % dans les régions sans carence en iode[43]. Elle pourrait atteindre 21 % au Canada[8].

Étiologie

Les thyroïdites du post-partum sont d'origine auto-immune[60]. Leur survenue est favorisée par le rebond de l'activité immunitaire qui suit la fin de la grossesse[60].

Facteurs de risque

Le post-partum est une période favorable à l'aggravation ou à la rechute[60]. Chez les patientes qui souffrent d'un diabète de type 1, la prévalence de la thyroïdite du post-partum est estimée entre 18 à 25 %[8].

Outils d'évaluation

Symptômes

Outre les symptômes habituels des dysthyroïdies, l'hypothyroïdie du post-partum s'accompagne parfois de symptômes dépressifs[60]. L'absence d'ophtalmopathie peut orienter le diagnostic et la différencier de la maladie de Graves[60]. Dans sa phase d'hyperthyroïdie, la thyroïdite du post-partum se distingue de la maladie de Graves par la captation d'iode à près de 0 %[8].

Dosages biologiques

Les anticorps anti-thyropéroxydase ou anti-microsomiaux (anti-TPO) sont généralement positifs. Les patientes qui ont des anticorps anti-TPO positifs en début de grossesse ont 30 à 50 % de risque de développer une thyroïdite du post-partum[60]. Les TSI sont négatifs, ce qui aide aussi à différencier la thyroïdite de la maladie de Graves[8].

Traitements recommandés de la thyroïdite du post-partum

L'hyperthyroïdie de la thyroïdite du post-partum ne nécessite pas de traitement antithyroïdien. Un traitement symptomatique est généralement suffisant (se référer aux chapitres 11 « Hypertension artérielle » et 45 « Dépression et troubles anxieux »)[60].

Un traitement spécifique est instauré en présence de signes cliniques d'hypothyroïdie, si la TSH est supérieure à 10 mUI/L ou si la patiente désire une nouvelle grossesse[60]. Le tableau IX présente les recommandations pour le traitement de la phase d'hypothyroïdie symptomatique. La durée de traitement et le suivi recommandé sont controversés dans la littérature médicale.

Tableau IX
Traitement recommandé de l'hypothyroïdie du post-partum

Médicament	Posologie	Durée de traitement	Suivi recommandé
Lévothyroxine (T4)	La dose de lévothyroxine doit être adaptée toutes les 6 à 8 semaines jusqu'à la stabilisation du taux de TSH[8].	La durée de traitement est controversée. Certains auteurs conseillent de traiter pendant 12 mois[60], tandis que d'autres recommandent de traiter pendant 2 à 6 mois puis de doser la TSH 1 fois par an en cas de rémission[60]. D'autres encore proposent de poursuivre la lévothyroxine jusqu'à 1 an après la complétion de la famille[60].	Il faut généralement 4 semaines de traitement pour modifier le taux de TSH. Cependant, certains auteurs recommandent de contrôler seulement les taux de TSH et de T4 libre 6 semaines après l'interruption du traitement[60].

Le sélénium

Selon une revue de la littérature sur le sélénium, une insuffisance de cet élément peut être associée à des problèmes thyroïdiens, en particulier chez les femmes qui présentent une auto-immunité thyroïdienne. Jusqu'à présent toutefois, les preuves sont insuffisantes pour encourager son utilisation de façon routinière[61].

Références

1. ACOG Practice Bulletin. « Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 37, August 2002. (Replaces Practice Bulletin Number 32, November 2001). Thyroid disease in pregnancy ». *Obstet Gynecol* 2002 ; 100 : 387-96.
2. Glinoer D. « The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology ». *Endocr Rev* 1997 ; 18 : 404-33.
3. Mestman JH. « Hyperthyroidism in pregnancy ». *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 18 : 267-88.
4. Fisher DA. « Fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal thyroid disorders ». *Clin Obstet Gynecol* 1997 ; 40 : 16-31.
5. Fitzpatrick DL, Russell MA. « Diagnosis and management of thyroid disease in pregnancy ». *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010 ; 37 : 173-93.

6. Okosieme OE, Marx H, Lazarus JH. « Medical management of thyroid dysfunction in pregnancy and the postpartum ». *Expert Opin Pharmacother* 2008 ; 9 : 2281-93.
7. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, et al. « Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring ». *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 : 6093-8.
8. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. « Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum ». *Thyroid* 2011 ; 21 : 1081-125.
9. Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. « Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation ». *Public Health Nutr* 2007 ; 10 : 1606-11.
10. Becker DV, Braverman LE, Delange F, et al. « Iodine supplementation for pregnancy and lactation-United States and Canada: recommendations of the American Thyroid Association ». *Thyroid* 2006 ; 16 : 949-51.
11. Mallet L, Adam A. « Fonction thyroïdienne ». In : *La biologie clinique et la pharmacothérapie.* 1re éd. Montréal : Edisem Maloine ; 2003 : 425-46.
12. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. « Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child ». *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 549-55.
13. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. « Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study ». *Clin Endocrinol* (Oxf) 2003 ; 59 : 282-8.
14. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, et al. « Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function ». *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 493-501.
15. Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A, et al. « Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life ». *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95 : 1084-94.
16. Casey BM, Leveno KJ. « Thyroid disease in pregnancy ». *Obstet Gynecol* 2006 ; 108 : 1283-92.
17. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. « Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial ». *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95 : 3234-41.
18. Abbassi-Ghanavati M, Casey BM, Spong CY, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG. « Pregnancy outcomes in women with thyroid peroxidase antibodies ». *Obstet Gynecol* 2010 ; 116 : 381-6.
19. Association des pharmaciens du Canada. *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques.* Ottawa : Association des pharmaciens du Canada ; 2011.
20. Briggs G, Freeman R, Yaffee S. *Drugs in Pregnancy and Lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk.* 9th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2011.
21. Wikner BN, Sparre LS, Stiller CO, Kallen B, Asker C. « Maternal use of thyroid hormones in pregnancy and neonatal outcome ». *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008 ; 87 : 617-27.
22. Browne ML, Rasmussen SA, Hoyt AT, et al. « Maternal thyroid disease, thyroid medication use, and selected birth defects in the National Birth Defects Prevention Study ». *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2009 ; 85 : 621-8.
23. Khoury MJ, Becerra JE, D'Almada PJ. « Maternal thyroid disease and risk of birth defects in offspring: a population-based case-control study ». *Paediatr Perinat Epidemiol* 1989 ; 3 : 402-20.
24. Queisser-Luft A, Eggers I, Stolz G, Kieninger-Baum D, Schlaefer K. « Serial examination of 20,248 newborn fetuses and infants: correlations between drug exposure and major malformations ». *Am J Med Genet* 1996 ; 63 : 268-76.
25. Matalon S, Sheiner E, Levy A, Mazor M, Wiznitzer A. « Relationship of treated maternal hypothyroidism and perinatal outcome ». *J Reprod Med* 2006 ; 51 : 59-63.
26. Hale TW. *Medications and Mothers' Milk.* 14th ed. Amarillo, Texas : Hale Publishing ; 2010.
27. *Drugs and Lactation Database (LactMed).* http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT [consulté le 1er mars 2012]
28. Taketomo C, Hodding J, Kraus D. *Pediatric & Neonatal Dosage Handbook.* 18th ed. Hudson, Ohio : Lexicomp ; 2011.
29. Tan JY, Loh KC, Yeo GS, Chee YC. « Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum ». *BJOG* 2002 ; 109 : 683-8.
30. Glinoer D. « Management of hypo- and hyperthyroidism during pregnancy ». *Growth Horm IGF Res* 2003 ; 13 Suppl A : S45-54.

31. Polak M, Le Gac I, Vuillard E, et al. « Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease ». *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 18 : 289-302.

32. Barwell J, Fox GF, Round J, Berg J. « Choanal atresia: the result of maternal thyrotoxicosis or fetal carbimazole? » *Am J Med Genet* 2002 ; 111 : 55-6 ; discussion 4.

33. Clementi M, Di Gianantonio E, Cassina M, Leoncini E, Botto LD, Mastroiacovo P. « Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects ». *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95 : E337-41.

34. Koenig D, Spreux A, Hieronimus S, et al. « Birth defects observed with maternal carbimazole treatment: Six cases reported to Nice's Pharmacovigilance Center ». *Ann Endocrinol* (Paris) 2010 ; 71 : 535-42.

35. Mellerio H, Gay CL, Forest MG, Orgiazzi J, Nicolino M. « Un nouveau phénotype possible d'embryopathie au carbimazole : à propos d'une observation ». *Arch Pediatr* 2010 ; 17 : 511-6.

36. Cooper DS, Rivkees SA. « Putting propylthiouracil in perspective ». *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 94 : 1881-2.

37. Rivkees SA, Szarfman A. « Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children ». *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95 : 3260-7.

38. Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, et al. « The role of propylthiouracil in the management of graves' disease in adults : Report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration ». *Thyroid* 2009 ; 19 : 673-4.

39. Barbero P, Valdez R, Rodriguez H, et al. « Choanal atresia associated with maternal hyperthyroidism treated with methimazole: a case-control study ». *Am J Med Genet A* 2008 ; 146A : 2390-5.

40. Gripp KW, Kuryan R, Schnur RE, et al. « Grade 1 microtia, wide anterior fontanel and novel type tracheo-esophageal fistula in methimazole embryopathy ». *Am J Med Genet A* 2011 ; 155A : 526-33.

41. Diav-Citrin O, Ornoy A. « Teratogen update: antithyroid drugs-methimazole, carbimazole, and propylthiouracil ». *Teratology* 2002 ; 65 : 38-44.

42. Chen CH, Xirasagar S, Lin CC, Wang LH, Kou YR, Lin HC. « Risk of adverse perinatal outcomes with antithyroid treatment during pregnancy: a nationwide population-based study ». *BJOG* 2011 ; 118 : 1365-73.

43. Di Gianantonio E, Schaefer C, Mastroiacovo PP, et al. « Adverse effects of prenatal methimazole exposure ». *Teratology* 2001 ; 64 : 262-6.

44. Eisenstein Z, Weiss M, Katz Y, Bank H. « Intellectual capacity of subjects exposed to methimazole or propylthiouracil in utero ». *Eur J Pediatr* 1992 ; 151 : 558-9.

45. Karlsson FA, Axelsson O, Melhus H. « Severe embryopathy and exposure to methimazole in early pregnancy ». *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 947-9.

46. McCarroll AM, Hutchinson M, McAuley R, Montogomery DA. « Long-term assessment of children exposed in utero to carbimazole ». *Arch Dis Child* 1976 ; 51 : 532-6.

47. Momotani N, Ito K, Hamada N, Ban Y, Nishikawa Y, Mimura T. « Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the offspring ». *Clin Endocrinol* (Oxf) 1984 ; 20 : 695-700.

48. Wing DA, Millar LK, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. « A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy ». *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 170 : 90-5.

49. Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, et al. « Treatment of Graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation ». *J Clin Endocrinol Metab* 2012 ; 97(7) : 2396-403.

50. Azizi F, Khamseh ME, Bahreynian M, Hedayati M. « Thyroid function and intellectual development of children of mothers taking methimazole during pregnancy ». *J Endocrinol Invest* 2002 ; 25 : 586-9.

51. Chattaway JM, Klepser TB. « Propylthiouracil versus methimazole in treatment of Graves' disease during pregnancy ». *Ann Pharmacother* 2007 ; 41 : 1018-22.

52. Rosenfeld H, Ornoy A, Shechtman S, Diav-Citrin O. « Pregnancy outcome, thyroid dysfunction and fetal goitre after in utero exposure to propylthiouracil: a controlled cohort study ». *Br J Clin Pharmacol* 2009 ; 68 : 609-17.

53. Lollgen RM, Calza AM, Schwitzgebel VM, Pfister RE. « Aplasia cutis congenita in surviving co-twin after propylthiouracil exposure in utero ». *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011 ; 24 : 215-8.

54. Burrow GN, Bartsocas C, Klatskin EH, Grunt JA. « Children exposed in utero to propylthiouracil. Subsequent intellectual and physical development ». *Am J Dis Child* 1968 ; 116 : 161-5.

55. Mandel SJ, Cooper DS. « The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation ». *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 2354-9.

56. Rylance GW, Woods CG, Donnelly MC, Oliver JS, Alexander WD. « Carbimazole and breastfeeding ». *Lancet* 1987 ; 1 : 928.

57. Azizi F, Hedayati M. « Thyroid function in breast-fed infants whose mothers take high doses of methimazole ». *J Endocrinol Invest* 2002 ; 25 : 493-6.

58. Azizi F, Khoshniat M, Bahrainian M, Hedayati M. « Thyroid function and intellectual development of infants nursed by mothers taking methimazole ». *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 3233-8.

59. Kampmann JP, Johansen K, Hansen JM, Helweg J. « Propylthiouracil in human milk. Revision of a dogma ». *Lancet* 1980 ; 1 : 736-7.

60. Stagnaro-Green A. « Postpartum thyroiditis ». *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 18 : 303-16.

61. Duntas LH. « Selenium and the thyroid: a close-knit connection ». *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95 : 5180-8

Chapitre 18

Constipation et hémorroïdes

Karine Cloutier et Virginie Gagné

La constipation

Généralités

Définition

On peut décrire la constipation comme un ralentissement du transit intestinal entraînant une diminution de la fréquence des selles, leur déshydratation et une difficulté dans leur évacuation[1-3].

Épidémiologie

La constipation est un problème très fréquent qui affecte le tiers de la population des pays occidentaux industrialisés[4]. Les femmes sont davantage touchées que les hommes[4]. Il existe peu de données sur la fréquence de la constipation chez la femme enceinte[5]. Les rares études effectuées sur le sujet ont rapporté des taux de prévalence variant de 9 à 39 %[6]. Selon la majorité de ces études, la constipation est plus fréquente aux premier et deuxième trimestres[5-7]. Dans une étude prospective portant sur 114 femmes enceintes, 51 % d'entre elles ont rapporté avoir souffert de constipation à un moment ou à un autre de leur grossesse[6].

Étiologie

Si la constipation n'est pas une maladie, elle est le symptôme d'une condition particulière. Plusieurs causes ont été identifiées et la grossesse est l'une d'elles[8,9].

Ainsi, puisque la cause ne peut être corrigée, il faut prendre les mesures nécessaires pour traiter les symptômes de la patiente. Toutefois, lorsqu'une femme enceinte consulte pour un problème de constipation, il peut être utile de vérifier si le problème est nouveau ou s'il s'agit d'un problème chronique, c'est-à-dire s'il peut être causé par un ou plusieurs autres facteurs qui sont aggravés par la grossesse.

FACTEURS DE RISQUE

Tel que mentionné précédemment, le sexe féminin et la grossesse sont des facteurs prédisposants[4,8]. Les femmes enceintes ayant des antécédents de constipation avant la grossesse sont également plus à risque d'en développer[7]. Plusieurs autres facteurs sont aussi associés à un risque accru de constipation dans la population générale : un faible niveau de scolarité, une alimentation à faible apport calorique, une consommation importante de médicaments (par ex., anticholinergiques, suppléments de fer, opiacés), un faible statut économique, un antécédent de sévices physique ou sexuel et un style de vie sédentaire[9].

Effets de la grossesse sur la constipation

Plusieurs changements physiologiques normaux qui se produisent pendant la grossesse peuvent contribuer à la constipation (voir tableau I). Les femmes atteintes de constipation avant la grossesse connaissent fréquemment une exacerbation de leurs symptômes lorsqu'elles sont enceintes[5].

Tableau I
Facteurs contribuant à la constipation pendant la grossesse[1,5-7,10-12]

Mécanique	• Compression du colon par l'utérus • Obstruction du canal anal par de larges hémorroïdes • Adhérences/volvulus intestinaux • Lésions anorectales douloureuses (fissures, hémorroïdes)
Diète	• Faible apport en liquide en raison des nausées et vomissements • Suppléments vitaminiques (calcium et fer*) • Régime à faible teneur en fibres
Changements hormonaux contribuant à l'augmentation du temps de transit intestinal	• Augmentation du taux de progestérone • Augmentation des taux d'œstrogènes • Augmentation du taux de relaxine • Diminution du taux de motiline
Changements hormonaux contribuant à l'augmentation de l'absorption d'eau au niveau du côlon	• Augmentation du taux d'aldostérone
Comportement	• Diminution de l'activité physique

*Association controversée avec la constipation chez la femme enceinte[6]

Effets de la constipation sur la grossesse

Bien que la constipation soit généralement considérée comme un problème mineur de la grossesse, elle peut se révéler très dérangeante pour la femme qui en est atteinte et diminuer considérablement sa qualité de vie[3].

La constipation peut être associée à l'anxiété et à une sensation générale de malaise[1]. Les complications de la constipation sévère et persistante sont les douleurs au dos, les hémorroïdes et le fécalome[1]. L'obstruction intestinale est considérée comme une complication rare chez la femme enceinte[3].

Une étude cas-témoins n'a pas observé d'association entre les problèmes de constipation – même une constipation sévère nécessitant un traitement laxatif – et un risque accru de malformation[13].

Outils d'évaluation

Les critères de Rome III ont été élaborés par un comité d'experts internationaux et permettent de diagnostiquer la constipation chronique[8]. Ces critères sont les suivants[8] :

- Difficulté à évacuer ;
- Selles dures ou fragmentées ;
- Sensation d'évacuation incomplète ;
- Sensation d'obstruction anorectale ;
- Manœuvre manuelle nécessaire pour faciliter la défécation ;
- Moins de trois défécations par semaine.

Pour qu'un diagnostic de constipation chronique soit posé, au moins deux de ces symptômes doivent être présents pour au moins 25 % des défécations, les selles molles doivent être rares sans l'utilisation de laxatifs et les symptômes doivent être présents depuis trois mois avec un début remontant à six mois[6,8]. Ces critères n'ont toutefois pas été validés chez une population de femmes enceintes[5,6]. Il n'existe donc pas de critères pour diagnostiquer la constipation chez la femme enceinte. Dans une étude clinique prospective, les auteurs ont utilisé les critères de Rome II pour le diagnostic de la constipation chez la femme enceinte, mais ils ont ramené le critère de la durée de la présence des symptômes à un mois (comparativement à trois mois) afin de pouvoir détecter la présence de constipation à différentes périodes de la grossesse[6].

La constipation peut généralement être traitée sans évaluation ou mesure diagnostique poussée[14]. Il est tout de même nécessaire qu'une évaluation de routine soit effectuée en questionnant la patiente sur ses symptômes, sa définition personnelle de la constipation, son historique de constipation, ses habitudes alimentaires, sa médication ainsi que sur l'usage antérieur de laxatifs[1].

Dans certains cas, un examen digital ainsi qu'un dépistage de sang occulte dans les selles peuvent être effectués[1]. Des analyses biochimiques complètes incluant les

tests de fonction thyroïdienne peuvent aussi être demandées, car l'hypercalcémie, l'hypothyroïdie, le diabète et l'hypokaliémie peuvent causer de la constipation[1].

Une sigmoïdoscopie flexible peut être effectuée si la patiente n'a pas d'antécédent d'hémorroïdes sanguinolentes et si la constipation est associée à un saignement rectal ou s'il y a présence occulte de sang dans les selles[1,14]. La sigmoïdoscopie flexible chez la femme enceinte a été étudiée et est considérée comme sécuritaire[1,14].

Traitements de la constipation recommandés pendant la grossesse et l'allaitement

Mesures non pharmacologiques

Le traitement de première intention de la constipation chez la femme enceinte ou qui allaite est l'emploi de mesures non pharmacologiques (voir figure 1). On recommande notamment aux femmes enceintes d'augmenter leur consommation d'aliments riches en fibres (fruits et légumes, céréales, etc.)[3,9,12]. Le son devrait toutefois être évité, car il peut exacerber les douleurs abdominales et causer de la distension[5,15].

La femme enceinte devrait aussi augmenter sa consommation quotidienne d'eau si aucune restriction liquidienne ne s'applique. Bien que l'efficacité de cette mesure n'ait pas été démontrée, elle est tout de même recommandée puisqu'elle comporte d'autres bénéfices pour la santé[16]. La femme enceinte devrait ainsi consommer davantage de breuvages et d'aliments contenant beaucoup d'eau comme les fruits et légumes[5].

De plus, il est également conseillé de régulariser l'horaire des selles (idéalement 30 minutes à 1 heure après le repas, c'est-à-dire au moment où l'activité motrice du côlon est à son maximum)[4,7]. Il est recommandé aussi de faire un exercice léger à modéré de façon régulière afin d'améliorer le transit gastro-intestinal, sauf si des restrictions s'appliquent pour des raisons médicales[4,15].

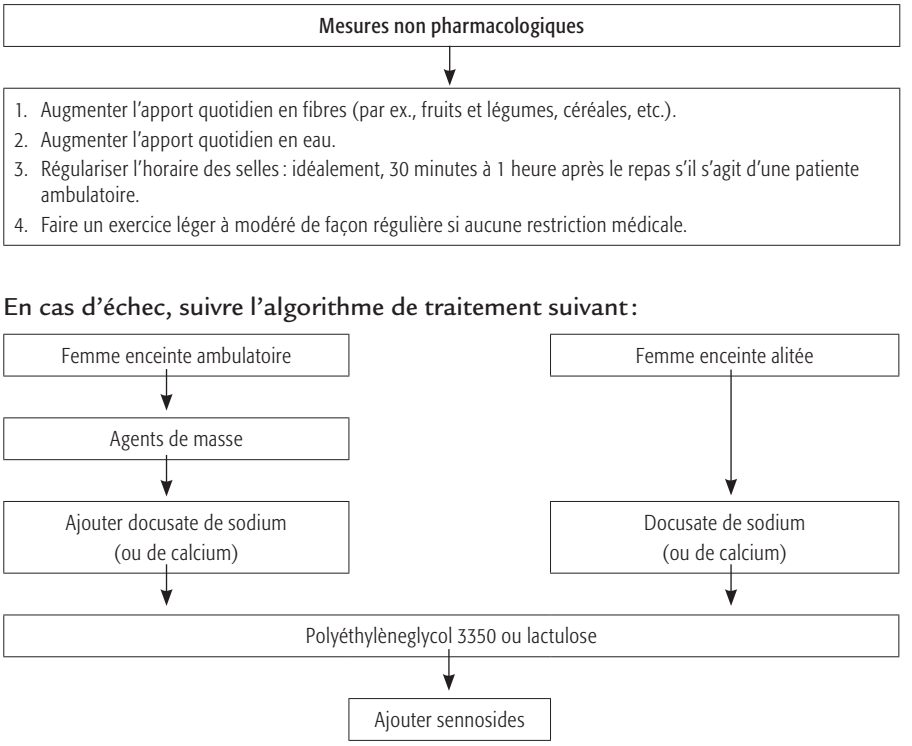
L'éducation des patientes sur les fonctions normales de l'intestin est aussi très importante[1,3,7]. Par exemple, plusieurs patientes ne savent pas qu'il n'est pas obligatoire d'avoir une selle par jour.

Mesures pharmacologiques

Si les études ayant démontré l'efficacité des laxatifs pendant la grossesse sont rares (seule l'efficacité des suppléments de fibres et les laxatifs stimulants a été démontrée), ils sont fréquemment recommandés en pratique lorsque la constipation persiste malgré les mesures non pharmacologiques (voir figure 1 et tableau II)[16,17]. Les laxatifs ayant une faible absorption et un bon profil d'innocuité doivent être priorisés. Comme pour la population générale, l'utilisation prolongée de laxatifs stimulants devrait être évitée puisqu'ils peuvent être associés à des effets indésirables importants (hypokaliémie, entéropathie exsudative, surcharge en sodium)[9].

Les laxatifs recommandés durant la grossesse et l'allaitement sont présentés dans le tableau II. Les données d'innocuité des laxatifs durant la grossesse et l'allaitement figurent dans les tableaux III et IV respectivement.

Figure 1
Exemple d'algorithme de traitement de la constipation[4,17,18]



Voir tableau II pour les posologies. À tout moment dans l'algorithme, poursuivre le traitement s'il est efficace ; diminuer les doses si les selles sont liquides. Des suppositoires de glycérine peuvent être utilisés au besoin.

Tableau II
Traitements de la constipation recommandés pendant la grossesse et l'allaitement

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie[8,9]	Suivi, commentaires
Première intention (voir figure 1)	**AGENTS DE MASSE**	• Posologies variables selon les produits. • Prendre avec beaucoup de liquide.	À utiliser chez les patientes ambulatoires seulement, car il existe un risque de fécalome chez les patientes alitées[4]. Pour les nouvelles utilisatrices, commencer graduellement. Peut causer des flatulences et des crampes abdominales[12]. Espacer de 2 heures la prise d'autres médicaments, car ils peuvent interférer avec leur absorption[9].
	DOCUSATE DE SODIUM OU DE CALCIUM	• Docusate de sodium : 100 mg par voie orale 2 fois par jour (ou 200 mg 1 fois par jour). Si inefficace, augmenter jusqu'à 200 mg par voie orale 2 fois par jour. • Docusate de calcium : 240 mg par voie orale 1 ou 2 fois par jour.	Des doses allant jusqu'à 400 à 1 600 mg par jour ont été utilisées dans des conditions particulières chez une population non enceinte (par ex., avec analgésiques narcotiques)[19].
	GLYCÉRINE (suppositoire)	• 1 suppositoire intrarectal au besoin. (maximum : 2 suppositoires par jour).	Garder 15 minutes si possible. Peuvent être utilisés lorsqu'il y a impaction au niveau du rectum. Effet osmotique[8]. Irritation rectale possible[9].
	LACTULOSE	• Débuter avec 15 mL par voie orale 2 fois par jour. Si nécessaire, augmenter la dose à 30 ml par voie orale 2 fois par jour	Peut être utilisé chez la femme diabétique[4,9,12,19]. Goût sucré, ne pas utiliser chez les patientes ayant des nausées, car il peut les exacerber, surtout aux doses les plus élevées[4,9]. Peut causer des flatulences et des crampes abdominales, surtout en début de traitement[9].
	POLYÉTHYLÈNE-GLYCOL 3350 (poudre pour solution)	• 17 g dans 240 mL de liquide par voie orale 1 fois par jour.	Recommandé pour traiter la constipation chronique[18]. Des doses allant jusqu'à 17 g dans 120 à 240 mL de liquide 2 fois par jour sont parfois utilisées[8].
Deuxième intention	**SENNOSIDES**	• 1 à 2 comprimés de 8,6 ou 12 mg par voie orale au coucher (maximum : 48 mg par jour).	Utilisation occasionnelle seulement. Utilisés en cas d'échec des autres agents[4,8,12]. Seraient plus efficaces que les agents de masse, mais ont plus d'effets indésirables (douleur abdominale et diarrhée)[16,17]. Utilisés dans la pratique chez les patientes traitées avec des narcotiques.

Troisième intention	**Polyéthylène-glycol avec électrolytes**	• 125 à 250 mL par voie orale 1 ou 2 fois par jour pendant 15 jours[4,20].	Utilisation occasionnelle seulement. Pour les cas réfractaires aux autres laxatifs[4].

Tableau III
Données sur l'innocuité des laxatifs pendant la grossesse

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Agents de masse		
Gomme de guar	• Aucune absorption orale[21]. • Étudié chez des femmes enceintes diabétiques ou ayant un prurit secondaire à une cholestase intra-hépatique[22-24].	Peut être utilisé tous les trimestres de la grossesse en raison de l'absence d'absorption.
Inuline	• Aucune absorption orale[25]. • Aucune donnée disponible chez la femme enceinte.	Peut être utilisé tous les trimestres de la grossesse en raison de l'absence d'absorption.
Méthylcellulose	• Poids moléculaire élevé, on ne s'attend pas à une absorption par voie orale[21]. • Aucune donnée disponible chez la femme enceinte.	Peut être utilisé tous les trimestres de la grossesse en raison de l'absence d'absorption.
Polycarbophile de calcium	• Aucune absorption orale[21]. • Aucun effet tératogène observé chez l'animal[21]. • Aucune donnée disponible chez la femme enceinte.	Peut être utilisé tous les trimestres de la grossesse en raison de l'absence d'absorption.
Psyllium	• Aucune absorption orale[1,20]. • Étude de surveillance effectuée chez plus de 100 femmes ayant eu une ordonnance de psyllium pendant le premier trimestre : pas d'augmentation du taux de malformations[26].	Peut être utilisé tous les trimestres de la grossesse en raison de l'absence d'absorption.
Agents hyperosmotiques		
Glycérine (suppositoire)	• Faible absorption rectale[14].	Peut être utilisée tous les trimestres de la grossesse.
Lactulose	• Faible absorption orale (3 %)[27]. • Aucun effet tératogène observé chez 3 espèces animales[1,28]. • Utilisé fréquemment dans la pratique malgré l'absence de données chez la femme enceinte. • 1 étude de cohortes portant sur 681 femmes traitées, soit 68 % des femmes enceintes ayant eu une prescription pour un traitement de la constipation (issues de grossesse non investiguées)[30].	Peut être utilisé en cas d'échec des mesures non pharmacologiques, des agents de masse et du docusate de sodium.
Polyéthylène-glycol (PEG 3350)	• Aucune absorption orale. • Aucune donnée disponible chez la femme enceinte. • 1 étude de cohortes portant sur 266 femmes traitées (PEG avec ou sans électrolytes), soit 29 % des femmes enceintes ayant eu une prescription pour un traitement de la constipation (issues de grossesse non investiguées)[30].	Peut être utilisé tous les trimestres de la grossesse. Cet agent est recommandé par l'American Gastroenterological Association comme traitement de première intention pour la constipation chronique chez la femme enceinte[18].

SALINS **HYDROXYDE DE MAGNÉSIUM** - Lait de magnésie **SULFATE DE MAGNÉSIUM** - Sel d'epsom **CITRATE DE MAGNÉSIUM** **PHOSPHATE DE SODIUM**	• Les salins hyperosmotiques peuvent provoquer une rétention hydrosodée chez la femme enceinte[1,3,12]. • Pas d'association avec des malformations congénitales à la suite d'une exposition au sulfate de magnésium[28].	En raison de leur profil d'effets indésirables, les salins ne sont pas des laxatifs recommandés pendant la grossesse. En cas de fécalome, d'autres choix sont disponibles : lavement à base d'eau + émollient ou suppositoire de bisacodyl, PEG + E, fragmentation digitale[3,12].
LAVEMENT - Polyéthylène-glycol avec électrolytes ou PEG + E	• Absorption négligeable et effet local. • Ne cause pas de déséquilibre hydro-électrolytique. • Poids moléculaire élevé (> 3 000 daltons) qui laisse supposer un faible transfert placentaire[4]. • 1 étude portant sur 40 femmes enceintes de 8 à 38 semaines et 1 notification de cas ont démontré que le PEG + E est efficace, qu'il occasionne peu d'effets indésirables et qu'il n'entraîne pas d'augmentation du risque de complication néonatale ou de malformation congénitale[4,20].	Un traitement à base de PEG + E peut être utilisé de façon occasionnelle dans les cas de constipation réfractaires aux autres traitements recommandés.
Émollients		
DOCUSATE DE SODIUM OU DE CALCIUM	• Malgré le manque de données disponibles, ces agents sont largement utilisés dans la pratique et aucun effet indésirable n'a été rapporté[1,3,29]. • Absorption rapportée mais non quantifiée à la suite d'une administration orale[27]. • 1 étude prospective effectuée auprès de 116 femmes enceintes, dont 30 étaient traitées durant le premier trimestre avec cet agent, n'a pas démontré d'augmentation du taux de malformations congénitales[1,28,31]. • 1 étude portant sur 232 nouveau-nés dont les mères avaient rempli une ordonnance de sels de docusate pendant le premier trimestre n'a pas non plus démontré d'augmentation du taux de malformations congénitales[1,28]. • 2 études de cohortes utilisant la même base de données rapportent un total de 792 femmes traitées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation[26,32]. • 1 notification de cas d'un nouveau-né atteint d'hypomagnésémie transitoire secondaire à l'hypomagnésémie maternelle, elle-même attribuée à une utilisation prolongée du docusate[28].	Peuvent être utilisés tous les trimestres de la grossesse.
Lubrifiants		
HUILE MINÉRALE LOURDE OU HUILE MINÉRALE EN GEL	• Absorption orale ou rectale minime[21,28]. • Diminue l'absorption des vitamines liposolubles ; une utilisation prolongée peut entraîner une déficience en vitamines chez la femme enceinte et provoquer une hypoprothrombinémie et un risque théorique d'hémorragie chez le fœtus[1,3,29]. • Aucune donnée disponible chez la femme enceinte.	N'est pas recommandée pendant la grossesse. Effets néfastes peu probables en cas d'exposition à court terme.

Stimulants		
Selon une étude effectuée sur des brebis, l'utilisation d'un agent stimulant (sennosides) n'a pas d'impact sur le déclenchement des contractions utérines[33].		
Bisacodyl	• Faible absorption orale ou rectale (5 %)[12]. • Aucune donnée disponible chez la femme enceinte	N'est pas un agent de première intention.
Cascara sagrada	• Absorption orale inconnue. • Pas d'augmentation du risque de base de malformation congénitale dans une étude portant sur 188 femmes enceintes traitées avec du cascara sagrada, dont 53 au premier trimestre[1,28].	N'est pas un agent de première intention. Le cascara sagrada fait partie d'une préparation contenant aussi de l'aloès. Les données limitées concernant l'utilisation de l'aloès sont présentées dans le chapitre 7 « Produits de santé naturels ».
Huile de ricin	• Voir le chapitre 7 « Produits de santé naturels ».	Ne devrait être utilisée ni comme laxatif ni pour déclencher le travail. Une femme enceinte qui prend de l'huile de ricin devrait consulter si elle a des contractions.
Sennosides, senné	• Aucun effet tératogène observé chez 2 espèces animales[33]. • Aucune absorption orale ; les métabolites ont une absorption minime[33]. • 1 étude cas-témoins portant sur 1 443 femmes ayant utilisé du senné pendant la grossesse (dont 760 au premier trimestre) n'a pas démontré d'augmentation du risque de malformation[36]. • 10 études portant sur un total de 937 femmes (trimestre non précisé) ayant utilisé une variété de préparations laxatives, principalement à base de senné, pendant une durée allant de 2 semaines à 9 mois rapportent une bonne efficacité avec peu d'effets indésirables maternels. Aucune augmentation du taux d'AS ou de travail prétermе n'a été démontrée, même chez des patientes à risque élevé de travail prétermе[33]. On ne rapporte pas non plus de taux accru d'anomalies, mais les issues de grossesse ne sont pas toujours spécifiées.	Peut être utilisé en cas d'échec des mesures non pharmacologiques et des autres agents (agents de masse, docusate, lactulose et PEG 3350).

AS : avortement spontané

Tableau IV
Données sur l'innocuité des laxatifs au cours de l'allaitement

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Agents de masse		
GOMME DE GUAR	• Aucune absorption orale[21]. • Aucune donnée disponible sur son utilisation pendant l'allaitement.	Compatible avec l'allaitement en raison de l'absence d'absorption.
INULINE	• Aucune absorption orale[25]. • Aucune donnée disponible sur son utilisation pendant l'allaitement.	Compatible avec l'allaitement en raison de l'absence d'absorption.
MÉTHYLCELLULOSE	• Poids moléculaire élevé, on ne s'attend pas à une absorption par voie orale[21]. • Aucune donnée sur son utilisation pendant l'allaitement.	Compatible avec l'allaitement en raison de l'absence d'absorption.
POLYCARBOPHILE DE CALCIUM	• Aucune absorption orale[21]. • Aucune donnée disponible sur son utilisation pendant l'allaitement.	Compatible avec l'allaitement en raison de l'absence d'absorption.
PSYLLIUM	• Aucune absorption orale[37,38]. • 1 étude rapporte une utilisation dans les premiers jours post-partum chez 11 femmes qui allaitaient leur enfant : aucun changement de la consistance des selles observé chez ces derniers[39].	Compatible avec l'allaitement en raison de l'absence d'absorption.
Agents hyperosmotiques		
GLYCÉRINE (suppositoire)	• Faible absorption rectale[14,38]. • Aucune donnée disponible sur son utilisation pendant l'allaitement.	Compatible avec l'allaitement en raison de sa faible absorption.
LACTULOSE	• Faible absorption orale (moins de 3 %)[27]. • Aucune donnée disponible sur son utilisation pendant l'allaitement.	Compatible avec l'allaitement en raison de sa faible absorption.
POLYÉTHY-LÈNEGLYCOL (PEG-3350)	• Absorption par voie orale négligeable[4]. • Aucune donnée disponible sur son utilisation pendant l'allaitement.	Compatible avec l'allaitement en raison de sa faible absorption.
SALINS **HYDROXYDE DE MAGNÉSIUM** - Lait de magnésie **SULFATE DE MAGNÉSIUM** - Sel d'epsom **CITRATE DE MAGNÉSIUM** **PHOSPHATE DE SODIUM**	• 15 à 30 % de la dose d'hydroxyde de magnésium est absorbée lorsqu'elle est administrée par voie orale, tandis que l'absorption varie entre 4 et 30 % pour le sulfate de magnésium[40]. • Le magnésium est un électrolyte présent dans le plasma[40]. • Voir le chapitre 42 « Migraines et céphalées » pour des données plus complètes sur le magnésium.	Compatibles avec l'allaitement.

Polyéthylène-glycol (avec électrolytes ou PEG + E)	• Absorption systémique négligeable et effet local[4]. • Aucune donnée disponible sur son utilisation pendant l'allaitement.	Compatible avec l'allaitement en raison de sa faible absorption.
Émollients		
Docusate de sodium ou de calcium	• Faible absorption orale[40]. • Excrétion dans le lait inconnue[29]. • Une combinaison de docusate de sodium et de dihydroxyanthraquinone a été administrée à 35 femmes en période de post-partum : 1 cas de diarrhée observé, mais le lien avec le laxatif n'a pas été démontré[38,40].	Compatible avec l'allaitement.
Lubrifiants		
Huile minérale lourde ou huile minérale en gel	• Absorption orale ou rectale minime[21,38]. • L'utilisation sur une base régulière peut entraîner une diminution de l'absorption des vitamines liposolubles chez la mère et entraîner des déficiences vitaminiques chez les nourrissons exclusivement allaités[38].	Compatible avec l'allaitement, sans toutefois être un agent de première intention à long terme.
Stimulants		
Bisacodyl	• Faible absorption orale ou rectale (moins de 5 %)[40,41]. • Aucune donnée disponible sur son utilisation pendant l'allaitement.	Compatible avec l'allaitement en raison de sa faible absorption.
Cascara sagrada	• Excrétion dans le lait inconnue[29,40]. • Absorption orale inconnue. • 2 notifications de cas suggèrent une augmentation de l'incidence de diarrhée chez les nourrissons dont les mères utilisaient du cascara ou du senné pendant l'allaitement[38,40] (voir « senné »).	N'est pas un agent de première intention.
Huile de ricin	• Transfert dans le lait maternel et absorption orale inconnus[29,40]. • Selon certains auteurs, la prise d'une grande quantité pourrait théoriquement entraîner divers effets indésirables comme la diarrhée, l'insomnie et des tremblements chez les enfants exposés[40].	N'est pas recommandé en raison d'un effet purgatif trop marqué[16,28].
Sennosides, senné	• Faible absorption orale[28]. • 2 études portant respectivement sur 25 et 50 femmes n'ont pas démontré le transfert des sennosides dans le lait maternel[28,37]. • 1 étude portant sur 20 femmes a démontré le transfert d'une faible quantité de rhein (métabolite actif des sennosides A et B) dans le lait maternel (0,007 % de la quantité administrée) ; aucun changement observé dans la consistance des selles de 10 nourrissons allaités[42]. • Il existe une controverse sur le lien entre l'utilisation de laxatifs de senné et la survenue de diarrhée chez les enfants allaités[41], mais le lien de cause à effet reste encore à prouver[37,38,41].	Compatibles avec l'allaitement.

Les hémorroïdes

Généralités

Définition

Les hémorroïdes sont souvent définies comme des varices anales formées par la dilatation anormale d'une veine de l'anus et du rectum[2]. Or, les hémorroïdes ne proviennent pas des veines : le sang qui s'écoule des hémorroïdes est rouge vif et non pourpre comme celui des veines[43]. Ce sont plutôt des coussins qui se sont déplacés du canal anal[43,44]. Elles sont dites externes ou internes selon qu'elles se développent au-dessous ou au-dessus de la ligne pectinée[12,43,44]. Elles peuvent aussi être mixtes lorsqu'il y a présence simultanée d'hémorroïdes externes et internes[44].

Épidémiologie

Les hémorroïdes sont un problème commun. On estime que 50 à 86 % des gens en sont atteints à un moment de leur vie[43,44] et qu'environ 25 à 35 % des femmes enceintes en sont affectées[45]. Il faut cependant être prudent dans l'interprétation des données épidémiologiques disponibles, puisque seulement 50 % des personnes qui affirment avoir des hémorroïdes en ont réellement. En effet, les hémorroïdes peuvent être confondues avec d'autres problèmes rectaux[44,46].

Étiologie et facteurs de risque

Plusieurs facteurs peuvent contribuer au développement d'hémorroïdes[44]. La cause principale semble être l'obstruction des veines hémorroïdales qui entraîne la congestion et l'hypertrophie des coussinets anaux internes[43]. Cette obstruction peut être occasionnée, entre autres, par la constipation, qui est un problème fréquent de la grossesse[12,43,44]. La congestion des coussinets peut aussi se produire lorsque ceux-ci sont anormalement mobiles comme c'est le cas lorsque la patiente souffre de diarrhée[43]. La congestion et l'hypertrophie contribuent à entraîner les coussinets anaux vers le bas du rectum, ce qui provoque l'apparition de symptômes dérangeants[43].

Les coussinets sont rattachés à la membrane externe du canal anal par des fibres musculaires. Le relâchement de ces fibres peut aussi provoquer l'apparition de problèmes hémorroïdaux. Certains facteurs tels que la constipation, l'effort lors de la défécation et la grossesse peuvent contribuer à ce relâchement[12,43,44]. Le fait de passer beaucoup de temps assis sur la toilette augmente le risque de souffrir d'hémorroïdes, puisque, dans cette position, la région anale est relâchée et les coussinets anaux ne sont plus supportés[44].

Effets de la grossesse sur les hémorroïdes

La grossesse est la cause la plus fréquente d'hémorroïdes symptomatiques[16,47]. Certains changements physiologiques spécifiques à la grossesse contribuent

au développement d'hémorroïdes. L'augmentation du volume sanguin de 25 à 40 % provoque en effet une dilatation et un engorgement des vaisseaux hémorroïdaux[1,12,43]. De plus, l'élargissement de l'utérus entraîne aussi une augmentation de la pression sur ces vaisseaux[43,47]. L'augmentation de la pression intra-abdominale peut également engendrer un problème d'hémorroïdes[44]. Finalement, la constipation, qui est un problème courant pendant la grossesse, est un important facteur prédisposant[43].

Les hémorroïdes persistent habituellement plus longtemps chez la femme enceinte. Chez plusieurs d'entre elles, elles se résorbent complètement uniquement après l'accouchement[48]. Les complications des hémorroïdes sont l'inflammation, la thrombose et le prolapsus[45]. De plus, à long terme, si les hémorroïdes prolabées ne sont pas traitées, la partie protubérante peut nuire à la fermeture complète et étanche du sphincter anal et la patiente risque alors d'avoir des écoulements fécaux incontrôlables[43].

Effets des hémorroïdes sur la grossesse

Si les hémorroïdes n'entraînent pas d'effet direct sur la grossesse, elles peuvent cependant provoquer des symptômes très incommodants qui peuvent nuire à la qualité de vie des patientes qui en sont atteintes[43].

Outils d'évaluation

Les symptômes d'hémorroïdes ne sont pas spécifiques à la femme enceinte. Les saignements et la sensation de gêne sont habituellement les premiers signes d'un problème hémorroïdaire[12,43]. Les autres symptômes fréquemment rapportés sont la douleur, le prurit et la sensation de défécation incomplète. Contrairement aux hémorroïdes externes, les hémorroïdes internes n'ont pas de fibres nerveuses sensibles et ne sont habituellement pas douloureuses[43,44].

Le diagnostic d'hémorroïdes est habituellement fait par inspection visuelle et par palpation de la région anale ou encore à l'aide d'une méthode invasive spéciale, l'anuscopie[12,46]. Les hémorroïdes externes ou étranglées (thrombose hémorroïdaire) sont généralement faciles à détecter lors de l'inspection, alors que l'anuscopie est essentielle pour détecter les hémorroïdes qui ne sont pas douloureuses[12,46].

Traitements des hémorroïdes recommandés pendant la grossesse et l'allaitement

Mesures non pharmacologiques

Le traitement des hémorroïdes chez la femme enceinte ou qui allaite est le même que celui qui est recommandé pour la population générale[43]. Les mesures non pharmacologiques devraient être privilégiées (voir tableau V). Il est recommandé de traiter la constipation en utilisant les méthodes décrites dans la section « Traitements de la constipation recommandés pendant la grossesse et l'allaitement »[43].

Tableau V
Mesures non pharmacologiques pour le traitement des hémorroïdes[45]

Augmenter l'apport quotidien en fibres (par ex., fruits et légumes, céréales, etc.).
Augmenter l'apport quotidien en eau.
Ne pas retarder l'envie d'aller à la selle.
Éviter de demeurer assis longtemps sur la toilette.
Éviter de forcer en allant à la selle.
Bien nettoyer la région anale après chaque selle.
Faire des bains de siège à l'eau tiède (40-50 °C) 3 à 4 fois par jour pendant 10 à 20 minutes (des bains de siège en plastique que l'on peut placer directement sur la toilette sont habituellement vendus en pharmacie).

TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

Le but du traitement pharmacologique est de soulager les symptômes[12,43,44]. Ainsi, pour soulager la douleur, l'utilisation d'analgésiques oraux tels que l'acétaminophène peut être recommandée (voir le chapitre 40 « Douleur »). Il peut aussi être nécessaire d'administrer un traitement pharmacologique contre la constipation[12].

Il existe toute une variété de produits pour soulager la douleur, la sensation de brûlure, la démangeaison, l'inconfort et l'irritation associés aux hémorroïdes[43,44]. Les options de première intention sont présentées dans le tableau VI. Il est cependant important de préciser que peu d'études ont évalué l'efficacité de ces produits pour le soulagement des symptômes associés aux hémorroïdes pendant la grossesse[16,41]. Parmi la variété de produits disponibles, les crèmes et les onguents devraient être privilégiés par rapport aux suppositoires. Ces derniers doivent en effet être introduits dans le rectum et vont au-delà de la région anorectale que l'on cherche à traiter[43,44]. Les produits topiques ne doivent cependant pas être utilisés pendant de longues périodes, car ils peuvent entraîner une sensibilisation du derme de l'anus et des problèmes dermatologiques permanents[46,49].

La sclérothérapie, la cryothérapie et la chirurgie sont réservées aux patientes dont les symptômes persistent malgré le traitement conventionnel[45].

Si les symptômes persistent pendant plus de sept à dix jours malgré l'application de médicaments en vente libre et que l'enflure reste présente après deux à quatre semaines, il est nécessaire de diriger la patiente vers un médecin[43]. Il peut alors s'agir de problèmes plus graves : infection intestinale, maladies inflammatoires intestinales, abcès, fistules, fissures anales, etc.[43].

Toute patiente présentant un saignement rectal devrait aussi consulter un médecin pour que ce dernier puisse en déterminer la cause exacte[43].

Tableau VI
Traitements des hémorroïdes recommandés pendant la grossesse et l'allaitement

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie	Suivi, commentaires
Soulagement de la douleur			
Première intention	**Acétaminophène**	• 650 à 1 000 mg par voie orale toutes les 4 à 6 heures (maximum : 4 000 mg par jour).	
Soulagement de la constipation (voir tableau II)			
Soulagement du prurit, de l'irritation et de la sensation de brûlure[29,43,44]			
Première intention	**Oxyde ou sulfate de zinc**	• Application locale (interne ou externe) après chaque selle (jusqu'à 6 fois par jour).	Astringent. Durée du traitement : 7 à 10 jours ou selon avis médical.
Deuxième intention	**Oxyde ou sulfate de zinc avec hydrocortisone 0,5-1 %**	• Application locale sur une petite région seulement, matin et soir et après chaque selle (jusqu'à 5 fois par jour).	Astringent et anti-inflammatoire. Durée du traitement : 7 à 10 jours ou selon avis médical.
	Oxyde ou sulfate de zinc avec pramoxine 1 % (± hydrocortisone 0,5-1 %)	• Application locale sur une petite région seulement, matin et soir et après chaque selle (jusqu'à 5 fois par jour).	Anesthésique. Ne pas utiliser pendant plus de 5 à 7 jours, car la pramoxine (anesthésique topique) peut masquer des problèmes plus graves (fistules, fissures anales, abcès, tumeurs)[43,44]. Légère sensation de brûlure possible lors de l'application. Possibilité de réaction allergique locale ou systémique[43].

Données sur l'innocuité des médicaments antihémorroïdaires pendant la grossesse

Malgré l'absence de données sur l'utilisation de ces produits chez la femme enceinte, les patientes traitées pendant la grossesse peuvent être rassurées, car l'absorption topique est probablement faible. Les agents recommandés sont cependant présentés dans le tableau VI.

Les données d'innocuité des analgésiques oraux sont présentées dans le chapitre 40 « Douleur » et celles des laxatifs, dans le tableau III.

Tableau VII
Données sur l'innocuité des médicaments antihémorroïdaires pendant la grossesse

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Anesthésiques locaux		
BENZOCAÏNE **DIBUCAÏNE** (Cinchocaïne) **PRAMOXINE**	• Faible absorption topique[29]. • Absorption possible en cas d'applications excessives ou si la peau est endommagée[44]. • Benzocaïne : 264 enfants exposés dont 73 au premier trimestre (26 sous forme de pastilles orales pour des traitements de 1 à 7 jours) : pas d'augmentation du taux de malformations majeures[50,51]. • 1 étude observationnelle portant sur 88 femmes traitées par une combinaison de pramoxine 1 % et d'hydrocortisone 1 % au troisième trimestre a démontré une diminution des symptômes associés aux hémorroïdes[48]. • 1 étude multicentrique portant sur 204 femmes traitées durant le troisième trimestre de la grossesse (incluant possiblement les 88 femmes citées ci-haut) : pas d'augmentation du risque de complications en grossesse (poids du bébé à la naissance, prématurité, état de santé des bébés à la naissance, taux de césariennes)[52]. • Aucune donnée disponible sur l'utilisation de la dibucaïne chez la femme enceinte[29].	Dermatite de contact possible en cas d'utilisation prolongée (plus de 7 jours)[44]. La pramoxine est un agent moins toxique et moins sensibilisant[43].
Anti-inflammatoires		
HYDROCORTISONE	• Voir le chapitre 13 « Affections cutanées » pour les données sur les corticostéroïdes topiques.	Peut être utilisée lorsque les produits à base de zinc ne sont pas efficaces ou qu'une action anti-inflammatoire est désirée.
Astringents		
HAMAMÉLIS **OXYDE DE ZINC** **SULFATE DE ZINC**	• Faible absorption topique attendue lorsque l'hamamélis est utilisé sous forme de compresse. • On ne s'attend pas à ce que l'utilisation de produits contenant du zinc modifie de façon significative les concentrations plasmatiques normales de zinc. • Aucune donnée disponible chez la femme enceinte.	Les compresses d'hamamélis et les produits pour les hémorroïdes contenant du zinc peuvent être utilisés durant la grossesse.
Kératolytiques		
ALLANTOÏNE **RÉSORCINOL**	• Aucune donnée disponible chez la femme enceinte.	Utilisation déconseillée en l'absence de donnée.
Protecteurs		
BISMUTH	• Absorption par voie rectale inconnue[43]. • Voir le chapitre 19 « Diarrhée ».	Usage déconseillé (même pour la population générale)[43].

Beurre de cacao **Glycérine** (Usage externe) **Huile minérale** **Kaolin** **Vaseline**	• Agents peu absorbés par la muqueuse rectale (saine ou endommagée)[43]. • Aucune donnée disponible chez la femme enceinte. • Souvent utilisés comme véhicules ou comme bases[43].	Ces agents peuvent être utilisés durant la grossesse lorsqu'ils sont présents dans des produits topiques pour soigner les hémorroïdes.
Huile de foie de morue **Huile de foie de requin**	• Absorption par voie rectale inconnue. • Aucune donnée disponible chez la femme enceinte. • Les huiles de foie de requin et de foie de morue sont des sources de vitamine A. • Effets chez le fœtus inconnus mais risques non exclus (voir le chapitre 6 « Nutrition, suppléments vitaminés, hygiène de vie et contraception »)[44].	Les options de traitement mieux connues devraient être privilégiées chez la femme enceinte.
Lanoline	• Absorption par voie rectale inconnue.	Potentiel allergisant[43]. Les produits pour les hémorroïdes qui en contiennent peuvent être utilisés durant la grossesse.
Révulsifs		
Menthol	• Aucune donnée disponible.	Risque de réaction d'hypersensibilité[43]. Une utilisation à court terme sur des hémorroïdes entraîne une faible exposition systémique et peut être envisagée durant la grossesse.
Vasoconstricteurs		
Épinéphrine **Phényléphrine**	• Risque d'absorption par voie rectale si la muqueuse est endommagée[43]. • Éphédrine et phényléphrine : voir le chapitre 38 « Rhume et grippe ». • Épinéphrine : 1 étude de surveillance portant sur 35 nouveau-nés exposés à l'épinéphrine pendant le premier trimestre (voie d'administration non spécifiée) ; pas d'augmentation du taux de malformations majeures[28].	Permet de diminuer l'absorption locale des anesthésiques locaux[40]. Devraient être utilisés avec prudence chez la femme enceinte, surtout en présence d'hypertension, de diabète ou de rétention hydrosodée[12]. Utilisation déconseillée en présence de saignements[43].
Autres		
Esculine	• Contient des dérivés coumariniques[53] (impact sur la grossesse inconnu). • Utilisation pour le traitement des hémorroïdes non documentée durant la grossesse.	L'esculine devrait être évitée durant la grossesse en raison du manque de données disponibles.
Framycétine	• Voir le chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse ».	L'utilisation topique sur des hémorroïdes est possible durant la grossesse.

Données sur l'innocuité des médicaments antihémorroïdaires pendant l'allaitement

Malgré l'absence de données sur l'utilisation de ces produits pendant l'allaitement, les patientes traitées peuvent continuer à allaiter, car l'absorption topique de la plupart de ces agents est probablement faible. Les agents recommandés sont cependant présentés dans le tableau VI.

Les données d'innocuité des analgésiques oraux sont présentées dans le chapitre 40 « Douleur » et celles des laxatifs, dans le tableau IV.

Tableau VIII
Données sur l'innocuité des médicaments antihémorroïdaires pendant l'allaitement

Médicament	Données d'innocuité	Commentaires
Anesthésiques locaux		
BENZOCAÏNE **DIBUCAÏNE** (cinchocaïne) **PRAMOXINE**	• Faible absorption topique[29,40]. • Absorption possible en cas d'applications excessives ou si la peau est endommagée[44]. • Aucune donnée disponible sur leur utilisation pendant l'allaitement[29,40].	Dermatite de contact possible en cas d'utilisation prolongée (plus de 7 jours)[44]. La pramoxine est un agent moins toxique et moins sensibilisant[43]. Association à un agent vasoconstricteur recommandée pour la dibucaïne et la benzocaïne afin de diminuer l'absorption et de prolonger la durée d'action[43]. Le risque d'effet indésirable pour le nouveau-né est probablement nul[28].
Anti-inflammatoires		
HYDROCORTISONE	• Voir le chapitre 13 « Affections cutanées » pour les données sur les corticostéroïdes topiques.	L'utilisation sous forme de produit topique pour hémorroïdes est compatible avec l'allaitement.
Astringents		
HAMAMÉLIS **OXYDE DE ZINC** **SULFATE DE ZINC**	• Faible absorption topique attendue lorsque l'hamamélis est utilisé sous forme de compresse. • On ne s'attend pas à ce que l'utilisation de produits contenant du zinc modifie de façon significative les concentrations plasmatiques normales de zinc. • Aucune donnée disponible sur leur utilisation pendant l'allaitement.	Les compresses d'hamamélis et les produits pour hémorroïdes contenant du zinc peuvent être utilisés durant l'allaitement.
Kératolytiques		
ALLANTOÏNE **RÉSORCINOL**	• Aucune donnée disponible.	Utilisation déconseillée en l'absence de donnée.
Protecteurs		
BISMUTH	• Absorption rectale inconnue[43]. • Aucune donnée disponible sur son utilisation pendant l'allaitement.	Usage déconseillé même pour la population générale[40].
BEURRE DE CACAO **GLYCÉRINE** (usage externe) **HUILE MINÉRALE** **KAOLIN** **VASELINE**	• Agents faiblement absorbés par la muqueuse rectale (saine ou endommagée)[40]. • Aucune donnée disponible sur leur utilisation pendant l'allaitement. • Souvent utilisés comme véhicules ou comme bases[40].	Ces agents peuvent être utilisés durant l'allaitement lorsqu'ils sont présents dans des produits topiques pour soigner les hémorroïdes.

Huile de foie de morue **Huile de foie de requin**	• Absorption rectale inconnue. • Aucune donnée disponible sur leur utilisation pendant l'allaitement.	L'utilisation de quelques doses en application topique sur les hémoroïdes est probablement sans risque pour le nourrisson allaité.
Lanoline	• Absorption rectale inconnue.	Potentiel allergisant[43]. Utilisation possible pour le traitement des hémorroïdes durant l'allaitement. Fréquemment utilisée pour la prévention et le traitement des gerçures lors de l'allaitement.
Révulsifs		
Menthol	• Aucune donnée disponible.	Risque de réaction d'hypersensibilité[43].
Vasoconstricteurs		
Épinéphrine **Phényléphrine**	• Risque d'absorption par voie rectale si la muqueuse est endommagée[43]. • Aucune donnée disponible sur leur utilisation par voie rectale pendant l'allaitement.	Permet de diminuer l'absorption locale des anesthésiques locaux[43]. Une utilisation à court terme est possible durant l'allaitement. Utilisation déconseillée en présence de saignements[43].
Autres		
Esculine	• Aucune donnée disponible sur son utilisation pendant l'allaitement n'a été retracée dans la documentation scientifique.	L'utilisation topique sur des hémorroïdes est possible durant l'allaitement.
Framycétine	• Voir le chapitre 29 « Anti-infectieux durant l'allaitement ».	L'utilisation topique sur des hémorroïdes est possible durant l'allaitement.

Références

1. Bonapace ES, J.-R., Fisher RS. « Constipation and diarrhea in pregnancy ». *Gastroenterol Clin North Am* 1998 ; 27 : 197-211.
2. Delamarre J, Delamarre F, Garnier M, et al. *Dictionnaire des termes de médecine*. 25e éd. Paris : Maloine ; 2000.
3. West L, Warren J, Cutts T. « Diagnosis and management of irritable bowel syndrome, constipation, and diarrhea in pregnancy ». *Gastroenterol Clin North Am* 1992 ; 21 : 793-802.
4. Otis S, Ferreira E. « Traitement de la constipation chez une femme enceinte avec le polyéthylèneglycol avec électrolytes : notification d'un cas et revue des écrits scientifiques ». *Pharmactuel* 2005 ; 38 : 277-81.
5. Cullen G, O'Donoghue D. « Constipation and pregnancy ». *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007 ; 21 : 807-18.
6. Bradley CS, Kennedy CM, Turcea AM, Rao SS, Nygaard IE. « Constipation in pregnancy: prevalence, symptoms, and risk factors ». *Obstet Gynecol* 2007 ; 110 : 1351-7.
7. Derbyshire EJ, Davies J, Detmar P. « Changes in bowel function: pregnancy and the puerperium ». *Dig Dis Sci* 2007 ; 52 : 324-8.
8. Powell PH, Fleming VH. « Diarrhea, constipation, and irritable bowel syndrome ». In : Talbert RL, DiPiro JT, Matzke GR, Posey LM, Wells BG, Yee GC, eds. *Pharmacotherapy : A pathophysiological approach*. 8th ed. New York : McGraw-Hill ; 2011.
9. Bowles-Jordan J. « Constipation ». In : Association des pharmaciens du Canada, éd. *Patient Self-Care: Helping patients make therapeutic choices*. 2nd ed. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada ; 2010 : 262-80.

10. Baron TH, Ramirez B, Richter JE. « Gastrointestinal motility disorders during pregnancy ». *Ann Intern Med* 1993 ; 118 : 366-75.
11. Ponce J, Martinez B, Fernandez A, et al. « Constipation during pregnancy: a longitudinal survey based on self-reported symptoms and the Rome II criteria ». *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008 ; 20 : 56-61.
12. Wald A. « Constipation, diarrhea, and symptomatic hemorrhoids during pregnancy ». *Gastroenterol Clin North Am* 2003 ; 32 : 309-22, vii.
13. Acs N, Banhidy F, Puho EH, Czeizel AE. « No association between severe constipation with related drug treatment in pregnant women and congenital abnormalities in their offspring: A population-based case-control study ». *Congenit Anom* (Kyoto) 2010 ; 50 : 15-20.
14. Rubin PH, Janowitz HD. « Digestive tract disorder ». In : Cohen WR, Cherry SD, Merkatz IR, eds. *Cherry and Merkatz's Complication of Pregnancy.* 5th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2000 : 305-17.
15. Keller J, Frederking D, Layer P. « The spectrum and treatment of gastrointestinal disorders during pregnancy ». *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008 ; 5 : 430-43.
16. Vazquez JC. « Constipation, haemorrhoids, and heartburn in pregnancy ». *Clin Evid* (Online) 2010 ; 8 : 1411.
17. Jewell DJ, Young G. « Interventions for treating constipation in pregnancy ». *Cochrane Database Syst* Rev 2001 : CD001142.
18. Mahadevan U, Kane S. « American Gastroenterological Association Institute medical position statement on the use of gastrointestinal medications in pregnancy ». *Gastroenterology* 2006 ; 131 : 278-82.
19. Beausoleil M. « Constipation et fécalome ». In : A.P.E.S, éd. *Guide pratique des soins palliatifs : gestion de la douleur et autres symptômes.* 4e éd. Montréal : APES ; 2008 : 183-96.
20. Neri I, Blasi I, Castro P, Grandinetti G, Ricchi A, Facchinetti F. « Polyethylene glycol electrolyte solution (Isocolan) for constipation during pregnancy: an observational open-label study ». *J Midwifery Womens Health* 2004 ; 49 : 355-8.
21. Thomson Reuters. *DRUGDEX® System (version électronique).* Greenwood Village, Colorado www.thomsonhc.com [consulté le 18 juin 2012]
22. Gylling H, Riikonen S, Nikkila K, Savonius H, Miettinen TA. « Oral guar gum treatment of intrahepatic cholestasis and pruritus in pregnant women: effects on serum cholestanol and other non-cholesterol sterols ». *Eur J Clin Invest* 1998 ; 28 : 359-63.
23. Kuhl C, Molsted-Pedersen L, Hornnes PJ. « Guar gum and glycemic control of pregnant insulin-dependent diabetic patients ». *Diabetes Care* 1983 ; 6 : 152-4.
24. Riikonen S, Savonius H, Gylling H, Nikkila K, Tuomi AM, Miettinen TA. « Oral guar gum, a gel-forming dietary fiber relieves pruritus in intrahepatic cholestasis of pregnancy ». *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000 ; 79 : 260-4.
25. Roberfroid MB. « Introducing inulin-type fructans ». *Br J Nutr* 2005 ; 93 Suppl 1 : S13-25.
26. Jick H, Holmes LB, Hunter JR, Madsen S, Stergachis A. « First-trimester drug use and congenital disorders ». *JAMA* 1981 ; 246 : 343-6.
27. American Society of Health-System Pharmacists. *AHFS Drug Information.* Bethesda : American Society of Health-System Pharmacists ; 2010.
28. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk.* 9th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2011.
29. Lewis JH, Weingold AB. « The use of gastrointestinal drugs during pregnancy and lactation ». *Am J Gastroenterol* 1985 ; 80 : 912-23.
30. Shafe AC, Lee S, Dalrymple JS, Whorwell PJ. « The LUCK study: Laxative Usage in patients with GP-diagnosed Constipation in the UK, within the general population and in pregnancy. An epidemiological study using the General Practice Research Database (GPRD) ». *Therap Adv Gastroenterol* 2011 ; 4 : 343-63.
31. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy.* Littleton : Publishing Sciences Group ; 1977.
32. Aselton P, Jick H, Milunsky A, Hunter JR, Stergachis A. « First-trimester drug use and congenital disorders ». *Obstet Gynecol* 1985 ; 65 : 451-5.
33. Leng-Peschlow E. « Senna and its rational use ». *Pharmacology* 1992 ; 44 : 1-52.
34. Steingrub JS, Lopez T, Teres D, Steingart R. « Amniotic fluid embolism associated with castor oil ingestion ». *Crit Care Med* 1988 ; 16 : 642-3.
35. Arsenault Y. « Quelle est la place de l'huile de ricin dans le déclenchement du travail ? » *Québec Pharmacie* 2000 ; 47 : 746-8.

36. Acs N, Banhidy F, Puho EH, Czeizel AE. « Senna treatment in pregnant women and congenital abnormalities in their offspring--a population-based case-control study ». *Reprod Toxicol* 2009 ; 28 : 100-4.
37. De Schuiteneer B, De Coninck B. *Médicaments et allaitement : Guide de prescription des médicaments en période d'allaitement.* 1re éd. Paris : Arnette Blackwell ; 1996.
38. Hagemann TM. « Gastrointestinal medications and breastfeeding ». *J Hum Lact* 1998 ; 14 : 259-62.
39. *LactMed (Drugs and Lactation Database),* 2012. http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT [consulté le 23 juin 2012]
40. Hale TW. *Medications and Mothers' Milk.* 14th ed. Amarillo, Texas : Hale Publishing ; 2010.
41. Gattuso JM, Kamm MA. « Adverse effects of drugs used in the management of constipation and diarrhoea ». *Drug Saf* 1994 ; 10 : 47-65.
42. Faber P, Strenge-Hesse A. « Relevance of rhein excretion into breast milk ». *Pharmacology* 1988 ; 36 Suppl 1 : 212-20.
43. Brunet C, Vinet S. « Toute la vérité sur les hémorroïdes ! » *Québec Pharmacie* 2003 ; 50 : 362-7.
44. Carruthers-Czyzewski P. « Hemorrhoids ». In : Association des pharmaciens du Canada, ed. *Patient Self-Care: Helping your patients make therapeutic choices.* 2nd ed. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada ; 2010 : 333-40.
45. Staroselsky A, Nava-Ocampo AA, Vohra S, Koren G. « Hemorrhoids in pregnancy ». *Can Fam Physician* 2008 ; 54 : 189-90.
46. Gearhart SL. « Symptomatic hemorrhoids ». *Dis Mon* 2004 ; 50 : 603-17.
47. Avsar AF, Keskin HL. « Haemorrhoids during pregnancy ». *J Obstet Gynaecol* 2010 ; 30 : 231-7.
48. Vohra S, Akoury H, Bernstein P, et al. « The effectiveness of Proctofoam-HC for treatment of hemorrhoids in late pregnancy ». *J Obstet Gynaecol Can* 2009 ; 31 : 654-9.
49. Nisar PJ, Scholefield JH. « Managing haemorrhoids ». *BMJ* 2003 ; 327 : 847-51.
50. Berkovitch M, Greenberg R, Gendler L, et al. « Sore throat treatment during pregnancy. A prospective, controlled, pilot study ». *Clin Drug Invest* 2002 ; 22 : 135-9.
51. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, Chambers C. *Drugs in Pregnancy and Lactation Update.* Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2011 ; 24(1).
52. Ebrahimi N, Vohra S, Gedeon C, et al. « The fetal safety of hydrocortisone-pramoxine (Proctofoam-HC) for the treatment of hemorrhoids in late pregnancy ». *J Obstet Gynaecol Can* 2011 ; 33 : 153-8.
53. Fetrow CW, Avila JR. *Professional's Handbook of Complementary & Alternative Medicine.* Springhouse : Sprinhouse Corporation ; 1999.

Licence enqc-10-USR-21169-CMD-21169 accordée le 26 octobre 2022
à Javiera Munoz - Lieu Ressource Parents

Chapitre 19

Diarrhée

Virginie Gagné, Lauriane Ginefri et Ema Ferreira

Généralités

Définitions

La diarrhée peut être décrite comme une évacuation anormalement fréquente de selles liquides avec ou sans douleurs abdominales[1,2]. Cette définition est très subjective, car la fréquence et la consistance des selles varient d'un individu à l'autre[2].

On parle de diarrhée aiguë si celle-ci dure moins de 14 jours. Les diarrhées aiguës sont souvent causées par des agents infectieux, des médicaments ou des intoxications alimentaires[3]. La diarrhée est considérée comme chronique si elle dure 14 jours et plus ou si plusieurs épisodes de diarrhée aiguë se produisent[3]. Les principales causes de la diarrhée chronique sont les problèmes inflammatoires comme la colite ulcéreuse[3].

Quant à la diarrhée du voyageur, elle se définit généralement par la présence de trois selles non formées ou plus sur une période de 24 heures et d'au moins un des symptômes suivants : fièvre, nausée, vomissement, crampes abdominales, défécation douloureuse ou sang dans les selles[3-5].

Épidémiologie

La prévalence de la diarrhée chez la femme enceinte n'est pas bien établie[1,6].

Étiologie

Dans la population générale, la diarrhée peut avoir une multitude d'étiologies : virus (Rotavirus, Norwalk), bactéries (*Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*), protozoaires (*Giardia*), amibes (*Entamoeba histolytica*), médicaments (agents cholinergiques, antibiotiques, laxatifs, misoprostol), sucres tels que sorbitol ou mannitol, pathologies qui entraînent une diminution de l'absorption intestinale d'eau, d'électrolytes et/ou de sels biliaires (maladie de Crohn, maladie cœliaque, déficience en lactase), autres pathologies chroniques (diabète, anxiété, certaines tumeurs), etc.[1,3,6-8]. Contrairement à la constipation, la plupart des cas de diarrhées chez la femme enceinte ne sont pas liés à la grossesse. Ils sont plutôt occasionnés par les mêmes causes que dans la population générale, et notamment par les agents infectieux (virus ou bactéries)[1,3,7,9].

Facteurs de risque

Tout contact avec une personne souffrant d'une diarrhée d'origine virale constitue un facteur de risque[2]. Les voyageurs sont aussi plus à risque d'être atteints. La prévalence de la diarrhée varie selon la région visitée. On estime que jusqu'à 55 % des voyageurs qui se rendent dans des pays en voie de développement en sont affectés[5]. La destination et le type de voyage constituent les facteurs de risque les plus importants de la diarrhée du voyageur[5,10]. Les régions où le risque est le plus élevé sont l'Afrique, l'Asie du Sud, l'Amérique latine et le Moyen-Orient[5]. Il est déconseillé aux femmes enceintes de se rendre dans les pays en voie de développement, car le risque de contracter la diarrhée des voyageurs ainsi que d'autres maladies endémiques y est élevé[6,11].

Effets de la grossesse sur la diarrhée de la mère

Il n'existe aucune étude sur les effets des changements physiologiques de la grossesse sur la diarrhée dans la littérature médicale[1].

Les épisodes de diarrhée qui surviennent pendant la grossesse peuvent aussi être causés par une exacerbation d'une maladie inflammatoire de l'intestin (voir le chapitre 20 « Maladies inflammatoires de l'intestin »).

Effets de la diarrhée sur la grossesse

Les épisodes de diarrhée sont habituellement légers à modérés et répondent rapidement au traitement de support. Bien que négligeables, leurs effets sur la grossesse peuvent être dérangeants et diminuer la capacité à accomplir les activités quotidiennes[3,12]. Dans de rares cas, la diarrhée peut être un signe de travail prétermе, surtout si elle s'accompagne de pertes vaginales[9,12]. Elle est alors causée par la relaxine, une hormone produite par le placenta qui semble être liée au travail prétermе[9,12,13]. Il est donc important d'identifier la cause de la diarrhée chez la femme enceinte[12].

Une diarrhée non traitée ou chronique comporte un risque de déshydratation qui peut entraîner des désordres électrolytiques et d'autres conséquences tels qu'une hypovolémie pouvant nuire à la perfusion placentaire ou le déclenchement du travail préterme[1,3,11,14].

L'infection systémique à *Salmonella*, l'une des causes de la diarrhée, peut aussi être la cause d'une infection intra-utérine[1].

La diarrhée peut en outre s'accompagner d'hémorroïdes, qui sont d'autant plus fréquentes chez la femme enceinte (voir le chapitre 18 « Constipation et hémorroïdes »)[3].

Outils d'évaluation

Les symptômes de la diarrhée ne sont pas spécifiques à la femme enceinte. Ainsi, une évaluation de routine de la diarrhée doit être effectuée et inclure l'identification de la cause, tel que mentionné précédemment[7].

Puisque la plupart des épisodes de diarrhée sont légers et temporaires, une évaluation poussée n'est généralement pas nécessaire[6]. Elle est toutefois requise si la diarrhée est profuse et risque d'entraîner une déshydratation, en présence de fièvre de plus de 38,3 °C ou de sang, ou s'il n'y a pas d'amélioration après 48 heures[6]. Dans ces situations, certaines analyses peuvent être faites à partir d'échantillons de selles : cultures bactériennes, analyse pour œufs et parasites, examen histologique pour leucocytes fécaux, recherche de la toxine du *Clostridium difficile*[1]. Si la diarrhée se prolonge et ne répond pas aux traitements habituels, une sigmoïdoscopie flexible peut être effectuée afin d'exclure la possibilité de maladies inflammatoires de l'intestin, de maladie cœliaque et d'autres formes de colites[1,12,15]. La sigmoïdoscopie flexible peut être utilisée chez la femme enceinte[1,15].

Les professionnels de la santé doivent être capables de détecter les signes physiques qui accompagnent la diarrhée afin de prévenir la déshydratation et les complications potentielles[12]. Il peut être nécessaire de faire un monitorage étroit du bien-être du fœtus (pouls et monitorage fœtal [tocographie ou non stress test]) et de surveiller la présence de signes et symptômes indiquant un début de travail préterme[12].

Traitements antidiarrhéiques recommandés pendant la grossesse et l'allaitement

Il est important d'établir la cause de la diarrhée et, si possible, de la corriger[12]. La diarrhée répond généralement au traitement de support en 24 à 96 heures[12]. Si elle persiste, la patiente doit être adressée à un médecin pour une investigation plus poussée[12].

Mesures non pharmacologiques

La première étape consiste à utiliser les mesures non pharmacologiques. Il est primordial de prévenir la déshydratation afin de maintenir l'équilibre hydro-électrolytique[3,8,12]. On peut notamment conseiller à la patiente de prendre des solutions de réhydratation (de préférence commerciales, sinon maison) dès l'apparition de selles molles et plus fréquentes[14]. La consommation de jus de fruits ou de thé sucré n'est pas recommandée, car leur teneur trop élevée en glucides peut exacerber la diarrhée[3]. En général, une réhydratation orale adéquate suffit à traiter la plupart des patientes et à prévenir les complications de la diarrhée[3]. Un traitement pharmacologique de courte durée peut ensuite être établi (voir tableau I). Les données sur l'innocuité des antidiarrhéiques pendant la grossesse et l'allaitement sont présentées, respectivement, dans les tableaux II et III.

Tableau I
Traitements de la diarrhée non infectieuse recommandés pendant la grossesse et l'allaitement

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie	Suivi et commentaires
Première intention	**ATTAPULGITE** (silicate d'aluminium et de magnésium)	• 1 200-1 500 mg au début, puis 1 200-1 500 mg après chaque selle liquide (maximum de 8 400 mg par jour)[3].	Bien toléré[3]. Utile pour le traitement de la diarrhée légère à modérée[3,14]. Augmente la consistance des selles, mais ne corrige pas la perte liquidienne et électrolytique[14]. Effectuer un suivi de l'amélioration après 24-48 heures. Ne pas utiliser plus de 2 jours sans supervision médicale[3].
	PSYLLIUM	• Doses variables selon les différentes formulations. Se référer à la posologie indiquée par le fabricant. • Mélanger à un peu de liquide.	Utilisé pour sa capacité à absorber l'eau[7]. Prévoir un délai d'au moins 2 heures entre la prise de psyllium et celle de tout autre médicament[3].
Deuxième intention	**LOPÉRAMIDE**	• 4 mg par voie orale pour 1 dose, puis 2 mg par voie orale après chaque selle liquide (maximum de 16 mg par jour)[3].	Cesser l'utilisation si les symptômes persistent plus de 48 heures et en cas de fièvre, de sang ou de pus dans les selles[3]. Parfois utile pour traiter la diarrhée du voyageur lorsque celle-ci est « légère » (c.-à-d. en l'absence de fièvre et de sang ou de pus dans les selles), mais pas pour sa prévention[3,5].

Autre traitement	**Cholestyramine**	• 4 g toutes les 12 heures[3].	Surtout utilisée lorsque la diarrhée est causée par une malabsorption de sels biliaires[8,16]. Peut empêcher l'absorption d'autres médicaments. Prendre 1 h après ou 4 heures avant les autres médicaments.

Données sur l'innocuité des médicaments utilisés pour traiter la diarrhée au cours de la grossesse

Les données d'innocuité des antibiotiques sont présentées dans le chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse ». Se référer au chapitre 18 « Constipation et hémorroïdes » pour les données sur le psyllium et au chapitre 16 « Dyslipidémies » pour celles sur la cholestyramine.

Tableau II
Données sur l'innocuité des médicaments utilisés pour traiter la diarrhée au cours de la grossesse

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Antidiarrhéiques		
Attapulgite (silicate de magnésium et d'aluminium)	• S'apparente au kaolin, dont la BD orale est nulle et qui n'a aucun effet systémique connu[7,17]. • Aucune donnée disponible chez la femme enceinte[7,17,18].	L'attapulgite peut être utilisée tous les trimestres de la grossesse étant donné sa biodisponibilité orale nulle.
Chlorhydrate de diphénoxylate/atropine	• Passage placentaire inconnu, mais le poids moléculaire du métabolite actif, le difénoxine, est assez faible pour traverser le placenta[17]. • BD orale : 90 %[19]. • Dans une étude, 7 femmes traitées après le premier trimestre ont donné naissance à des enfants sans malformations[17]. • Dans une étude de surveillance, 179 enfants ont été exposés au diphénoxylate (probablement combiné avec l'atropine) durant le premier trimestre : 9 malformations majeures (sans patron d'anomalies) ont été observées, mais aucune association entre ces malformations et le diphénoxylate n'a été mise en évidence[17].	S'il est préférable de choisir une option de traitement faiblement absorbée ou dont l'utilisation pendant la grossesse est mieux documentée, aucun suivi obstétrical spécifique n'est nécessaire en cas d'exposition durant la grossesse.
Lopéramide	• BD orale : négligeable (environ 0,3 %)[14,20] • Dans une étude de surveillance, 108 nouveau-nés ont été exposés au lopéramide durant le premier trimestre de la grossesse : 6 malformations majeures ont été observées, dont 3 anomalies cardiovasculaires[14,17]. (Suite page 442)	Le lopéramide peut être utilisé à n'importe quel trimestre de la grossesse.

LOPÉRAMIDE (suite)	• 1 étude prospective portant sur 105 femmes enceintes, dont 89 au premier trimestre, n'a pas montré de différence significative par rapport au groupe témoin pour les issues de grossesse analysées (malformations majeures, malformations mineures, AS, naissances prématurées)[20]. • 1 étude plus récente portant sur 638 femmes avec 651 enfants ayant pris du lopéramide en début de grossesse a évalué le risque de malformation chez les enfants exposés : 43 enfants présentaient des anomalies congénitales, dont 33 considérées comme sévères (incluant 2 malformations du tube neural, 10 anomalies cardiovasculaires, 4 fentes labiopalatines, 7 hypospadias). Seul le risque d'hypospadias était significativement augmenté (RR : 3,2 ; IC95 % : 1,3-6,6)[21]. Cette trouvaille pourrait être aléatoire et liée au fait que plusieurs analyses ont été faites.	
SUBSALICYLATE DE BISMUTH	• Le bismuth est faiblement absorbé[14,17,22]. La fraction absorbée se concentre au niveau placentaire pour se lier aux tissus fœtaux[14]. • La fraction salicylate est absorbée[6,7,17] (voir le chapitre 40 « Douleur »). Dans une étude de surveillance, 15 cas d'exposition à des sels de bismuth (mais pas au subsalicylate) durant le premier trimestre ne suggérant pas un risque augmenté de malformation congénitale[17]. Dans cette même étude, 5 cas de hernies inguinales ont été rapportés parmi 144 enfants exposés à un moment de la grossesse[17].	La partie bismuth présente peu de risque étant donné sa faible absorption. La fraction salicylate est cependant absorbée et les précautions associées à l'utilisation des salicylés doivent être prises en compte (voir le chapitre 40 « Douleur »). L'utilisation du subsalicylate de bismuth devrait être évitée durant la grossesse.
Probiotiques		
PROBIOTIQUES	• Voir le chapitre 7 « Produits de santé naturels ».	Bien qu'encore limitées, les données disponibles n'indiquent pas un risque tératogène majeur. Leur utilisation pour cette indication peut être envisagée chez la femme enceinte lorsqu'elle est jugée nécessaire.

AS : avortement spontané ; BD : biodisponibilité

Données sur l'innocuité des médicaments utilisés pour traiter la diarrhée au cours de l'allaitement

Les données sur l'innocuité des antibiotiques sont présentées dans le chapitre 29 « Anti-infectieux durant l'allaitement ». Se référer au chapitre 18 « Constipation et hémorroïdes » pour les données sur le psyllium et au chapitre 16 « Dyslipidémies » pour celles sur la cholestyramine.

Tableau III
Données sur l'innocuité des médicaments utilisés pour traiter la diarrhée au cours de l'allaitement

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Antidiarrhéiques		
Attapulgite (silicate de magnésium et d'aluminium)	• S'apparente au kaolin, dont la BD orale est nulle[17]. • Aucune donnée sur son transfert dans le lait maternel[18].	Compatible avec l'allaitement étant donné l'absence d'absorption orale.
Chlorhydrate de diphénoxylate/atropine	• Transfert dans le lait maternel d'après le fabricant[18]. • Le sulfate d'atropine pourrait inhiber la lactation[18].	Non recommandé en raison de l'absence de données et du transfert présumé dans le lait maternel.
Lopéramide	• BD orale : négligeable (0,3 %)[19]. • 6 femmes en post-partum immédiat ont reçu 2 doses de 4 mg d'oxyde de lopéramide (intervalle de 12 heures entre chaque dose), une prodrogue du lopéramide : l'exposition d'un enfant allaité exclusivement est estimée à 0,03 % de la DMAP[17,19,22].	Le lopéramide est compatible avec l'allaitement.
Subsalicylate de bismuth	• Le bismuth est faiblement absorbé par voie orale[17,22], mais les salicylates sont absorbés puis excrétés dans le lait maternel et pourraient être absorbés par l'enfant[22]. • L'absorption des salicylates chez les nouveau-nés est associée à une augmentation du risque de syndrome de Reye. Ce problème n'a toutefois jamais été rapporté à la suite de l'utilisation du salicylate de bismuth[19].	L'utilisation du salicylate de bismuth n'est pas recommandée durant l'allaitement en raison de sa composante salicylée (voir le chapitre 40 « Douleur »).
Probiotiques		
Probiotiques	• Voir le chapitre 7 « Produits de santé naturels ».	Un supplément de probiotiques n'est pas contre-indiqué pendant l'allaitement.

BD : biodisponibilité ; DMAP : dose maternelle ajustée au poids

Traitements pharmacologiques de la diarrhée du voyageur recommandés pendant la grossesse et l'allaitement

Les mesures non pharmacologiques citées précédemment s'appliquent également en première intention dans le contexte de la diarrhée du voyageur.

D'après une revue des parasitoses intestinales lors de la grossesse effectuée en 1985, le traitement de la femme enceinte ne devrait être envisagé que si le parasite occasionne un problème clinique ou un problème de santé publique[23].

Le choix de l'antibiothérapie doit se faire en tenant compte de la destination, du risque de résistance ainsi que des données d'innocuité durant la grossesse. Le

tableau IV présente les traitements recommandés pour la diarrhée du voyageur pour les étiologies les plus fréquentes. Le traitement des diarrhées causées par des parasites n'est pas abordé.

Tableau IV
Traitements de la diarrhée du voyageur recommandés pendant la grossesse et l'allaitement

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie	Suivi et commentaires
Première intention	**AZITHROMYCINE**[5,10,11]	• 1 000 mg par voie orale en 1 dose[5,10].	Peut être utilisé tous les trimestres de la grossesse.
		• 500 mg par voie orale 1 fois par jour pendant 3 jours[5,10,24]	
	CÉFIXIME[10,11]	• 400 mg par voie orale en 1 dose[10].	Déconseillée pour le traitement de la shigellose et des bactéries du genre *campylobacter* en raison de sa faible efficacité[10,33].
Deuxième intention	**CIPROFLOXACINE**	• 500 à 1 000 mg par voie orale en 1 dose[1].	Réserver pour les cas où l'azithromycine ou le céfixime ne peuvent être utilisés (voir les chapitres 28 et 29 « Anti-infectieux durant la grossesse » et « Anti-infectieux durant l'allaitement »). Risque de photosensibilisation.
		• 500 mg 2 fois par jour pendant 3 jours[10].	

Vaccination

L'utilisation du vaccin contre la diarrhée à *Escherichia coli* entérotoxinogène (ETEC) et le choléra (Dukoral[md]) pendant la grossesse n'a pas fait l'objet d'études. Puisque ce vaccin est inactivé et qu'il est faiblement absorbé par voie orale, il est peu probable qu'il présente un risque augmenté d'anomalie au cours de la grossesse. Son utilisation peut donc être envisagée pour une patiente qui prévoit de séjourner dans une zone à risque élevé. Il est compatible avec l'allaitement. Le lecteur peut consulter le chapitre 31 « Immunisation » pour les données sur l'innocuité de ce vaccin. Les données sur l'innocuité des anti-infectieux sont présentées dans les chapitres 28 et 29 « Anti-infectieux durant la grossesse » et « Anti-infectieux durant l'allaitement ».

Diarrhées associées à *Clostridium difficile*

Clostridium difficile est une bactérie anaérobie Gram positif qui est responsable de la majorité des diarrhées infectieuses nosocomiales et dont la transmission se fait par l'acquisition des spores présentes dans l'environnement[25]. Les infections à *C. difficile* vont du portage asymptomatique à des infections sévères pouvant entraîner le décès[25].

Si son incidence dans la population générale n'est pas clairement établie, elle ne cesse d'augmenter au fil des années et constitue un problème de santé publique. De plus, l'émergence d'une nouvelle souche plus virulente et provoquant des symptômes plus sévères, NAP1 (*North American Pulsed-Field type 1*), soulève des inquiétudes[26].

Plusieurs études ont évalué les facteurs de risque associés aux infections à *C. difficile*. Les trois principaux sont : l'administration d'un traitement antibiotique récent, une hospitalisation récente et un âge d'au moins 65 ans[27].

Pour éviter la propagation, les mesures préventives d'hygiène doivent être respectées, principalement le lavage des mains et la désinfection de l'environnement[28].

Jusqu'à récemment, la femme enceinte n'était pas considérée comme une personne à risque pour ces infections. Un rapport du Centers for Disease Control and Prevention publié en 2005 a cependant suggéré une augmentation de l'incidence et de la sévérité des diarrhées associées à *C. difficile* pendant la période du peri-partum[29]. L'hospitalisation et l'utilisation d'antibiotiques, qui sont souvent fréquentes en peri-partum, pourraient favoriser le développement de ces infections. D'après des données américaines sur les hospitalisations, la Nationwide Inpatient Sample (NIS), le nombre de cas d'infections à *C. difficile* pendant la période du peri-partum a doublé, passant de 129 cas en 1998 à 294 en 2006. L'incidence est ainsi passée de 0,4 à 0,7 pour 100 000 accouchements[30]. Par ailleurs, plusieurs cas d'infections sévères résultant en choc septique, mégacôlon toxique ou décès chez des femmes enceintes ont été publiés ces dernières années[29,31,32]. Si les données récentes suscitent certaines inquiétudes, les éléments permettant d'identifier les femmes enceintes comme une population plus à risque de contracter une infection à *C. difficile* sont encore insuffisants[27,30-32].

Le diagnostic d'infection à *C. difficile* est le même chez la femme enceinte que dans la population générale. Il est basé sur des éléments cliniques et biologiques[26] :

- Présence de diarrhée (au moins trois selles non formées sur une période maximale de 24 heures consécutives) ;
- Présence positive dans les selles de la bactérie ou de ses toxines, ou coloscopie ou histopathologie identifiant une colite pseudomembraneuse.

Le principe de traitement est le même chez la femme enceinte et qui allaite que dans la population générale. Il associe des mesures non pharmacologiques à une antibiothérapie et seules les patientes symptomatiques devraient être traitées[28].

Les mesures non pharmacologiques consistent tout d'abord en une réhydratation de la patiente (voir les recommandations dans la section « Mesures non pharmacologiques »). Si la femme est traitée avec un antibiotique, il faut envisager un arrêt du traitement, si cela est possible[28].

Le traitement pharmacologique est basé sur l'utilisation du métronidazole ou de la vancomycine (voir tableau V). Les données d'innocuité de ces deux médicaments sont présentées dans les chapitres 28 et 29 « Anti-infectieux durant la grossesse » et « Anti-infectieux durant l'allaitement ».

Les médicaments antipéristaltiques tels que le lopéramide, le diphénoxylate et les opiacés sont déconseillés, car ils pourraient favoriser la survenue de complications sévères[28].

Tableau V
Traitements des infections à *Clostridium difficile* recommandés pendant la grossesse et l'allaitement[28]

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie	Suivi et commentaires
Première intention	**MÉTRONIDAZOLE**	• 500 mg par voie orale 3 fois par jour pendant 10 jours. • La voie intraveineuse peut être utilisée dans certains cas graves ou lorsque le traitement par voie orale n'est pas possible.	Les doses et les durées de traitement peuvent varier selon la gravité et le nombre d'épisodes. Le métronidazole et la vancomycine peuvent être utilisés pour cette indication tous les trimestres de la grossesse et pendant l'allaitement (voir les chapitres 28 et 29 « Anti-infectieux durant la grossesse » et « Anti-infectieux durant l'allaitement » pour les données d'innocuité).
	VANCOMYCINE	• 125 à 500 mg par voie orale 4 fois par jour pendant 14 jours.	

Références

1. Bonapace ES, Jr., Fisher RS. « Constipation and diarrhea in pregnancy ». *Gastroenterol Clin North Am* 1998 ; 27 : 197-211.
2. Spruill WJ, Wade WE. « Diarrhea, constipation and irritable bowel syndrome ». In : DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, rédacteurs. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach.* 6th ed. Toronto : McGraw-Hill Medical publishing division ; 2005.
3. Forrester A. « Diarrhea ». In : *Patient Self-Care. Helping your patients make therapeutic choices.* 2nd ed. Ottawa : Canadian Pharmacists Association ; 2010.
4. Odell LJ, Larson TA. « Gastrointestinal infections and enterotoxigenic poisonings ». In : DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, rédacteurs. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach.* 4th ed. New York : The McGraw-Hill Companies Inc. ; 1999.
5. Yates J. « Traveler's diarrhea ». *Am Fam Physician* 2005 ; 71 : 2095-100.
6. Wald A. « Constipation, diarrhea, and symptomatic hemorrhoids during pregnancy ». *Gastroenterol Clin North Am* 2003 ; 32 : 309-22, vii.
7. Baron TH, Ramirez B, Richter JE. « Gastrointestinal motility disorders during pregnancy ». *Ann Intern Med* 1993 ; 118 : 366-75.
8. Kent AJ, Banks MR. « Pharmacological management of diarrhea ». *Gastroenterol Clin North Am* 2010 ; 39 : 495-507.
9. Farmer PS. « Gastrointestinal products ». In : *Nonprescription Drug Reference for Health Professionals.* 1st ed. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada ; 1996.
10. Relevé des maladies transmissibles au Canada. *Déclaration sur la diarrhée du voyageur.* Ministère de la santé, 2001.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). « Chapter 8 – Advising travelers with specific needs. Traveling while pregnant ». *Health Information for International Travel. The Yellow Book* ; 2010.
12. West L, Warren J, Cutts T. « Diagnosis and management of irritable bowel syndrome, constipation, and diarrhea in pregnancy ». *Gastroenterol Clin North Am* 1992 ; 21 : 793-802.

13. Weiss G, Goldsmith LT. « Mechanisms of relaxin-mediated premature birth ». *Ann N Y Acad Sci* 2005 ; 1041 : 345-50.

14. Pellerin A, Morneau G. « La trousse de voyage pour la femme enceinte ». *Québec Pharmacie* 2002 ; 49 : 375-80.

15. Rubin PH, Janowitz HD. « Digestive tract disorder ». In : *Cherry and Merkatz's Complication of Pregnancy*. 5th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2000.

16. Mahadevan U, Kane S. « American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy ». *Gastroenterology* 2006 ; 131 : 283-311.

17. Briggs GG, Freeman RK, Summer JY. *Drugs in Pregnancy and Lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk*. 9th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2011.

18. Lewis JH, Weingold AB. « The use of gastrointestinal drugs during pregnancy and lactation ». *Am J Gastroenterol* 1985 ; 80 : 912-23.

19. Hale TW. *Medications and Mothers' Milk*. 14th ed. Amarillo : Hale Publishing ; 2010.

20. Einarson A, Mastroiacovo P, Arnon J, et al. « Prospective, controlled, multicentre study of loperamide in pregnancy ». *Can J Gastroenterol* 2000 ; 14 : 185-7.

21. Kallen B, Nilsson E, Otterblad Olausson P. « Maternal use of loperamide in early pregnancy and delivery outcome ». *Acta Paediatr* 2008 ; 97 : 541-5.

22. Hagemann TM. « Gastrointestinal medications and breastfeeding ». *J Hum Lact* 1998 ; 14 : 259-62.

23. D'Alauro F, Lee RV, Pao-In K, Khairallah M. « Intestinal parasites and pregnancy ». *Obstet Gynecol* 1985 ; 66 : 639-43.

24. Juckett G. « Prevention and treatment of traveler's diarrhea ». *Am Fam Physician* 1999 ; 60 : 119-24, 35-6.

25. Candiotto A, Pascoli I, Gritti A, Busato E, Dal Pozzo G. « Toxic megacolon complicating a Clostridium difficile infection in a pregnant woman ». *J Med Microbiol* 2010 ; 59 : 124-6.

26. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. « Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) ». *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010 ; 31 : 431-55.

27. Venugopal AA, Gerding DN, Johnson S. « Clostridium difficile infection rates and spectrum of disease among peripartum women at one hospital from 2003 to 2007 with molecular typing analysis of recovered Clostridium difficile isolates ». *Am J Infect Control* 2011 ; 39 : 206-11.

28. Anderson PO, Sauberan J. *LactMed (Drugs and Lactation Database)* http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT [consulté le 2 mars 2012]

29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). « Severe Clostridium difficile-associated disease in populations previously at low risk--four states, 2005 ». *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005 ; 54 : 1201-5.

30. Unger JA, Whimbey E, Gravett MG, Eschenbach DA. « The emergence of Clostridium difficile infection among peripartum women: a case-control study of a C. difficile outbreak on an obstetrical service ». *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011:267249.

31. Garey KW, Jiang ZD, Yadav Y, Mullins B, Wong K, Dupont HL. « Peripartum Clostridium difficile infection: case series and review of the literature ». *Am J Obstet Gynecol* 2008 ; 199 : 332-7.

32. Rouphael NG, O'Donnell JA, Bhatnagar J, et al. « Clostridium difficile-associated diarrhea: an emerging threat to pregnant women ». *Am J Obstet Gynecol* 2008 ; 198 : 635 e1-6.

33. Agende la santé publique du Canada. *Déclaration relative à la voyageuse enceinte.* RMC, mars 2010.

Licence enqc-10-USR-21169-CMD-21169 accordée le 26 octobre 2022
à Javiera Munoz - Lieu Ressource Parents

Chapitre 20

Maladies inflammatoires de l'intestin

Kateri Lévesque et Lydjie Tremblay

Généralités

Les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) regroupent deux pathologies chroniques distinctes : la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse.

Définition

Ces deux maladies se caractérisent par une activité immunitaire chronique et l'inflammation du tractus digestif. La maladie de Crohn peut atteindre l'ensemble du tractus digestif, mais elle touche plus souvent l'iléon et le colon proximal. L'atteinte est discontinue et transmurale[1]. Le site atteint tend à rester stable dans le temps[2]. La colite ulcéreuse implique quant à elle la couche superficielle de la muqueuse intestinale. Elle débute dans la majorité des cas au niveau du rectum et s'étend de façon continue, impliquant parfois le côlon entier[1]. Ces maladies évoluent par périodes d'activité et de rémission qui ne sont pas prévisibles en termes de durée, de sévérité et de réponse aux traitements[2].

Épidémiologie

L'incidence des MII augmente au niveau mondial. L'incidence de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn est de 8-14/100 000 habitants et de 6-15/100 000 habitants respectivement[2]. Leur prévalence en Amérique du Nord est de 37,5-238/100 000 habitants et de 44-201/100 000 habitants respectivement[2]. La colite ulcéreuse touche un peu plus les hommes (60 %) que les femmes. En Amérique

du Nord, la maladie de Crohn tend à affecter autant, sinon plus, les hommes que les femmes[2]. Le pic d'incidence de la maladie est de 20-30 ans pour la maladie de Crohn et de 30-40 ans pour la colite ulcéreuse[2].

Étiologie et facteurs de risque

L'étiologie des MII demeure nébuleuse et semble multifactorielle. Des facteurs environnementaux, immunologiques, infectieux et surtout génétiques peuvent être impliqués[1,3].

Le risque relatif à vie d'être atteint d'une MII pour un parent du premier degré d'un sujet atteint est de 5,2 % pour la maladie de Crohn et de 1,6 % pour la colite ulcéreuse[4]. Si les deux parents sont atteints, le risque est de 20-35 %[3-5]. Il existe également un risque plus élevé d'apparition ou de rechute de la maladie de Crohn chez les fumeurs actifs[6].

Effets de la grossesse sur les maladies inflammatoires de l'intestin

Une étude de cohortes portant sur 508 femmes ayant eu un diagnostic de MII avant ou après la grossesse n'a pas rapporté d'augmentation du risque d'exacerbation clinique durant la grossesse[7]. Il semble par ailleurs y avoir une diminution des épisodes d'exacerbation après la grossesse[7-9]. La plupart des études observationnelles ont toutefois montré que le niveau d'activité de la maladie de Crohn au moment de la conception corrèle avec celui que l'on voit durant la grossesse[3]. Le nombre d'exacerbations des MII ne semble pas être influencé par la grossesse ou le post-partum[4]. Les deux tiers des femmes atteintes demeurent en rémission tout au long de leur grossesse[1,3,10,11]. Toutefois, si la conception a lieu lors d'une phase active de la maladie, celle-ci semble plus difficile à maîtriser pendant la grossesse et demeure active dans 60 à 70 % des cas[1,3,10,11]. La grossesse n'est pas contre-indiquée chez ces patientes, mais on leur conseille d'attendre une phase de rémission pour concevoir (trois mois empiriquement, le plus longtemps étant le mieux)[3,11]. De plus, il est important de maintenir la rémission durant la grossesse, car les exacerbations peuvent être plus néfastes pour la grossesse et le fœtus que les effets du traitement pharmacologique[3,11]. Les patientes qui planifient une grossesse doivent être informées des risques associés aux rechutes pendant la gestation et des options thérapeutiques qui s'offrent à elles[12]. Il n'y a pas d'augmentation du risque de rechute durant le post-partum et l'allaitement chez les patientes qui poursuivent leur traitement de maintien[9,11].

Effets des maladies inflammatoires de l'intestin sur la grossesse

Le taux d'infertilité des femmes dont la maladie est cliniquement inactive est le même que dans la population générale[13,14]. Une maladie active ainsi que des

chirurgies antérieures diminuent la fertilité. Selon une méta-analyse, l'anastomose iléo-anale augmenterait de 2 à 3 fois le taux d'infertilité, qui pourrait atteindre 26 à 48 %[5,8,15]. La plupart des études populationnelles n'ont pas montré d'augmentation du risque de complications fœtales chez les patientes enceintes présentant une MII en rémission par rapport à la population générale[11,16]. Plusieurs études ont démontré que la majorité des patientes dont la maladie était inactive ou faiblement active avaient des grossesses normales. C'était le cas de 83 % des patientes souffrant de la maladie de Crohn et de 85 % des patientes atteintes de colite ulcéreuse[11]. Plusieurs auteurs s'entendent pour dire que le contrôle adéquat de l'activité clinique de la maladie est le déterminant majeur du pronostic de la grossesse[3,7,11]. Cependant, deux études plus récentes n'ont pas montré de lien entre les complications fœtales et le niveau d'activité[4,16]. Les cohortes comportaient en majorité des femmes dont la maladie était inactive ou peu active. Selon ces études, l'augmentation des complications fœtales serait liée au diagnostic de MII. Seule la prématurité serait possiblement associée à une activité accrue de la maladie[8,11]. Les taux de prématurité, d'hypotrophie néonatale, d'avortements spontanés et de retard de croissance intra-utérine sont cependant plus élevés chez les patientes atteintes de MII, et surtout de la maladie de Crohn[5,8,11,12,14,17]. Les césariennes sont aussi plus fréquentes[8,11]. Certaines études semblent montrer une augmentation du risque de malformation congénitale chez les patientes atteintes de colite ulcéreuse alors que d'autres n'en montrent pas du tout[4,5,11,16].

Effets à long terme

La grossesse ne semble pas influencer de façon négative l'évolution de la maladie et pourrait même diminuer le taux de rechutes[7,11].

Outils d'évaluation

Dosages biologiques et autres examens cliniques

Les modifications physiologiques de la grossesse peuvent être confondues avec certaines anomalies observées dans les MII, ce qui rend le diagnostic et le suivi plus difficile[1]. Ainsi, il est normal d'observer une diminution des niveaux d'hémoglobine et d'albumine ainsi qu'une augmentation du temps de sédimentation et de la phosphatase alcaline[1]. Le taux de protéine C réactive est plus élevé durant la grossesse, mais il reste un marqueur utile de l'activité de la maladie. La carence en fer est courante et ne doit pas être utilisée comme marqueur de la spoliation sanguine[7]. Ainsi, le diagnostic des MII doit être basé sur l'anamnèse et, si nécessaire, sur les découvertes radiologiques, endoscopiques et histopathologiques[1,12]. Les risques et les bénéfices des examens plus invasifs doivent être évalués au cas par cas, mais les endoscopies et les biopsies sont parfois indiquées[3,11,18]. La sigmoïdoscopie n'augmente pas le risque de complication fœtale[12].

Les signes et symptômes

Les signes et symptômes des MII sont les mêmes chez les patientes enceintes que dans la population générale.

Traitements recommandés

Objectifs

Le but du traitement est de contrôler les symptômes, de réduire les complications, d'éviter une toxicité liée au traitement et d'améliorer la qualité de vie des patientes atteintes[1]. Si le profil d'innocuité le permet, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant la grossesse afin de maintenir la patiente en rémission[1,10,11]. Tout traitement permettant de réduire les symptômes liés à la maladie ne doit pas être reporté[1]. Une surveillance obstétricale étroite est également recommandée, principalement vers le troisième trimestre, car ces patientes sont plus à risque de complications (voir tableau I)[1]. Le traitement n'est pas associé à une augmentation du risque de complications fœtales[3,8,16].

Tableau I
Suivis recommandés au cours de la grossesse

Suivi obstétrical	
ÉCHOGRAPHIE	• Échographie détaillée de routine entre la 16e et la 22e semaine. • Échographie de croissance à 32 semaines.
MONITORAGE FŒTAL (NON-STRESS TEST)	• Selon la clinique.
Suivi médical	
BILAN HABITUEL DE LA MII POUR SUIVRE L'ACTIVITÉ DE LA MALADIE	• Tout au long de la grossesse et du post-partum.
Suivi néonatal	
THIOPURINES (azathioprine et 6-mercaptopurine)	• Formule sanguine complète à la naissance.
ANTI-TNF	• Éviter d'administrer des vaccins vivants atténués à l'enfant dans les 6 mois suivant la naissance.
Suivi particulier selon la médication	
5-AMINOSALICYLATES (5-ASA)	• Suivi de la fonction rénale (créatinine, urée, protéinurie).
ANTI-TNF	• Si anti-TNF cessé au troisième trimestre selon les recommandations pour chaque agent : suivi normal standard. • Si le traitement aux anti-TNF est poursuivi jusqu'à l'accouchement : surveiller les signes d'infection en post-partum, en particulier après une césarienne.

Corticostéroïdes	• Glycémie selon la condition. • Tension artérielle.
Thiopurines (azathioprine et 6-mercaptopurine)	• Formule sanguine et tests de la fonction hépatique. • Signes d'infection.

Supplémentation et soutien nutritionnel

La prise de 5 mg par jour d'acide folique est recommandée chez toutes les femmes enceintes atteintes de MII, mais surtout chez celles qui prennent de la sulfasalazine ou dont la maladie est active[8,12]. La déficience en vitamine B_{12} et en fer doit être recherchée et supplémentée[10,11,19]. Des suppléments de calcium et de vitamine D doivent être donnés, surtout aux femmes qui prennent des corticostéroïdes[7,10]. Le dosage de la 25-OH vitamine D doit être vérifié et corrigé. Un apport supplémentaire, notamment par la nutrition entérale, peut être considéré précocement chez les patientes dont la maladie est active et qui ne prennent pas de poids[11]. La nutrition parentérale est aussi une option pour les patientes gravement malades[5].

Traitements

Chez la femme atteinte d'une maladie inflammatoire intestinale qui planifie une grossesse, le traitement de première intention est celui qui lui permet de maintenir la rémission tout en minimisant la toxicité pour elle-même et pour le fœtus[11].

Traitements pharmacologiques

Maladie de Crohn

L'objectif du traitement pharmacologique chez la femme enceinte est de maintenir la rémission. En règle générale, il ne devrait pas être modifié[10,11]. Seuls le méthotrexate et la thalidomide sont contre-indiqués pendant la grossesse. Le méthotrexate doit idéalement être cessé au moins trois mois avant la conception[10,12]. Les lignes directrices de traitement doivent être respectées en tenant compte des préférences de la patiente et des données d'efficacité et d'innocuité de chaque agent[10,20]. L'arrêt du tabac fait partie intégrante de la prise en charge thérapeutique[3,9,12].

Le traitement aux anti-TNF peut être commencé plus tôt en fonction du type d'atteinte et de la sévérité de la maladie[20]. Si une patiente est en rémission sous thiopurine, il est préférable de poursuivre le traitement pendant la grossesse afin d'éviter une rechute. En revanche, il vaut mieux ne pas commencer un traitement avec une thiopurine pendant la grossesse chez une patiente qui n'en a jamais reçu sauf dans certains cas particuliers (par ex., traitement d'une colite aiguë sévère avec la cyclosporine ; voir tableau III).

Le tableau II est principalement basé sur les recommandations du consensus ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) sur le diagnostic et le

traitement de la maladie de Crohn chez l'adulte et sur celles du consensus sur le traitement des MII pendant la grossesse publiées en 2010[10,20]. Le traitement d'induction de la rémission, basé sur l'activité et la localisation de la maladie, est résumé dans le tableau II. Le lecteur peut se référer aux consensus ECCO pour obtenir des informations complètes sur le traitement de la maladie de Crohn (traitement selon le mode d'évolution de la maladie et traitements de maintien de la rémission). Les particularités du traitement chez la femme enceinte atteinte de la maladie de Crohn sont spécifiées dans le tableau II.

Colite ulcéreuse

Le traitement de la colite ulcéreuse varie selon la région affectée et la sévérité de la maladie. Le tableau II présente les traitements recommandés pour la colite légère à modérée et la colite aiguë sévère. Les cas plus graves nécessitent souvent des traitements par voie parentérale tels que les corticostéroïdes et la cyclosporine[21,22]. Les recommandations pour le traitement de la colite ulcéreuse chez l'adulte (voir tableau II) sont principalement basées sur les lignes directrices de traitement publiées par l'American College of Gastroenterology (AGA) en 2010[23].

CHIRURGIE

Le recours à la chirurgie pour traiter une MII en phase active durant le premier trimestre est associé à une augmentation du taux d'avortements spontanés. Il faut toutefois savoir que la mortalité fœtale et maternelle associée à un abcès non traité ou à une perforation de l'intestin est élevée. L'indication chirurgicale devrait donc être la même chez les femmes enceintes qui présentent des symptômes sévères que dans la population générale. Une iléostomie temporaire est préférable à une anastomose primaire pour éviter les complications post-opératoires possibles associées[10].

Tableau II
Traitement pharmacologique recommandé pour la maladie de Crohn (MC)[10,20]

Condition	Médicament	Posologie	Recommandations, commentaires
Induction de la rémission	**CORTICOSTÉROÏDES SYSTÉMIQUES**	• Prednisone 0,5 à 0,75 mg/kg/jour par voie orale selon la sévérité de la maladie ; ou • Prednisolone 1 mg/kg/jour par voie orale en 1 dose[24] ; ou • Méthylprednisolone 1 mg/kg/jour par voie intraveineuse en doses divisées[20] ; ou • Budésonide 9 mg par jour par voie orale.	Les corticostéroïdes systémiques sont le traitement de première intention pour l'atteinte de la rémission chez les patientes non enceintes[10,20]. Le budésonide a moins d'effets indésirables que les autres corticostéroïdes, mais son efficacité est plus lente que celles des corticostéroïdes systémiques[10,20,24]. Le budésonide n'est indiqué qu'en présence d'une atteinte iléocolique droite légère à modérée[20].

Induction de la rémission (suite)			Il existe très peu de données sur l'utilisation du budésonide par voie orale chez la femme enceinte, mais les données sur la forme inhalée sont rassurantes (voir le chapitre 27 «Asthme»). Lors de la rémission, il est recommandé de procéder à un sevrage graduel de la prednisone[24]. Les corticostéroïdes, incluant le budésonide, sont inefficaces pour maintenir la rémission[20].
Maintien de la rémission, prise en charge des rechutes	**5-AMINOSALICYLATES** (5-ASA ou mésalamine)	• Les doses varient selon la formulation (dose maximale de 4,8 g par jour en 2 à 4 prises à l'exception du Mézavant, qui est administré 1 fois par jour).	La dose d'induction est d'environ 4 g par jour. Pour les posologies spécifiques à chaque agent, se référer à la monographie. L'efficacité des dérivés des 5-ASA dans le traitement de la MC demeure controversée dans la littérature médicale. On les utilise pour traiter les atteintes légères seulement[20].
	AZATHIOPRINE ([AZA] ou 6-mercaptopurine [6-MP])	• AZA : 1,5-2,5 mg/kg/jour par voie orale en 1 dose. • 6-MP : 1-1,5 mg/kg/jour par voie orale en 1 dose.	L'AZA ou la 6-MP sont associées aux corticostéroïdes pour maintenir la rémission. La réponse thérapeutique peut prendre jusqu'à 16 semaines[25]. Si l'état d'une femme est stabilisé avec une thiopurine, le traitement peut être poursuivi. Si possible, diminuer la dose d'AZA à moins de 2 mg/kg/jour au troisième trimestre et effectuer une formule sanguine complète chez le nouveau-né après l'accouchement afin d'identifier les cytopénies[22,26,27].
	SULFASALAZINE	• 500 mg par voie orale 2 fois par jour (augmenter jusqu'à une dose maximale de 4 g divisée en 1 à 4 prises par jour selon la formulation).	Des doses allant jusqu'à 8 g par jour peuvent être utilisées, mais le taux de réponse n'est pas meilleur que celui obtenu avec des doses de 4 g et les effets indésirables sont plus fréquents[28]. La sulfasalazine ne peut être envisagée qu'en cas d'atteinte colique légère, mais elle n'est plus recommandée en raison de son efficacité limitée et de ses nombreux effets secondaires[20]. Contre-indiquée en cas d'allergie aux sulfamides. Ajouter 5 mg d'acide folique par jour pendant une période allant d'avant la conception à la fin du premier trimestre[10,22].

Maintien de la rémission, prise en charge des rechutes (suite)	**ADALIMUMAB**	• Traitement d'induction : - 160 mg par voie sous-cutanée à 0 et 2 semaines. • Traitement de maintien : - 40 mg par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines.	Indiqués pour le traitement d'une atteinte iléo-colique droite modérée à sévère ou chez les patientes dont la maladie est réfractaire, qui sont cortico-dépendantes ou intolérantes ou qui souffrent d'une atteinte colique modérée à sévère avec rechutes fréquentes[20].
	INFLIXIMAB	• Traitement d'induction : - Infliximab 5 mg/kg par voie intraveineuse à 0, 2 et 6 semaines. • Traitement de maintien : - 5 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 8 semaines.	
	MÉTRONIDAZOLE	• 20 mg/kg/jour par voie orale divisés en 2 ou 3 doses.	Peuvent être ajoutés si l'on suspecte des complications septiques ou un abcès[20].
	CIPROFLOXACINE	• 500 mg par voie orale 2 fois par jour[29].	

Tableau III

Traitement pharmacologique recommandé pour la colite ulcéreuse (CU) basé sur les lignes directrices de l'AGA[23]

Condition	Médicament	Posologie	Recommandations, commentaires
Colite légère à modérée	**5-AMINOSALICYLATES** (5-ASA ou mésalamine)	• **Voie orale :** - Les doses varient selon la formulation (dose maximale de 4,8 g par jour divisée en 1 à 4 prises. Environ la moitié de la dose d'induction pour le traitement d'entretien). • **Voie rectale :** - Suppositoires de mésalamine : 1,0 à 1,5 g par voie intrarectale 1 fois par jour au coucher. - Lavements de mésalamine : 2 à 4 g par voie intrarectale au coucher (peuvent aussi être efficaces lorsqu'administrés tous les 2 à 3 jours pour le maintien de la rémission).	La dose d'induction est d'environ 4 g par jour. Pour les posologies spécifiques à chaque agent, se référer à la monographie. L'association d'un dérivé de 5-ASA par voie topique et orale est supérieure à chacun des agents utilisés individuellement[23]. L'action des suppositoires est limitée au rectum seulement, tandis que celle des lavements peut s'étendre du rectum jusqu'à l'angle splénique[24].
	SULFASALAZINE	• Dose initiale : 500 mg par voie orale 2 fois par jour (augmenter jusqu'à une dose maximale de 4 g divisée en 2 à 4 prises par jour).	Option de rechange aux 5-ASA. Des doses allant jusqu'à 8 g par jour peuvent être utilisées, mais le taux de réponse n'est pas meilleur que celui obtenu avec des doses de 4 g et les effets indésirables sont plus fréquents[28,30]. La réponse thérapeutique peut prendre 2 à 3 semaines[30]. Contre-indiquée chez les patientes allergiques aux sulfamides.

	Sulfasalazine (suite)		Ajouter 5 mg d'acide folique par jour pendant une période allant d'avant la conception à la fin du premier trimestre[10,22].
	Lavement de corticostéroïdes (ou mousse)	• Les doses varient selon l'agent utilisé. • Exemples : - Bétaméthasone : 5 mg 1 fois par jour en lavement le soir ; - Hydrocortisone en mousse : 80 mg par application 1 à 2 fois par jour.	Les corticostéroïdes en lavement ne sont indiqués que pour induire la rémission. Leur efficacité n'a pas été démontrée pour le traitement de maintien de la colite distale[23].
	Prednisone	• 40 à 60 mg par voie orale 1 fois par jour.	Pour traiter les patientes réfractaires aux agents présentés ci-dessus ou qui souffrent d'une atteinte systémique[23]. Lors de la rémission, il est recommandé de procéder au sevrage graduel de la prednisone[24].
	AZA (ou 6-MP)	• Voir le tableau II pour les doses.	Pour traiter les patientes atteintes de pancolite légère à modérée chez qui les 5-ASA ne permettent pas de maintenir la rémission et pour procéder au sevrage des corticostéroïdes chez les patientes corticodépendantes[23].
	Infliximab	• Traitement d'induction : - 5 mg/kg par voie intraveineuse à 0, 2 et 6 semaines. • Traitement de maintien : - 5 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 8 semaines.	Pour traiter les patientes atteintes de pancolite légère à modérée qui sont intolérantes aux thiopurines, réfractaires aux corticostéroïdes ou corticodépendantes malgré une dose adéquate de thiopurines[24]. L'infliximab est le seul anti-TNF indiqué pour le traitement de la colite ulcéreuse.
Colite aiguë sévère[23,31]	**Corticostéroïdes par voie intraveineuse**	• Équivalent de 60 mg de méthylprednisolone par jour par voie intraveineuse pendant 3 à 5 jours.	Après les bolus de méthylprednisolone, poursuivre avec une corticothérapie *per os* et sevrer graduellement[24].
	Cyclosporine	• 2 mg/kg/jour par voie intraveineuse en perfusion continue.	Pour les patientes dont l'état ne s'améliore pas significativement après 3 à 5 jours de traitement médical maximal. Passer de la voie intraveineuse à la voie orale chez celles qui répondent au traitement. Introduire une thiopurine comme traitement de maintien de la rémission chez les patientes qui n'ont jamais pris de thiopurines afin de pouvoir cesser la cyclosporine dans les 3 à 6 mois[23,31].
	Infliximab	• Traitement d'induction : - 5 mg/kg par voie intraveineuse à 0, 2 et 6 semaines. • Traitement de maintien : - 5 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 8 semaines.	Pour les patientes dont l'état ne s'améliore pas significativement après 3 à 5 jours de corticostéroïdes par voie intraveineuse. Aussi utilisé pour le maintien de la rémission chez les patientes qui répondent au traitement (ou une thiopurine)[23,31].

Colite aiguë sévère[23,31] (suite)	**INFLIXIMAB** (suite)		L'infliximab est le seul anti-TNF indiqué pour le traitement de la colite aiguë et celui pour lequel on dispose du plus grand nombre de données durant la grossesse.
Traitement chirurgical			
Colectomie chez les patientes dont l'état ne s'améliore pas significativement après 3 à 5 jours de traitement médical de seconde ou de troisième ligne (cyclosporine ou infliximab) ou d'emblée en cas de mégacôlon toxique.			

Tableau IV
Données sur l'innocuité des médicaments au cours de la grossesse

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
5-AMINOSALICYLATES (5-ASA ou mésalamine)	• La biodisponibilité des 5-ASA varie selon les préparations offertes (20 à 30 % pour les comprimés, 15 à 40 % pour les suppositoires et plus faible pour les suspensions rectales)[32]. • Plus de 450 cas d'exposition au premier trimestre ont été répertoriés dans des séries de cas et des études de cohortes : pas d'augmentation du risque de base de malformation majeure à des doses allant jusqu'à 4 g par jour[33-40]. • 2 études suggèrent toutefois une augmentation du taux de naissances prématurées, une diminution du gain de poids maternel pendant la grossesse et une réduction du poids de naissance des nouveau-nés[39,40]. Un contrôle non optimal de la maladie pourrait expliquer ces résultats[39,40]. • 1 méta-analyse récente de 7 études portant sur des patientes enceintes atteintes de MII prenant ou non un dérivé d'un 5-ASA : pas d'augmentation significative du risque de malformation majeure, d'AS, de mortinaissance, d'hypotrophie néonatale ou d'accouchement prématuré[41]. • 1 cas isolé d'insuffisance rénale a été rapporté chez un bébé dont la mère avait été traitée avec un 5-ASA (4 g par jour) entre le troisième et le cinquième mois de grossesse[42]. • L'enrobage de la formulation de l'Asacol[MD] contient du dibutylphtalate (DBP)[43]. Dans les études animales, le DBP a été associé à des fentes labiopalatines et à des malformations osseuses et génito-urinaires à des doses 80 fois supérieures à celles utilisées chez l'humain[44].	Les femmes qui planifient une grossesse devraient poursuivre le traitement aux 5-ASA afin de maintenir la rémission, et ce, aux doses recommandées dans la population générale[33-40]. Il existe des incertitudes quant à l'innocuité du dibutylphtalate (DBP) contenu dans certaines formulations.

Antibiotiques (ciprofloxacine) (métronidazole)	• Voir le chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse ».	Ces antibiotiques ne devraient être utilisés qu'en cas de complications septiques ou de symptômes attribuables à la pullulation bactérienne ou à la maladie périnéale. Surtout efficaces chez les patientes qui présentent une atteinte colique ou périnéale[20,24].
Anti-TNF (infliximab) (adalimumab)	• Voir le chapitre 48 « Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé » pour les données sur l'innocuité de ces anti-TNF.	Le traitement aux anti-TNF peut être commencé plus tôt en fonction du type d'atteinte et de la sévérité de la maladie.
Budésonide	• Effets tératogènes et embryocides observés à des doses toxiques dans des études animales[10]. • Il existe peu de données sur l'utilisation du budésonide oral chez la femme enceinte. Aucune complication n'a été observée dans une étude portant sur 8 femmes enceintes traitées[45]. • La prise de budésonide inhalé par les patientes asthmatiques n'est pas associée à une augmentation du risque d'anomalie fœtale[10]. • La biodisponibilité orale du budésonide est semblable à celle du budésonide inhalé[32].	Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer l'innocuité du budésonide oral durant la grossesse. Les données sur le budésonide inhalé sont cependant nombreuses et rassurantes (voir le chapitre 27 « Asthme »).
Corticostéroïdes	• La biodisponibilité des corticostéroïdes administrés par voie rectale est faible[32]. • Les glucocorticoïdes peuvent traverser le placenta. En revanche, la prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone ont une demi-vie courte et sont efficacement métabolisées par le placenta. Les concentrations chez le fœtus sont donc plus faibles que celles observées avec la bétaméthasone et la dexaméthasone, qui ont des demi-vies plus longues[28]. • 1 méta-analyse d'études de cohortes portant sur 535 cas d'exposition au premier trimestre n'a pas montré de lien entre l'utilisation de corticostéroïdes et une augmentation du risque de malformation majeure[47]. Ces données s'ajoutent aux 900 cas d'exposition relevés dans 1 étude de surveillance et 1 étude de cohortes prospective qui n'ont pas non plus montré d'augmentation du risque de malformation majeure[48,49]. • 1 étude cas-témoins plus récente n'a pas mis en évidence l'augmentation du risque de fente orofaciale chez les nouveau-nés exposés aux corticostéroïdes (voies orale, nasale ou topique ou par inhalation) au premier trimestre. Aucun cas n'a été rapporté avec la prise orale[54].	Les corticostéroïdes peuvent être utilisés tous les trimestres de la grossesse lorsque cet usage est indiqué. Si possible, privilégier la prednisolone, la prednisone, la méthylprednisolone ou les formes pharmaceutiques administrées par voie rectale afin de minimiser l'exposition du fœtus à ces agents.

CORTICOSTÉROÏDES (suite)	• 1 méta-analyse d'études cas-témoins et 2 études cas-témoins signalent toutefois un lien entre la prise de corticostéroïdes pendant le premier trimestre et une augmentation du risque de fente labiopalatine. Des rapports de cotes statistiquement significatifs de 3,35, de 2,59 et de 7,3 se traduisent en clinique par un risque de fente labiopalatine de 3 à 7 sur 1 000. Toutes ces études, sauf une[50], sont des études cas-témoins se basant sur un nombre très restreint de cas ou présentant de nombreux biais méthodologiques[47,50-53]. La seule étude prospective existante ne met pas en évidence d'augmentation du risque de fente faciale[50]. • La palatogenèse se déroule entre la fin de la 7e semaine jusqu'à la 14e semaine de grossesse, et la période critique de développement se situe entre la 8e semaine et la 11e semaine. • Des cas de retards de croissance, de mortinaissances, d'insuffisances placentaires, de détresses fœtales et de nouveau-nés de faible poids ont également été signalés[22,55]. Ces effets peuvent cependant être associés à la dose importante utilisée, aux traitements concomitants ou à la maladie sous-jacente. • 1 cas d'insuffisance surrénalienne a été rapporté chez une patiente traitée avec des doses journalières de 32 mg de méthylprednisolone par voie orale et 100 mg d'hydrocortisone en lavement rectal[5,56]. • 1 autre cas d'insuffisance surrénalienne a été rapporté chez le nouveau-né d'une mère traitée avec 64 mg de méthylprednisolone par jour durant toute sa grossesse pour un PTI[57].	
CYCLOSPORINE	• Voir le chapitre 48 « Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé » pour les données sur l'innocuité de la cyclosporine.	La cyclosporine n'est pas un agent de première intention pour le traitement des MII. Elle peut toutefois se révéler nécessaire dans certaines situations.
MÉTHOTREXATE	• Voir le chapitre 48 « Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé » pour les données sur l'innocuité du méthotrexate.	Le méthotrexate est contre-indiqué durant la grossesse. Il est recommandé d'attendre 3 à 4 mois entre l'arrêt du méthotrexate et la grossesse.
SULFASALAZINE	• La sulfasalazine est métabolisée en 5-ASA, une molécule active, et en sulfapyridine, une molécule porteuse, par des aminoréductases bactériennes[32]. • Absorption orale : 10 à 15 %[32]. • Études de cohortes portant sur plus de 300 cas d'exposition pendant la grossesse : pas d'augmentation du risque de base de malformation majeure[59-61].	Malgré un nombre limité d'expositions connues, les données sur la sulfasalazine sont rassurantes. L'utilisation d'un 5-ASA seul est toutefois à privilégier. Certains auteurs recommandent la prise d'un supplément d'acide folique de 5 mg par jour chez toutes les femmes traitées avec la sulfasalazine pendant une période allant d'avant la conception à la fin du premier trimestre[10,22].

Sulfasalazine (suite)	• Dans une étude cas-témoins, un lien a été observé entre la prise d'inhibiteurs de la dihydrofolate réductase et une augmentation du risque de malformation cardiaque et de fente labiopalatine. Ce lien n'a toutefois pas été observé chez les femmes qui recevaient une multivitamine contenant de l'acide folique[62]. • Il existe un risque théorique de kernictère pour les nouveau-nés exposés aux sulfamidés en fin de grossesse, car ceux-ci peuvent déplacer la bilirubine de ses sites de liaison à l'albumine[48]. Aucun cas n'a toutefois été associé à la prise de sulfasalazine, même lorsqu'elle a été administrée jusqu'à l'accouchement[48].	
Thiopurines (azathioprine [AZA]) (6-mercaptopurine [6-MP])	• L'AZA est rapidement métabolisée à plus de 80 % en 6-MP, qui est à son tour transformée au niveau intracellulaire en 6-méthylmercaptopurine, en 6-thioguanine, en 6-méthylmercaptopurine nucléoside et en 6-thioguanine nucléoside[63]. • L'absorption orale de la 6-MP est inférieure à 20 %, tandis que celle de l'AZA est de 50 %[32]. • Une déficience en thiopurine méthyltransférase (TPMT), l'enzyme qui métabolise la 6-MP, peut entraîner une augmentation significative de 6-thioguanine nucléoside qui se traduit par une immunosuppression profonde[63]. Il est recommandé d'effectuer le phénotypage de la TPMT (mesure de l'activité enzymatique de la TPMT) avant de commencer un traitement par thiopurine afin de détecter un déficit de l'activité de la TPMT[64]. • Des malformations (fissures palatines, anomalies du squelette et des membres, anomalies oculaires), des retards de croissance et une augmentation des pertes fœtales ont été observés dans des études animales à des doses similaires ou supérieures à celles recommandées chez l'humain[25]. • La majorité des données concernant l'utilisation de l'AZA pendant la grossesse sont tirées du registre des transplantations[25], et celles concernant le 6-MP, de notifications de cas sur son utilisation en oncologie[25]. Chez ces patientes, la prise des médicaments et, surtout, les pathologies sous-jacentes influencent le cours de la grossesse[25].	La majorité des données disponibles ne suggèrent pas d'association entre une exposition aux thiopurines et un risque augmenté de malformation majeure. Si une femme est en rémission sous thiopurines, le traitement doit être poursuivi, car les bienfaits du traitement dépassent probablement les risques potentiels pour le fœtus. Dans certains cas particuliers, l'ajout d'une thiopurine à l'arsenal thérapeutique d'une femme enceinte peut être justifié (voir tableau III). Au troisième trimestre, il est recommandé, si possible, de diminuer la dose d'AZA à moins de 2 mg/kg/jour afin de réduire les risques d'immunosuppression chez le nouveau-né[22,26]. Après l'accouchement, il est conseillé d'effectuer une formule sanguine complète chez le nouveau-né afin de vérifier la présence d'une cytopénie[22,26,27].

Licence enqc-10-USR-21169-CMD-21169 accordée le 26 octobre 2022
à Javiera Munoz - Lieu Ressource Parents

THIOPURINES (azathioprine [AZA]) (6-mercaptopurine [6-MP]) (suite)	• 1 étude effectuée à partir des données du registre suédois des naissances et portant sur 476 femmes traitées à l'AZA pendant la grossesse, le plus souvent pour une MII : augmentation du risque de malformations cardiaques (communications intraventriculaires) (RC : 3,18 ; IC95 % : 1,45-6,04), mais pas du taux global de malformations (6,2 % dans le groupe prenant l'AZA contre 4,7 % chez les nouveau-nés non exposés (RC : 1,41 ; IC95 % : 0,98-2,04). Les nouveau-nés exposés à l'AZA étaient plus à risque de prématurité, de faible poids à la naissance et de RCIU[68]. • La plupart des études suggèrent une augmentation du taux de naissances prétermes et de RCIU[25-27,68]. • Des complications néonatales hématologiques ou immunitaires rares ont été signalées (par ex., anomalies thymiques, lymphopénie, pancytopénie et anémie)[25]. Effet dose-dépendant suggéré[52].	

RCIU : retard de croissance intra-utérine

Tableau V
Données sur l'innocuité des médicaments au cours de l'allaitement

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
5-AMINOSALICYLATES (5-ASA ou mésalamine)	• La biodisponibilité des 5-ASA varie selon les préparations offertes (20 à 30 % pour les comprimés, 15 à 40 % pour les suppositoires et faible pour les suspensions rectales)[32]. • Les 5-ASA sont rapidement métabolisés en N-acétyl-5-ASA, une molécule inactive, dans le foie, le tractus gastro-intestinal et, possiblement, le tissu mammaire[32,69]. • Les 5-ASA sont sécrétés en faible quantité dans le lait maternel, tandis que le N-acétyl-5-ASA s'y retrouve en proportion plus importante[46,69-71]. Au cours de la journée, l'enfant allaité reçoit toutefois moins de 6 % de la dose pédiatrique recommandée[70,71]. • 2 cas de diarrhées ont été signalés chez des bébés dont la mère avait été traitée avec un 5-ASA durant l'allaitement[71,72]. Les données d'une étude prospective réalisée auprès de 242 femmes allaitantes révèlent toutefois que l'incidence de la diarrhée est similaire chez les bébés exposés aux 5-ASA, à la sulfasalazine et au placebo[73]. • 1 cas isolé de thrombose du sinus longitudinal supérieur dans un contexte de thrombocytose sévère a été signalé chez un bébé dont la mère, traitée avec un 5-ASA (1-1,5 g par jour), avait brutalement cessé d'allaiter[74].	Les 5-ASA sont compatibles avec l'allaitement et présentent peu de risques pour l'enfant allaité. Il est toutefois recommandé de surveiller les changements au niveau de la consistance ou de la fréquence des selles chez le nourrisson[71,72].

Antibiotiques (ciprofloxacine) (métronidazole)	• Voir le chapitre 29 « Anti-infectieux durant l'allaitement » pour les données sur l'innocuité de ces antibiotiques.	Le métronidazole et la ciprofloxacine peuvent être utilisés durant l'allaitement si nécessaire.
Anti-TNF (infliximab) (adalimumab)	• Voir le chapitre 48 « Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé » pour les données sur l'innocuité de ces anti-TNF durant l'allaitement.	Il est peu probable que l'infliximab entraîne des effets indésirables pour le nourrisson. Il peut donc être utilisé durant l'allaitement si nécessaire[71]
Budésonide	• BD orale : 9 %[71]. • 1 étude portant sur 8 femmes asthmatiques traitées avec le budésonide inhalé : la dose quotidienne reçue par l'enfant allaité est estimée à 0,3 % de la DMAP et la concentration plasmatique, à 1/600e de celle de la mère si on assume que la biodisponibilité est de 100 %[75].	Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation du budésonide oral durant l'allaitement. Toutefois, étant donné sa faible absorption orale, il est peu probable qu'il entraîne des effets indésirables chez le nourrisson.
Corticostéroïdes	• Aucun effet indésirable n'a été signalé chez les bébés dont les mères avaient été traitées avec des corticostéroïdes durant l'allaitement[71]. **Prednisolone** • Sécrétée en faible quantité dans le lait maternel[76-78]. Lorsque la dose maternelle quotidienne est inférieure à 40 mg, l'enfant allaité reçoit 1,7 % de la plus faible dose recommandée en néonatologie[77,78]. Lorsqu'elle est supérieure à 40 mg, l'enfant allaité reçoit 8,5 % de la plus faible dose recommandée en néonatologie[77,78]. **Prednisone** • Sécrétée en faible quantité dans le lait maternel[71]. Lorsque la dose maternelle quotidienne est inférieure à 40 mg, l'enfant allaité reçoit 1 % de la plus faible dose recommandée en néonatologie[71]. Lorsqu'elle est supérieure à 40 mg, l'enfant allaité reçoit 9,4 % de la plus faible dose recommandée en néonatologie[71,79]. **Méthylprednisolone** • Dérivé méthylé de la prednisolone[79]. • Aucune donnée sur son passage dans le lait maternel n'a été retracée[79]. D'après une simulation réalisée à partir des courbes d'élimination de la méthylprednisolone pulsée au niveau plasmatique, l'enfant allaité reçoit environ 1,5 % de la DMAP[79]. **Bétaméthasone** • Aucune donnée sur son passage dans le lait maternel n'a été retracée[71,79]. Il est à noter que l'absorption orale de la bétaméthasone est complète, que l'absorption rectale est faible, que la concentration plasmatique maximale est obtenue 30 minutes après son administration et que sa demi-vie plasmatique est de 5,6 heures[79].	Une dose maternelle de prednisolone ou de prednisone inférieure à 40 mg par jour présente peu de risques pour l'enfant allaité. Une dose supérieure à 40 mg par jour présente également peu de risques, mais il est recommandé de surveiller la courbe de croissance du nourrisson[79]. En l'absence de données sur le passage de la méthylprednisolone, de la bétaméthasone, de la dexaméthasone et de l'hydrocortisone dans le lait maternel, il est préférable de favoriser l'utilisation de la prednisolone ou de la prednisone[71].

CORTICOSTÉROÏDES (suite)	**Dexaméthasone** • Aucune donnée sur son passage dans le lait maternel n'a été retracée[79]. Il est à noter que l'absorption orale de la dexaméthasone est de 80 %, que sa concentration plasmatique maximale est obtenue 60 minutes après son administration et que sa demi-vie plasmatique est de 3,3 heures[79]. **Hydrocortisone** • Aucune donnée sur son passage dans le lait maternel n'a été retracée[71,79]. Il est à noter que l'absorption orale de l'hydrocortisone est complète, que son absorption rectale est faible et que sa demi-vie plasmatique est de 1 à 2 heures[79].	
CYCLOSPORINE	• Voir le chapitre 48 « Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé » pour les données sur l'innocuité de la cyclosporine durant l'allaitement.	La cyclosporine n'est pas un traitement de première intention durant l'allaitement. L'allaitement peut cependant être envisagé si l'enfant est en bonne santé et a une fonction rénale normale[71,79]. Dans la pratique, un suivi de la fonction rénale peut être recommandé à la naissance et mensuellement par la suite. Le suivi d'autres paramètres biologiques peut être nécessaire selon la clinique.
MÉTHOTREXATE	• Voir le chapitre 48 « Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé » pour les données sur l'innocuité du méthotrexate durant l'allaitement.	L'utilisation du méthotrexate n'est pas recommandée durant l'allaitement[79].
SULFASALAZINE	• Absorption orale : 10 à 15 %[32]. • La sulfasalazine est métabolisée en 5-ASA, une molécule active, et en sulfapyridine, une molécule porteuse, par des aminoréductases bactériennes[32]. • Le 5-ASA est sécrété en faible quantité dans le lait maternel, tandis que le N-acétyl-5-ASA et la sulfapyridine s'y retrouvent en proportions plus importantes[71,80]. Toutefois, dans une étude réalisée auprès de 8 dyades, la sulfapyridine était indécelable dans le sang de près de la moitié des nourrissons[81]. • 1 cas de diarrhée sanguinolente a été signalé chez un bébé dont la mère avait été traitée avec la sulfasalazine durant l'allaitement[82]. Toutefois, dans une étude prospective réalisée auprès de 242 femmes allaitantes, l'incidence de la diarrhée était similaire chez les bébés exposés au 5-ASA, à la sulfasalazine et au placebo[73].	La sulfasalazine présente peu de risques pour l'enfant allaité. Il est toutefois recommandé de surveiller les changements au niveau de la consistance ou de la fréquence des selles chez le nourrisson[82]. L'utilisation d'un 5-ASA seul est toutefois à privilégier.
THIOPURINES (azathioprine [AZA]) (6-mercaptopurine [6-MP])	• L'AZA est rapidement métabolisée à plus de 80 % en 6-MP, qui est à son tour transformée au niveau intracellulaire en 6-méthylmercaptopurine, en 6-thioguanine, en 6-méthylmercaptopurine nucléoside et en 6-thioguanine nucléoside[63].	Il ne semble pas y avoir de contre-indication absolue à l'allaitement sous AZA ou 6-MP. Le rapport risques/bénéfices doit être évalué[9].

Thiopurines (azathioprine [AZA]) (6-mercaptopurine [6-MP]) (suite)	• L'absorption orale de la 6-MP est inférieure à 20 %, tandis que celle de l'AZA est de 50 %[32]. • La 6-MP, le 6-méthylmercaptopurine et le 6-thioguanine nucléoside sont sécrétés en faible quantité dans le lait maternel[83-85]. Au cours de la journée, l'enfant allaité reçoit moins de 0,2 % de la plus faible dose pédiatrique recommandée[83-86]. Le 6-méthylmercaptopurine et le 6-thioguanine nucléoside n'ont pas été détectés dans le sang de 4 bébés dont la mère, qui présentait une activité normale de la TPMT, avait été traitée avec l'AZA durant l'allaitement[85]. • Les concentrations de 6-MP ont été mesurées dans 31 échantillons de lait maternel provenant de 10 femmes allaitantes. De faibles concentrations de 6-MP ont été détectées dans 2 échantillons seulement. La 6-MP et la 6-thioguanine nucléoside étaient indécelables dans le sang des 10 nourrissons[87]. • Les concentrations de 6-MP ont été mesurées dans le plasma et le lait de 8 femmes allaitantes recevant un traitement de maintien avec l'AZA (prélèvements 30, 60 min et aux heures pendant 5 heures post-dose). Toutes les participantes présentaient une activité normale de la TPMT. La majeure partie de la 6-MP a été excrétée dans le lait maternel dans les 4 heures suivant l'ingestion d'AZA. En se basant sur les concentrations maximales mesurées, on estime que le nourrisson ingère moins de 0,008 mg/kg de poids corporel par 24 heures, ce qui représente moins de 1 % de la DMAP[88]. • 1 cas d'anomalie de la formule sanguine a été signalé chez un bébé dont la mère avait été traitée avec l'AZA durant l'allaitement[89]. Les données recueillies auprès de 23 bébés dont les mères avaient été traitées avec l'AZA durant l'allaitement n'ont toutefois révélé aucun effet indésirable chez les nourrissons[71,83-86].	Si possible, attendre 4 heures entre la prise du médicament et l'allaitement pour minimiser l'exposition à l'AZA/6-MP[4]. Les mères qui présentent une diminution de l'activité de la TPMT peuvent exposer leurs nourrissons à des concentrations plus élevées de thiopurines dans le lait maternel. Il est recommandé de surveiller la formule sanguine complète et la fonction hépatique chez le nourrisson à la naissance et mensuellement[71].

DMAP : dose maternelle ajustée au poids

Références

1. Bruno M. « Irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease in pregnancy ». *J Perinatal Neonatal Nurs* 2004 ; 18 : 341-50 ; quiz 51-2.
2. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. « Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases ». *Gastroenterology* 2011 ; 140 : 1785-94.
3. Habal FM, Kapila V. « Inflammatory bowel disease and pregnancy: evidence, uncertainty and patient decision-making ». *Can J Gastroenterol* 2009 ; 23 : 49-53.
4. Mahadevan U. « Pregnancy and inflammatory bowel disease ». *Gastroenterol Clin North Am* 2009 ; 38 : 629-49.
5. Kwan LY, Mahadevan U. « Inflammatory bowel disease and pregnancy: an update ». *Expert Rev Clin Immunol* 2010 ; 6 : 643-57.
6. Seksik P, Nion-Larmurier I, Sokol H, Beaugerie L, Cosnes J. « Effects of light smoking consumption on the clinical course of Crohn's disease ». *Inflamm Bowel Dis* 2009 ; 15 : 734-41.

7. Riis L, Vind I, Politi P, et al. « Does pregnancy change the disease course? A study in a European cohort of patients with inflammatory bowel disease ». *Am J Gastroenterol* 2006 ; 101 : 1539-45.
8. Dubinsky M, Abraham B, Mahadevan U. « Management of the pregnant IBD patient ». *Inflamm Bowel Dis* 2008 ; 14 : 1736-50.
9. Beaulieu DB, Kane S. « Inflammatory bowel disease in pregnancy ». *Gastroenterol Clin North Am* 2011 ; 40 : 399-413, ix.
10. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. « The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations ». *J Crohns Colitis* 2010 ; 4 : 63-101.
11. van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, et al. « European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease ». *J Crohns Colitis* 2010 ; 4 : 493-510.
12. Habal FM, Ravindran NC. « Management of inflammatory bowel disease in the pregnant patient ». *WJG* 2008 ; 14 : 1326-32.
13. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, et al. « The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: pregnancy and pediatrics ». *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 : 214-23 ; quiz 24.
14. Moscandrew M, Kane S. « Inflammatory bowel diseases and management considerations: fertility and pregnancy ». *Curr Gastroenterol Rep* 2009 ; 11 : 395-9.
15. Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PD. « Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis ». *Gut* 2006 ; 55 : 1575-80.
16. Molnar T, Farkas K, Nagy F, et al. « Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease according to the activity of the disease and the medical treatment: a case-control study ». *Scand J Gastroenterol* 2010 ; 45 : 1302-6.
17. Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, et al. « Crohn's disease is a risk factor for preterm birth ». *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 8 : 509-15.
18. Ferrero S, Ragni N. « Inflammatory bowel disease: management issues during pregnancy ». *Arch Gynecol Obstet* 2004 ; 270 : 79-85.
19. Mottet C, Vader JP, Felley C, et al. « Appropriate management of special situations in Crohn's disease (upper gastro-intestinal; extra-intestinal manifestations; drug safety during pregnancy and breast-feeding): Results of a multidisciplinary international expert panel-EPACT II ». *J Crohns Colitis* 2009 ; 3 : 257-63.
20. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. « The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management ». *J Crohns Colitis* 2010 ; 4 : 28-62.
21. Korelitz BI. « Inflammatory bowel disease and pregnancy ». *Gastroenterol Clin North Am* 1998 ; 27 : 213-24.
22. Connell W, Miller A. « Treating inflammatory bowel disease during pregnancy: risks and safety of drug therapy ». *Drug Saf* 1999 ; 21 : 311-23.
23. Kornbluth A, Sachar DB. « Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee ». *Am J Gastroenterol* 2010 ; 105 : 501-23 ; quiz 24.
24. Teshima C, Fedorak RN. « Are there differences in type, dosage, and method of administration for the systemic steroids in IBD treatment? » *Inflamm Bowel Dis* 2008 ; 14 Suppl 2 : S216-8.
25. Polifka JE, Friedman JM. « Teratogen update: azathioprine and 6-mercaptopurine ». *Teratology* 2002 ; 65 : 240-61.
26. Tendron A, Gouyon JB, Decramer S. « In utero exposure to immunosuppressive drugs: experimental and clinical studies ». *Pediatr Nephrol* 2002 ; 17 : 121-30.
27. Bermas BL, Hill JA. « Effects of immunosuppressive drugs during pregnancy ». *Arthritis Rheum* 1995 ; 38 : 1722-32.
28. Mottet C, Juillerat P, Pittet V, et al. « Pregnancy and breastfeeding in patients with Crohn's disease ». *Digestion* 2007 ; 76 : 149-60.
29. Sands BE, Siegel CA. « Crohn's disease ». In : Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed. Philadelphia : Saunders Elsevier ; 2010.
30. DiPiro JT, Schade RR. « Inflammatory bowel disease ». In : DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matze GR, Wells BG, Posey LM, eds. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*. 5th ed. Toronto : McGraw-Hill ; 2002 : 625-39.

31. Osterman MT, Lichtenstein GR. « Ulcerative colitis ». In : Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleinsenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease.* 9th ed. Philadelphia : Saunders Elsevier ; 2010 : 1975-2013.
32. Thomson Reuters. *DRUGDEX® System (version électronique)*. Greenwood Village, Colorado. www.thomsonhc.com [consulté le 7 juillet 2012]
33. Bell CM, Habal FM. « Safety of topical 5-aminosalicylic acid in pregnancy ». *Am J Gastroenterol* 1997 ; 92 : 2201-2.
34. Habal FM, Hui G, Greenberg GR. « Oral 5-aminosalicylic acid for inflammatory bowel disease in pregnancy: safety and clinical course ». *Gastroenterology* 1993 ; 105 : 1057-60.
35. Jonville-Bera AP, Soyez C, Fignon A, Moraine C, Berger C, Autret E. « Pentasa (mésalazine) et grossesse ». *Thérapie* 1994 ; 49 : 443-5.
36. Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E, Lemann M, Cosnes J. « Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules ». *Aliment Pharmacol Ther* 1998 ; 12 : 1101-8.
37. Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML, et al. « The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients ». *Am J Gastroenterol* 2004 ; 99 : 656-61.
38. Trallori G, d'Albasio G, Bardazzi G, et al. « 5-Aminosalicylic acid in pregnancy: clinical report ». *Ital J Gastroenterol* 1994 ; 26 : 75-8.
39. Diav-Citrin O, Park YH, Veerasuntharam G, et al. « The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study ». *Gastroenterology* 1998 ; 114 : 23-8.
40. Norgard B, Fonager K, Pedersen L, Jacobsen BA, Sorensen HT. « Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: a Danish cohort study ». *Gut* 2003 ; 52 : 243-7.
41. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. « Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis ». *Reprod Toxicol* (Elmsford, NY) 2008 ; 25 : 271-5.
42. Colombel JF, Brabant G, Gubler MC, et al. « Renal insufficiency in infant: side-effect of prenatal exposure to mesalazine? » *Lancet* 1994 ; 344 : 620-1.
43. Hernandez-Diaz S, Mitchell AA, Kelley KE, Calafat AM, Hauser R. « Medications as a potential source of exposure to phthalates in the U.S. population ». *Environ Health Perspect* 2009 ; 117 : 185-9.
44. Warner Chilcott (U.S.). *Monographie : Asacol HD*. Octobre 2010.
45. Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Issa M, et al. « Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy ». *Inflamm Bowel Dis* 2009 ; 15 : 25-8.
46. Christensen LA, Rasmussen SN, Hansen SH. « Disposition of 5-aminosalicylic acid and N-acetyl-5-aminosalicylic acid in fetal and maternal body fluids during treatment with different 5-aminosalicylic acid preparations (résumé) ». *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994 ; 73 : 399-402.
47. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. « Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies ». *Teratology* 2000 ; 62 : 385-92.
48. Briggs G, Freeman R, Yaffe S. *Drugs in Pregnancy and Lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk.* 9th ed. Philadelphia : Lippincott William & Wilkins ; 2011.
49. Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. « Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study ». *Reprod Toxicol* (Elmsford, NY) 2004 ; 18 : 93-101.
50. Kallen B. « Maternal drug use and infant cleft lip/palate with special reference to corticoids ». *Cleft Palate Craniofac J* 2003 ; 40 : 624-8.
51. Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, Rosano A, Lisi A, Mastroiacovo P. « First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts ». *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2003 ; 67 : 968-70.
52. Elefant E, Cournot MP, Assari F, Vauzelle C. « Immunosuppresseurs utilisés dans les maladies systémiques : que faire en cas de grossesse ? ». *Presse Med* 2008 ; 37 : 1620-6.
53. Hviid A, Molgaard-Nielsen D. « Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts ». *CMAJ* 2011 ; 183 : 796-804.
54. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ. « Maternal corticosteroid use and orofacial clefts ». *Am J Obstet Gynecol* 2007 ; 197 : 585 e1-7 ; discussion 683-4, e1-7.
55. Subhani JM, Hamiliton MI. « Review article: The management of inflammatory bowel disease during pregnancy ». *Aliment Pharmacol Ther* 1998 ; 12 : 1039-53.

56. Homar V, Grosek S, Battelino T. « High-dose methylprednisolone in a pregnant woman with Crohn's disease and adrenal suppression in her newborn ». *Neonatology* 2008 ; 94 : 306-9.
57. Kurtoglu S, Sarici D, Akin MA, Daar G, Korkmaz L, Memur S. « Fetal adrenal suppression due to maternal corticosteroid use: case report ». *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011 ; 3 : 160-2.
58. Guillonneau M, Jacqz-Aigrain E. « Corticothérapie à visée maternelle. Pharmacologie et retentissement fœtal ». *J Gynecol Obstet Biol Reprod* (Paris) 1996 ; 25 : 160-7.
59. Mogadam M, Dobbins WO, 3rd, Korelitz BI, Ahmed SW. « Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome ». *Gastroenterology* 1981 ; 80 : 72-6.
60. Willoughby CP, Truelove SC. « Ulcerative colitis and pregnancy ». *Gut* 1980 ; 21 : 469-74.
61. Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jacobsen O, Jarnum S. « Pregnancy in Crohn's disease ». *Scand J Gastroenterol* 1984 ; 19 : 724-32.
62. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. « Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects ». *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1608-14.
63. Dubinsky MC. « Azathioprine, 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease: pharmacology, efficacy, and safety ». *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004 ; 2 : 731-43.
64. Seidman EG. « Clinical use and practical application of TPMT enzyme and 6-mercaptopurine metabolite monitoring in IBD ». *Rev Gastroenterol Disord* 2003 ; 3 Suppl 1 : S30-8.
65. Norgard B, Pedersen L, Fonager K, Rasmussen SN, Sorensen HT. « Azathioprine, mercaptopurine and birth outcome: a population-based cohort study ». *Aliment Pharmacol Ther* 2003 ; 17 : 827-34.
66. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, Philips LZ, McGrory CH, Coscia LA. « Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation ». *Clin Transpl* 2000 : 123-34.
67. Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, et al. « Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study ». *Gut* 2011 ; 60 : 198-203.
68. Cleary BJ, Kallen B. « Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes ». *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2009 ; 85 : 647-54.
69. Silverman DA, Ford J, Shaw I, Probert CS. « Is mesalazine really safe for use in breastfeeding mothers? » *Gut* 2005 ; 54 : 170-1.
70. Klotz U, Harings-Kaim A. « Negligible excretion of 5-aminosalicylic acid in breast milk ». *Lancet* 1993 ; 342 : 618-9.
71. Anderson PO, Sauberan J. *LactMed (Drugs and Lactation Database)* http://toxnet.nlm.nih.gov/lactmed[consulté le 27 mars 2012]
72. Ito S, Blajchman A, Stephenson M, Eliopoulos C, Koren G. « Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication (résumé) ». *Am J Obstet Gynecol* 1993 ; 168 : 1393-9.
73. Moretti ME, Spiczynski Y, Hashemi G, Koren S, Ito S. « Prospective follow-up of infants exposed to 5-aminosalicylic acid containing drugs through maternal milk (résumé) ». *J Clin Pharmacol* 1998 ; 38 (Suppl) : 867.
74. Barriuso LM, Yoldi-Petri ME, Olaciregui O, Iceta-Lizarraga A, Goni-Orayen C. « Thrombosis of the superior sagittal sinus in a breast fed infant: secondary to prolonged exposure to mesalazine? (résumé) ». *Rev Neurol* 2003 ; 36 : 1142-4.
75. Falt A, Bengtsson T, Kennedy BM, et al. « Exposure of infants to budesonide through breast milk of asthmatic mothers ». *J Allergy Clin Immunol* 2007 ; 120 : 798-802.
76. McKenzie SA, Selley JA, Agnew JE. « Secretion of prednisolone into breast milk (résumé) ». *Arch Dis Child* 1975 ; 50 : 864-6.
77. Ost L, Wettrell G, Bjorkhem I, Rane A. « Prednisolone excretion in human milk ». *J Pediatr* 1985 ; 106 : 1008-11.
78. Greenberger PA, Odeh YK, Frederiksen MC. « Pharmacokinetics of prednisolone transfer to breast milk (résumé) ». *Clin Pharmacol Ther* 1993 ; 53 : 324-8.
79. Hale T. *Medications and Mothers' Milk.* 14th ed. Amarillon : Hale Publishing ; 2010.
80. Berlin CMJ, Yaffe SJ. « Disposition of salicylazosulfapyridine (Azulfidine) and metabolites in human breast milk ». *Dev Pharmacol Ther* 1980 ; 1 : 31-9.
81. Esbjorner E, Jarnerot G, Wranne L. « Sulphasalazine and sulphapyridine serum levels in children to mothers treated with sulphasalazine during pregnancy and lactation ». *Acta Paediatr Scand* 1987 ; 76 : 137-42.

82. Branski D, Kerem E, Gross-Kieselstein E, Hurvitz H, Litt R, Abrahamov A. « Bloody diarrhea--a possible complication of sulfasalazine transferred through human breast milk ». *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986 ; 5 : 316-7.

83. Coulam CB, Moyer TP, Jiang NS, Zincke H. « Breast-feeding after renal transplantation ». *Transplant Proc* 1982 ; 13 : 605-9.

84. Kane SV, Present DH. « Metabolites to immunomodulators are not detected in breast milk (résumé) ». *Am J Gastroenterol* 2004 ; 99 (10 Suppl.) : S246-7.

85. Moretti ME, Verjee Z, Ito S, Koren G. « Breast-feeding during maternal use of azathioprine ». *Ann Pharmacother* 2006 ; 40 : 2269-72.

86. Gardiner SJ, Gearry RB, Roberts RL, Zhang M, Barclay ML, Begg EJ. « Exposure to thiopurine drugs through breast milk is low based on metabolite concentrations in mother-infant pairs ». *Br J Clin Pharmacol* 2006 ; 62 : 453-6.

87. Sau A, Clarke S, Bass J, Kaiser A, Marinaki A, Nelson-Piercy C. « Azathioprine and breastfeeding: is it safe? » *BJOG* 2007 ; 114 : 498-501.

88. Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, Fallingborg JF, Schmiegelow K. « Azathioprine treatment during lactation ». *Aliment Pharmacol Ther* 2008 ; 28 : 1209-13.

89. Khare MM, Lott J, Currie A, Howarth E. « Is it safe to continue azathioprine in breast feeding mothers? (résumé) ». *J Obstet Gynaecol* 2005 (Suppl. 1) : S48.

Chapitre 21

Nausées et vomissements

Ema Ferreira et Nadia Caron

Généralités

Définition

Les nausées et les vomissements font partie des symptômes les plus fréquemment rencontrés pendant la grossesse[1]. Ces symptômes débutent dès la quatrième semaine et sont plus fréquents vers la neuvième semaine de grossesse[2]. S'ils disparaissent après la 20e semaine de grossesse chez la majorité des femmes, ces symptômes persistent cependant chez 20 % d'entre elles[3,4].

La forme la plus sévère de nausées et vomissements de la grossesse est appelée *hyperemesis gravidarum*. Cette condition se caractérise par des nausées et des vomissements incoercibles et persistants accompagnés d'une perte de poids supérieure à 5 % du poids prégrossesse, de signes d'inanition comme la déshydratation et la cétonurie et de désordres acido-basiques et électrolytiques comme l'hypokaliémie (< 3,5 mEq/L) qui ne peuvent être attribués à aucune autre cause[5]. On peut également observer des déficiences nutritionnelles et une perturbation du bilan hépatique ou thyroïdien[5]. Si le pronostic de cette condition est généralement favorable, il affecte cependant considérablement la qualité de vie des patientes ainsi que leur fonctionnement dans la vie quotidienne[3,6,7].

Épidémiologie

Les nausées et vomissements touchent 70 à 85 % des femmes enceintes[7]. On estime que la moitié a des nausées et des vomissements et qu'un quart n'a que des nausées[7]. Selon la croyance populaire, ces symptômes se manifestent surtout

le matin. Or, 17 % des femmes enceintes seulement ont des nausées le matin alors que les autres peuvent en avoir tout au long de la journée[8].

L'*hyperemesis gravidarum* affecte entre 0,5 et 2 % des patientes enceintes. Elle est la principale cause d'hospitalisation durant le premier trimestre de la grossesse et la deuxième cause d'hospitalisation après le travail prétermе durant toute la grossesse[5].

Étiologie

L'étiologie exacte des nausées et vomissements de la grossesse demeure imprécise. L'augmentation du temps de vidange gastrique ainsi que l'augmentation du taux de progestérone, d'œstrogènes, d'hormone chorionique gonadotrophique (hCG) et la diminution du taux de thyréostimuline (*Thyroid-Stimulating Hormone* (TSH)) sont les plus fréquemment associées aux nausées et vomissements de la grossesse. Sont également considérés comme des facteurs contributifs la présence de fer dans les vitamines prénatales et les facteurs psychologiques ou l'anxiété[5]. L'association avec une infection à *Helicobacter pylori* a été décrite, mais demeure controversée en raison de la grande hétérogénéité des études[9,10].

Facteurs de risque

Les nausées et vomissements sont plus fréquents chez les femmes qui présentent un taux d'œstrogènes plus élevé que la normale comme les nullipares, les adolescentes et les femmes ayant un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 24 kg/m^2[2,11]. De plus, les femmes qui ont une masse placentaire plus importante, comme dans les cas de grossesses multiples ou de môles hydatiformes, sont plus à risque d'*hyperemesis gravidarum* tout comme les femmes ayant des antécédents familiaux ou personnels d'*hyperemesis gravidarum*, de migraine ou de mal des transports[5]. Les femmes présentant des maladies chroniques comme l'hypertension artérielle ou une atteinte hépatique semblent aussi plus sujettes à développer des nausées et vomissements[12]. D'autres facteurs ont déjà été associés avec les nausées et vomissements, notamment le sexe du fœtus[4], la race/l'ethnicité[13], la présence d'anomalies fœtales[14] ainsi que le tabagisme passif et paternel, mais ceux-ci n'ont pas été confirmés par des études plus approfondies[7,12,15].

Effets des nausées et vomissements sur la grossesse

Même si les décès maternels sont rares de nos jours, les nausées et vomissements mal contrôlés peuvent entraîner des conséquences graves : la déshydratation, les désordres électrolytiques, les déficiences nutritionnelles, l'œsophagite, la rupture œsophagienne et l'hématémèse[5,14]. Les complications iatrogéniques liées au traitement sont aussi à considérer, notamment les infections et les thromboses veineuses dues aux cathéters intraveineux, la myélinolyse centropontique due à

une correction trop rapide de la natrémie et l'encéphalopathie de Wernicke due au traitement inadéquat d'un déficit en thiamine[2,5]. Outre leurs effets sur la santé physique, les nausées et vomissements ont des répercussions sur la santé mentale, les relations sociales et le fonctionnement au travail et à la maison[6]. Il arrive que certaines femmes souffrent de dépression, d'anxiété, d'insomnie[16] et envisagent une interruption de grossesse[5].

Les effets des nausées et vomissements sur l'embryon et le fœtus varient selon la gravité des symptômes. Des symptômes légers à modérés ne semblent pas affecter l'issue de la grossesse et la présence de vomissements est associée à une diminution du risque d'avortements spontanés[17]. Des symptômes plus sévères et une faible prise de poids durant la grossesse (< 7 kg) peuvent mener à des bébés de petit poids, à des naissances avant 37 semaines de grossesse et à un score Apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie[18].

Effets à long terme

Il n'existe pas beaucoup de données sur l'effet des nausées et de l'*hyperemesis gravidarum* sur la santé des enfants à long terme. La présence de nausées chez la mère au deuxième ou au troisième trimestre a cependant été associée à des difficultés comportementales durant l'enfance[19]. Une autre étude indique que la présence de nausées et vomissements chez la mère a un effet positif sur le quotient intellectuel, le développement verbal et la mémoire des enfants de 3 à 7 ans[20].

Outils d'évaluation

Chez la majorité des patientes, les symptômes se manifestent avant la neuvième semaine de grossesse[5]. Si une femme enceinte présente ces symptômes pour la première fois après la neuvième semaine, une investigation plus poussée doit être faite pour éliminer les autres causes. Ces causes peuvent être d'ordre[2,5,14] :

- gastro-intestinal : gastroentérite, pancréatite, ulcère peptique, achalasie, atteinte vésiculaire, hépatite, appendicite, gastroparésie, œsophagite, obstruction intestinale ;
- génito-urinaire : pyélonéphrite aiguë, néphrolithiases, torsion ovarienne, dégénérescence des fibromes utérins ;
- métabolique : hyperthyroïdie, acidocétose diabétique, porphyrie, maladie d'Addison, urémie, hypercalcémie, acidose tubulaire rénale ;
- neurologique : hypertension intracrânienne bénigne (*pseudotumor cerebri*), lésions vestibulaires, migraines, tumeurs cérébrales ;
- obstétrique : stéatose hépatique aiguë (*acute fatty liver*), prééclampsie avec ou sans syndrome HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets*), grossesse molaire, grossesse multiple, maladie trophoblastique gestationnelle ;

- psychologique ;
- médicamenteux.

Certains signes indiquent que les nausées et vomissements sont causés par une autre condition que la grossesse et permettent un diagnostic différentiel. Par exemple, les patientes ne devraient pas avoir de fièvre, de douleurs abdominales, de céphalées, d'examen neurologique anormal (même si, dans de rares cas, cela peut résulter de nausées et vomissements sévères à l'origine d'une myélinolyse centropontique ou d'une encéphalopathie par déficit en thiamine) ou un goitre même si une hyperthyroïdie biochimique peut être présente pendant la grossesse[5].

Les femmes souffrant d'*hyperemesis gravidarum* présentent des signes de déshydratation, notamment une hypotension orthostatique, une tachycardie, des muqueuses sèches, des urines concentrées et une haleine cétonique[3]. Le tableau I décrit le bilan qui devrait être effectué chez une femme enceinte qui souffre de nausées et vomissements modérés à sévères.

Tableau I
Bilan recommandé chez une patiente enceinte qui souffre de nausées et vomissements modérés à sévères[2,5,14]

Paramètres
Bilan thyroïdien
Dosage de l'hormone chorionique gonadotrophique (hCG)
Électrolytes sanguins
Formule sanguine complète
Poids
Pré-albumine
Analyse d'urine/cétones urinaires
Créatinine et urée sériques
Enzymes hépatiques – bilirubine
Amylase
Échographie fœtale
Recherche d'*Helicobater pylori* (si jugé nécessaire)

Traitements des nausées et vomissements pendant la grossesse

Prévention des nausées et vomissements

La prise de multivitamines au moment de la conception peut réduire les nausées et vomissements. Il est d'autant plus important pour les patientes ayant des antécédents de nausées et vomissements ou d'*hyperemesis gravidarum* de commencer à prendre une multivitamine avant la grossesse[5,21].

Traitements non pharmacologiques

Afin de prévenir l'*hyperemesis gravidarum* et ses complications, il est indiqué d'initier les traitements non pharmacologiques et pharmacologiques précocement chez la femme enceinte lorsqu'elle ne peut maintenir une hydratation et une alimentation adéquates ou que les symptômes interfèrent avec ses activités quotidiennes[5].

Changements des habitudes alimentaires et de vie

Il existe peu de données permettant de prouver que les traitements non pharmacologiques soulagent les nausées et les vomissements. Toutefois, il est acceptable de les recommander aux patientes. Les changements des habitudes de vie conseillés sont[8,22] :

- Se reposer ;
- Se lever lentement afin d'éviter l'hypotension orthostatique ;
- Manger des biscuits secs ou du pain avant le lever du matin ;
- Manger fréquemment des petits repas légers (toutes les 2 ou 3 heures, par exemple) ;
- Ne pas sauter de repas ;
- Manger des aliments appétissants dont on a envie ;
- Éviter de boire en mangeant ;
- Éviter de boire de trop grandes quantités de liquide ;
- Éviter les aliments gras ou épicés ;
- Éviter les boissons froides, acides ou sucrées ;
- Obtenir le soutien de la famille ou un soutien psychologique ;
- Arrêter la prise de multivitamines avec fer tant que persistent les symptômes[5].

Acupuncture et acupression

Si l'acupuncture et l'acupression du point P6 (ou Neiguan), situé à l'intérieur du poignet, semblent être bénéfiques chez certaines patientes, leur efficacité demeure incertaine[8,23-25]. Ces techniques sont cependant associées à un effet placebo très marqué dans les essais cliniques[8].

Psychothérapie

L'hypnose et la méditation ont été étudiées chez un nombre limité de patientes souffrant de symptômes sévères et pourraient servir de traitements adjuvants[8]. Diverses formes de psychothérapie ont été essayées avec des résultats variables. Une aide à ce niveau pourrait donc s'avérer un atout dans le traitement[8].

Produits de santé naturels

Gingembre

Le gingembre est une racine utilisée comme épice et aromate. Il est fréquemment utilisé pour soulager les nausées et vomissements de la grossesse. Son mécanisme

d'action comme antiémétique est encore inconnu. On croit que son efficacité au niveau gastro-intestinal est probablement attribuable à un effet antagoniste sur les récepteurs 5-HT3[4]. Plusieurs études ont démontré l'efficacité du gingembre dans le soulagement des nausées et vomissements de la grossesse. Les doses utilisées variaient entre 500 et 1 500 mg par jour[26-32]. Les données disponibles sur l'innocuité du gingembre durant la grossesse sont résumées dans le chapitre 7 « Produits de santé naturels ». Comme les produits naturels peuvent être contaminés par des principes actifs, des métaux lourds et des pesticides, et que d'autres options mieux documentées et efficaces sont disponibles, l'utilisation routinière du gingembre n'est pas recommandée.

Prise en charge

L'algorithme de la figure 1 présente la prise en charge d'une femme enceinte souffrant de nausées et vomissements. Le tableau II indique les doses recommandées.

Hospitalisation

Quand une femme ne peut pas tolérer les liquides sans vomir et ne répond pas au traitement en ambulatoire, il est préférable de l'hospitaliser. Au moment de l'hospitalisation, un bilan complet doit être effectué pour identifier toutes les causes des symptômes de la patiente (tableau I)[5,14]. Le traitement de l'*hyperemesis gravidarum* doit inclure une hydratation intraveineuse avec une dose de thiamine 100 mg IV ou IM pour prévenir l'encéphalopathie de Wernicke, ainsi qu'un arrêt temporaire de la prise d'aliments par la bouche pour permettre un repos gastrique[14]. La prise en charge complète de ces patientes, incluant le traitement antiémétique, est décrite dans l'algorithme de traitement de la figure 1.

Les brûlures d'estomac peuvent être associées aux nausées et vomissements ; les traitements recommandés sont détaillés au chapitre 23 « Reflux gastro-œsophagien et ulcère gastro-duodénal ».

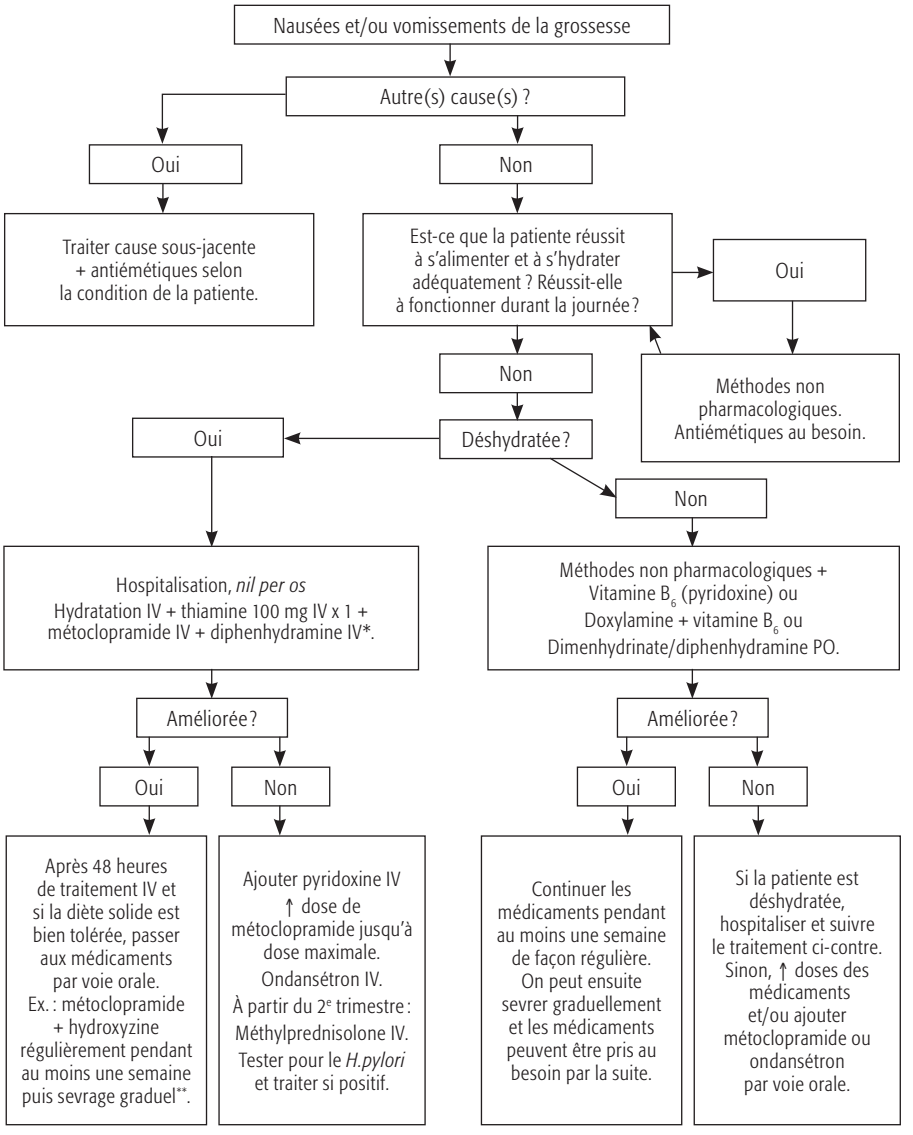
Helicobacter pylori

Pour certaines patientes qui ne répondent pas au traitement initial, il peut être opportun de tester pour la présence de *H. pylori* et de le traiter (voir le chapitre 23 « Reflux gastro-œsophagien et ulcère gastro-duodénal » pour les traitements recommandés). Ce traitement a été efficace dans certains cas[5].

Alimentation parentérale

L'alimentation parentérale est un dernier recours chez les patientes qui continuent à perdre du poids malgré l'utilisation optimale d'antiémétiques et d'hydratation intraveineuse[5]. Puisque l'alimentation parentérale n'est pas dénuée de complications, il est raisonnable d'essayer l'alimentation entérale avant d'entreprendre l'alimentation parentérale[5].

Figure 1
Algorithme de traitement des nausées et vomissements durant la grossesse[1,5,33]



* Traitement adapté du protocole du CHU Sainte-Justine, à Montréal. Pour les doses des médicaments, se référer au tableau II.

** Sevrage graduel suggéré (pour éviter la récurrence des symptômes)
Métoclopramide 10 mg et hydroxyzine 25 mg par voie orale (diminuer la prise lorsque les nausées/vomissements disparaissent pendant 2 à 3 jours) avant les repas et au coucher pendant 4 à 7 jours, puis avant les repas pendant 4 à 7 jours, puis avant le déjeuner et le souper pendant 4 à 7 jours, puis au coucher seulement pendant 4 à 7 jours.

Tableau II
Traitements recommandés pour les nausées et vomissements de la grossesse[34-39]

Médicament	Doses	Commentaires, effets indésirables à surveiller et suivi
Traitements de première intention		
DIMENHYDRINATE	50 à 100 mg par voie orale, intrarectale ou intraveineuse toutes les 6 heures.	• Somnolence et sécheresse de la bouche. • Au besoin, peut-être pris en association avec des comprimés de doxylamine/pyridoxine[1].
DIPHENHYDRAMINE	25 à 100 mg par voie orale ou intraveineuse toutes les 4 à 6 heures (dose quotidienne maximale : 400 mg).	• Somnolence, sécheresse de la bouche, étourdissements et palpitations (voie intraveineuse). • En présence d'effets indésirables dus à l'administration par voie intraveineuse, la durée de la perfusion peut être augmentée.
DOXYLAMINE 10 MG ET PYRIDOXINE 10 MG (comprimés entériques)	2 comprimés par voie orale au coucher pour des nausées légères[39]. 1 comprimé par voie orale le matin, 1 comprimé l'après-midi et 2 au coucher pour des nausées modérées.	• Somnolence et sécheresse de la bouche. • La dose peut être augmentée à 5 à 8 comprimés par jour dans les cas de nausées persistantes ou chez les femmes ayant un indice de masse corporelle plus élevé[1,40].
HYDROXYZINE	25 à 100 mg par voie orale ou intramusculaire toutes les 4 à 6 heures[35-37].	• Somnolence, sécheresse de la bouche et rétention urinaire. • L'administration intraveineuse ou sous-cutanée n'est pas recommandée en raison du risque d'effets indésirables graves (extravasation, abcès stérile et induration tissulaire)[34].
MÉTOCLOPRAMIDE	10 à 20 mg par voie orale ou intraveineuse 4 fois par jour ou 1,8 à 3,6 mg par heure en perfusion intraveineuse (maximum 80 mg par jour).	• Somnolence et effets extrapyramidaux : - dystonie aiguë ; - akathisie. • Utiliser un antihistaminique comme la diphenhydramine en association pour contrecarrer les effets extrapyramidaux. • Limiter le traitement à un maximum de 12 semaines consécutives pour prévenir la survenue de dyskinésies tardives[38].
PROCHLORPÉRAZINE	5 à 10 mg par voie orale, intramusculaire (profonde) ou intraveineuse toutes les 6 à 8 heures. 25 mg par voie intrarectale 2 fois par jour.	• Somnolence et effets extrapyramidaux : - dystonie aiguë ; - akathisie. • Utiliser un antihistaminique comme la diphenhydramine en association pour contrecarrer les effets extrapyramidaux.
PROMÉTHAZINE	12,5 à 25 mg par voie orale, intrarectale, intraveineuse ou intramusculaire toutes les 4 à 8 heures[41].	• Somnolence et effets extrapyramidaux : - dystonie aiguë ; - akathisie. • Utiliser un antihistaminique comme la diphenhydramine en association pour contrecarrer les effets extrapyramidaux.
PYRIDOXINE (vitamine B_6)	10 à 25 mg par voie orale ou intraveineuse 3 fois par jour[31,42,43].	• La pyridoxine est l'un des antiémétiques qui semblent causer le moins d'effets indésirables. • Des doses plus élevées ont été utilisées sans risque maternel ou embryofœtal associé[44].

Traitement de deuxième intention		
Ondansétron	4 à 8 mg par voie orale ou intraveineuse toutes les 8 à 12 heures[34,45].	• Maux de tête et constipation. • Utiliser pour les cas réfractaires aux traitements de première intention.
Dropéridol	0,5 à 1,25 mg par heure en perfusion intraveineuse[35-37].	• Somnolence et effets extrapyramidaux : - dystonie aiguë ; - akathisie. • Utiliser un antihistaminique comme la diphenhydramine en association pour contrecarrer les effets extrapyramidaux. • Allongement de l'intervalle QT rapporté avec le dropéridol intraveineux[46]. - ECG recommandé pour toutes les patientes par précaution.
Hydrocortisone	100 mg par voie intraveineuse 3 fois par jour pendant 3 jours, suivi de 100 mg 2 fois par jour pendant 2 jours et de 100 mg 1 fois par jour pendant 2 jours[47].	• Utilisation déconseillée au premier trimestre ; si les autres traitements sont inefficaces, utiliser à partir du deuxième trimestre (voir chapitre 20 « Maladies inflammatoires de l'intestin » pour les données d'innocuité des corticostéroïdes durant la grossesse). • Les résultats sur l'efficacité des corticostéroïdes pour le traitement de l'*hyperemesis gravidarum* sont contradictoires[48]. • En pratique, ils sont utilisés en association avec d'autres antiémétiques.
Méthylprednisolone	16 mg par voie orale 3 fois par jour suivi d'un sevrage graduel sur 2 semaines[49].	
Prednisolone	5 mg par voie orale une fois par jour pendant 10 jours[50].	

Tableau III
Données d'innocuité des antiémétiques durant la grossesse

Antiémétique	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Agonistes sérotoninergiques 5-HT3		
Dolasétron	• Aucun effet tératogène observé chez les animaux[51]. • Aucune donnée publiée sur l'utilisation de ces 2 agents durant la grossesse[51].	Puisqu'il n'existe aucune donnée sur leur utilisation au cours de la grossesse, ces agents ne sont pas recommandés.
Granisétron		
Ondansétron	• Essai randomisé contrôlé rapportant 15 femmes traitées à l'ondansétron (âge gestationnel moyen de 11 +/-2,7 semaines) : efficacité similaire à la prométhazine pour le traitement de l'*hyperemesis gravidarum* ; aucune donnée sur les issues de grossesse[45]. • Étude de cohortes de 176 femmes traitées à l'ondansétron durant le premier trimestre : pas de différence dans le taux de malformations congénitales, d'interruptions volontaires de grossesse et d'avortements spontanés comparativement à un groupe de femmes traitées à des médicaments non tératogènes et à un groupe de femmes prenant d'autres antiémétiques[52].	L'ondansétron ne semble pas être associé à un risque accru d'issues défavorables durant la grossesse. On l'utilise en pratique chez les patientes réfractaires aux autres traitements mieux documentés.

ONDANSÉTRON (suite)	• Dans une cohorte historique, on n'a pas noté d'augmentation du risque en comparant à un groupe contrôle pour les issues suivantes : - malformations majeures (n=1 233) au premier trimestre ; - avortements spontanés (n=1 849) ; - mortinaissances (n=1 915) ; - travail prétermе (n=1 792) ; - faible poids de naissance et petit pour l'âge gestationnel (n=1784)[69]. • Une étude avec 33 femmes traitées par ondansétron au moins au premier trimestre rapporte 2 cas de travail prétermе et aucune malformation congénitale[53]. • 3 notifications de cas d'utilisation de l'ondansétron dès la 11e semaine ont été publiées, rapportant la naissance de 3 enfants en santé[54-56].	
Anticholinergiques		
DICYCLOMINE (dicyclovérine)	• Dicyclomine associée à la doxylamine et la pyridoxine avant le retrait du marché de cette association. • Pas d'association avec un risque augmenté de malformation congénitale lorsqu'utilisé avec la doxylamine et la pyridoxine dans une étude de cohortes prospective contrôlée et dans une étude de surveillance (n=1 763 au premier trimestre)[33,51]. • Une étude rapporte une faible association entre l'utilisation de la dicyclomine (n=1 327) au premier trimestre et la phocomélie (RC : 4,4 ; IC95 % ; 1,0 à 19,5). Ce lien n'a pas été confirmé par d'autres études[57]. • L'ajout de la dicyclomine à la doxylamine et à la pyridoxine ne semble pas avoir un effet bénéfique[33].	La dicyclomine ne semble pas être associée à un risque augmenté de malformation congénitale ; toutefois, son efficacité n'est pas prouvée.
SCOPOLAMINE	• 2 études observationnelles (n=309) n'ont pas permis d'associer l'utilisation de la scopolamine à des effets tératogènes au premier trimestre[33]. • L'administration de la scopolamine en fin de grossesse a été associée à des effets fœtaux tels que la tachycardie, la diminution de la variabilité du rythme cardiaque et la diminution de la décélération cardiaque, ainsi qu'à de la toxicité néonatale (fièvre, tachycardie et léthargie)[51]. • Aucune donnée sur l'efficacité de la scopolamine dans le traitement des nausées et vomissements de la grossesse.	La scopolamine demeure un traitement de dernier recours durant la grossesse.

Antihistaminiques H1		
Les données sur l'innocuité des antihistaminiques de première génération (diphenhydramine et hydroxyzine) sont détaillées au chapitre 26 « Rhinite allergique ». Les données pour la doxylamine, le dimenhydrinate et la méclizine sont présentées dans ce chapitre.		
Dimenhydrinate	• Dimenhydrinate = sel chlorothéophylline de la diphenhydramine • Les données d'innocuité de la diphenhydramine au premier trimestre peuvent s'appliquer au dimenhydrinate (chapitre 26 « Rhinite allergique »). • Une étude de surveillance et une étude de cohortes n'ont pas rapporté d'association entre des malformations majeures et l'utilisation du dimenhydrinate au premier trimestre chez 947 femmes[51,58]. • Pas d'association entre l'exposition au dimenhydrinate et des anomalies congénitales dans une étude cas-témoins. Dans le groupe des cas avec une anomalie congénitale, 4,0 % des femmes étaient traitées avec du dimenhydrinate, contre 4,5 % dans le groupe contrôle. La plupart des traitements ont été pris au cours du deuxième mois de grossesse[59].	Le dimenhydrinate est un traitement qui peut être utilisé tous les trimestres de la grossesse pour le soulagement temporaire des symptômes ou comme agent d'appoint avec l'association doxylamine/pyridoxine.
Doxylamine (en association à la pyridoxine +/- dicyclomine)	• Plusieurs études cas-témoins et études de cohortes (n > 17 000 durant le premier trimestre) : l'association doxylamine/pyridoxine n'augmente pas le risque de malformation congénitale majeure ou mineure[35].	La doxylamine associée à la pyridoxine est le traitement de première intention pour les nausées chez la femme enceinte.
Méclizine	• 3 études (une étude de surveillance et 2 études de cohortes) totalisant près de 2 000 femmes traitées avec de la méclizine au premier trimestre n'ont pas fait ressortir une augmentation du risque de tératogénicité[51,60]. • Une étude de cohortes incluant 16 536 femmes indique que l'utilisation de la méclizine au premier trimestre n'augmente pas le risque de malformation majeure[61].	La méclizine peut être utilisée pour traiter les nausées liées à la grossesse.
Cannabinoïdes		
Delta-9-tétrahydrocannabinol (dronabinol)	• Les données sur l'innocuité de ces 2 agents sont dérivées de l'utilisation de la marijuana durant la grossesse ; ces données sont résumées au chapitre 10 « Toxicomanie ».	La nabilone et le delta-9-tétrahydrocannabinol ne sont pas des antiémétiques recommandés durant la grossesse.
Nabilone		

Corticostéroïdes		
HYDROCORTISONE **MÉTHYL-PREDNISOLONE** **PREDNISOLONE**	• Se référer au chapitre 20 « Maladies inflammatoires de l'intestin » pour les données.	Les corticostéroïdes systémiques sont déconseillés au premier trimestre pour le traitement des nausées et vomissements de la grossesse. Utiliser à partir du deuxième trimestre si les autres traitements sont inefficaces.
Antagonistes dopaminergiques		
Phénothiazines		
CHLORPROMAZINE **PERPHÉNAZINE** **PROCHLORPÉRAZINE** **PROMÉTHAZINE** **TRIFLUOPÉRAZINE**	• Les données complètes sur l'innocuité de ces produits sont détaillées au chapitre 46 « Maladie bipolaire et troubles psychotiques ».	Les phénothiazines peuvent être utilisées tous les trimestres de la grossesse.
Butyrophénones		
DROPÉRIDOL	• Les études rapportent des expositions au dropéridol au premier trimestre (n=181) sans augmentation du taux d'avortements spontanés ni de malformations majeures[35-37]. • Selon un avis de Santé Canada émis en 2002, le dropéridol injectable devrait être utilisé en milieu hospitalier seulement afin de permettre la surveillance des ECG[46].	Le dropéridol devrait être réservé au traitement de patientes qui ne répondent pas de manière convenable à d'autres traitements adéquats. Le dropéridol ne devrait pas être administré en même temps que d'autres médicaments qui peuvent prolonger l'intervalle QT.
Prokinétiques		
DOMPÉRIDONE	• Anomalies squelettiques, oculaires et cardiaques chez le rat avec la dompéridone intraveineuse à doses toxiques pour la mère[51]. • Une petite étude (publiée sous forme d'abrégé) a évalué les issues de grossesse chez 176 femmes traitées avec de la dompéridone au premier trimestre. Le taux de malformations congénitales était comparable à un groupe témoin (3,4 %c. 2,0 %; p=0,261). Aucun patron d'anomalies n'a été identifié[62].	La dompéridone n'est pas un agent de première intention durant la grossesse puisqu'il existe très peu de données sur son utilisation chez la femme enceinte. Toutefois, l'utilisation durant la grossesse ne requiert aucun suivi particulier.
MÉTOCLOPRAMIDE	• Étude prospective chez 54 patientes traitées avec du métoclopramide en association avec une injection intramusculaire de pyridoxine durant le premier trimestre : aucune anomalie congénitale observée[63]. • Étude de cohortes prospective étudiant les issues de grossesse chez 175 femmes traitées au métoclopramide au premier trimestre : pas d'augmentation du taux d'avortements spontanés ni de malformations majeures ; taux plus élevé de naissances prématurées (8,1 %) dans le groupe exposé au métoclopramide[64].	Le métoclopramide est un antiémétique efficace qui est beaucoup utilisé en pratique et qui peut être employé tous les trimestres de la grossesse. Il est recommandé chez les patientes qui ne répondent pas à l'association doxylamine/pyridoxine.

Métoclopramide (suite)	• Étude ayant identifié dans une banque de données 309 femmes enceintes prenant du métoclopramide (dont 190 traitées entre 30 jours avant la conception et la fin du premier trimestre) : pas d'augmentation du taux de malformations, de travail prétermе ou de faible poids à la naissance[65]. • Taux de malformations congénitales similaire à un groupe non traité avec du métoclopramide (5,3 % c. 4,9 % ; RC : 1,04 ; IC 95 % : 0,89-1,21) dans une étude de cohortes incluant 3 458 femmes traitées avec du métoclopramide au premier trimestre. Taux similaire de travail prétermе, de décès périnatal et de faible poids à la naissance[66]. • Le métoclopramide a une efficacité similaire à la prométhazine dans le traitement de l'*hyperemesis gravidarum*, mais provoque moins d'effets indésirables[41].	
Vitamines		
Pyridoxine (vitamine B_6)	• Vitamine hydrosoluble. • En association avec la doxylamine, la pyridoxine n'augmente pas le risque de malformation congénitale (n > 17 000 durant le premier trimestre)[33]. • Plusieurs études ont été publiées sur l'utilisation de la pyridoxine seule pour le traitement des nausées et vomissements : pas d'augmentation du taux de malformations chez 145 patientes dans une de ces études[29,42,43]. • Une dose moyenne de 132,3 mg/jour (50-510 mg/jour) prise pendant le premier trimestre (n=192) n'a pas été associée à une augmentation du risque de malformation, d'avortement spontané, de petit poids à la naissance ou d'effet indésirable maternel[44].	La pyridoxine peut être utilisée seule ou en association avec la doxylamine durant la grossesse. Pour les patientes qui sont incommodées par la somnolence causée par les antihistaminiques, la pyridoxine peut être utilisée seule.

n = nombre de femmes traitées ; RC : rapport de cote ; IC : intervalle de confiance

Traitement des nausées et vomissements pendant l'allaitement

Les principes de base du traitement des nausées et vomissements sont les mêmes que chez l'adulte en général. Les doses proposées au tableau II peuvent être utilisées durant l'allaitement. Le tableau IV présente les données d'innocuité des antiémétiques durant l'allaitement.

Tableau IV
Données d'innocuité des antiémétiques durant l'allaitement[51,67,68]

Antiémétique	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Agonistes sérotoninergiques 5-HT3		
Aucune donnée sur le passage dans le lait maternel n'a été répertoriée pour cette classe de médicaments.		
DOLASÉTRON	• Données pharmacocinétiques : - T½ : 8,1 heures ; - PM : 438 daltons ; - LPP : 77 % ; - BD : 75 %.	Il n'existe aucune donnée sur le passage des agonistes sérotoninergiques 5-HT3 dans le lait maternel ; toutefois, il est peu probable que ces agents causent des effets indésirables chez les enfants allaités, car ils sont bien tolérés en pédiatrie.
GRANISÉTRON	• Données pharmacocinétiques : - T½ : 3-14 heures ; - PM : 312 daltons ; - LPP : 65 % ; - BD : 60 %.	
ONDANSÉTRON	• Données pharmacocinétiques : - T½ : 3,6 heures ; - PM : 293 daltons ; - LPP : 70-76 % ; - BD : 56-66 %.	
Anticholinergiques		
DICYCLOMINE (dicyclovérine)	• Données pharmacocinétiques : - T½ : 9-10 heures ; - PM : 345 daltons ; - BD : 67 %. • Un cas d'apnée chez un enfant allaité de 12 jours dont la mère prenait de la dicyclomine a été rapporté par le fabricant. Après une dose unique de 20 mg, on a mesuré une concentration de 131 µg/L dans le lait maternel, ce qui correspond à environ 7 % d'une dose maternelle ajustée au poids[51,68]. • Les anticholinergiques comme la dicyclomine pourraient théoriquement diminuer le niveau de prolactine[67].	La dicyclomine n'est pas un traitement de première intention chez la femme qui allaite un enfant très jeune. Toutefois, l'utilisation d'une dose occasionnelle n'a probablement pas d'impact important sur l'enfant allaité ou la production de lait, en particulier si l'allaitement est bien établi.
SCOPOLAMINE	• Données pharmacocinétiques : - T½ : 2,9-9,5 heures ; - PM : 303 daltons ; - BD : complète. • Il n'existe aucune donnée sur le passage de la scopolamine dans le lait maternel.	La scopolamine n'est pas un traitement de première intention durant l'allaitement, car on ne dispose d'aucune donnée sur son utilisation.

Scopolamine (suite)	• Les anticholinergiques comme la scopolamine pourraient théoriquement diminuer le niveau de prolactine[67].	
Antihistaminiques H1		
Les données sur les antihistaminiques de première génération (diphenhydramine et hydroxyzine) sont détaillées au chapitre 26 « Rhinite allergique ». Les données pour la doxylamine, le dimenhydrinate et la méclizine sont présentées dans ce chapitre. Dans une étude de suivi réalisée par téléphone, les mères ont rapporté de l'irritabilité et des coliques chez 10 % des enfants allaités exposés à plusieurs antihistaminiques et de la sédation chez 1,6 % des enfants[67].		
Dimenhydrinate	• Données pharmacocinétiques : - T½ : 8,5 heures ; - PM : 470 daltons ; - LPP : 78 % ; - BD : bien absorbé. • Se référer au chapitre 26 « Rhinite allergique » pour les données sur la diphenhydramine dont le dimenhydrinate est un sel. • Dans une étude par sondage téléphonique auprès des mères, de l'irritabilité a été rapportée chez 1 enfant sur 7 et des symptômes digestifs (par ex., coliques) chez 1 enfant sur 12 exposés au dimenhydrinate par le lait maternel[67]. • À des doses élevées, les antihistaminiques peuvent diminuer les taux de prolactine[67].	Des doses occasionnelles d'antihistaminiques H1 n'auront probablement pas d'impact sur l'enfant allaité ou la production de lait. Des doses élevées ou un traitement prolongé pourraient engendrer des effets indésirables chez l'enfant allaité ou interférer avec la production de lait maternel. Surveiller la survenue de sédation ou d'irritabilité et la prise de poids chez l'enfant allaité.
Doxylamine (en association à la pyridoxine +/- dicyclomine)	• Données pharmacocinétiques : - T½ : 10,1 heures ; - PM : 270 daltons ; - BD : 100 %. • Aucune donnée sur le passage dans le lait maternel. • Les anticholinergiques pourraient théoriquement diminuer le niveau de prolactine[67].	
Méclizine	• Données pharmacocinétiques : - T½ : 6 heures ; - PM : 391 daltons ; - BD : 100 %. • Aucune donnée sur le passage dans le lait maternel de la méclizine n'a été retrouvée. • Les anticholinergiques pourraient théoriquement diminuer le niveau de prolactine[67].	

Cannabinoïdes		
DELTA-9-TÉTRAHYDRO-CANNABINOL (dronabinol) **NABILONE**	• Les données d'innocuité de ces 2 agents sont dérivées de l'utilisation de la marijuana ; ces données sont résumées au chapitre 10 « Toxicomanie ». • Aucune donnée sur l'utilisation du dronabinol ou de la nabilone comme antiémétique durant l'allaitement n'a été retrouvée.	Les cannabinoïdes sont des traitements de la nausée déconseillés durant l'allaitement. D'autres traitements mieux documentés devraient être préférés.
Antagonistes dopaminergiques		
Phénothiazines		
CHLORPROMAZINE **PERPHÉNAZINE** **PROCHLORPÉRAZINE** **PROMÉTHAZINE** **TRIFLUOPÉRAZINE**	Les données sur ces produits sont détaillées au chapitre 46 « Maladie bipolaire et troubles psychotiques ».	Des doses occasionnelles de phénothiazines n'auront probablement pas d'impact sur l'enfant allaité. Des doses élevées ou un traitement prolongé pourraient engendrer des effets indésirables chez lui. Surveiller l'état d'éveil et la survenue d'effets extrapyramidaux chez l'enfant allaité.
Butyrophénones		
DROPÉRIDOL	• Données pharmacocinétiques : - T½ : 2,2 heures ; - PM : 379 daltons ; - LPP : 97 % ; - BD : 76 %. • Aucune donnée sur le passage du dropéridol dans le lait maternel n'a été retrouvée dans la littérature médicale. • Une légère diminution des résultats à des tests de développement intellectuel a été rapportée chez un enfant exposé au dropéridol ainsi qu'à d'autres substances psychotropes (olanzapine, clonazepam, sertraline, thioridazine et acide valproïque) par le lait maternel[67].	Puisqu'il n'existe aucune donnée publiée sur l'utilisation du dropéridol durant l'allaitement, il faut limiter son utilisation à une courte durée (quelques doses) en cas de nécessité.
Prokinétiques		
DOMPÉRIDONE	Se référer au chapitre 50 « Difficultés liées à l'allaitement maternel » pour les données sur la dompéridone.	La dompéridone peut être utilisée pendant l'allaitement.
MÉTOCLOPRAMIDE	Se référer au chapitre 50 « Difficultés liées à l'allaitement maternel » pour les données sur le métoclopramide.	Le métoclopramide peut être utilisé pendant l'allaitement.
Vitamines		
PYRIDOXINE (vitamine B_6)	• Données pharmacocinétiques : - T½ : 15-20 jours ; - PM : 205 daltons ; - BD : 100 %. • Vitamine hydrosoluble.	La pyridoxine peut être utilisée durant l'allaitement. Certains auteurs recommandent de limiter la dose quotidienne à 40 mg[68].

Pyridoxine (vitamine B_6) (suite)	• Selon une étude, des doses élevées de pyridoxine (600 mg) peuvent supprimer la production de prolactine et interférer avec la production lactée. Cette conclusion a cependant été réfutée dans 2 autres études[68]. • Les concentrations dans le lait maternel sont proportionnelles aux concentrations plasmatiques maternelles[68].	

T½ : demi-vie plasmatique ; PM : poids moléculaire ; LPP : liaison aux protéines plasmatiques ; BD : biodisponibilité

Références

1. Arsenault MY, Lane CA. « The management of nausea and vomiting during pregnancy ». *J Gynaecol Obstet Can* 2002 ; 24 : 817-23.
2. Niebyl JR. Clinical practice. « Nausea and vomiting in pregnancy ». *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 1544-50.
3. Matthews A, Dowswell T, Haas DM, Doyle M, O'Mathuna DP. « Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy ». *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007575.
4. Davis M. « Nausea and vomiting of pregnancy: an evidence-based review ». *J Perinat Neonat Nurs* 2004 ; 18 : 312-28.
5. ACOG Practice Bulletin No 52. « Nausea and vomiting of pregnancy ». *Obstet Gynecol* 2004 ; 103 : 803-14.
6. Attard CL, Kohli MA, Coleman S, et al. « The burden of illness of severe nausea and vomiting of pregnancy in the United States ». *Am J Obstet Gynecol* 2002 ; 186 : S220-7.
7. Chan RL, Olshan AF, Savitz DA, et al. « Maternal influences on nausea and vomiting in early pregnancy ». *Matern Child Health J* 2011 ; 15 : 122-7.
8. Jewell D, Young G. « Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy ». *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD000145.
9. Sandven I, Abdelnoor M. « Critical appraisal of case-control studies of risk factors or etiology of Hyperemesis gravidarum ». *Arch Gynecol Obstet* 2010 ; 282 : 1-10.
10. Golberg D, Szilagyi A, Graves L. « Hyperemesis gravidarum and Helicobacter pylori infection: a systematic review ». *Obstet Gynecol* 2007 ; 110 : 695-703.
11. Depue RH, Bernstein L, Ross RK, Judd HL, Henderson BE. « Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels, pregnancy outcome, and other maternal factors: a seroepidemiologic study ». *Am J Obstet Gynecol* 1987 ; 156 : 1137-41.
12. Zhang J, Cai WW. « Severe vomiting during pregnancy: antenatal correlates and fetal outcomes ». *Epidemiology* 1991 ; 2 : 454-7.
13. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Berard A. « Epidemiology of nausea and vomiting of pregnancy: prevalence, severity, determinants, and the importance of race/ethnicity ». *BMC Pregnancy Childbirth* 2009 ; 9:26.
14. Eliakim R, Abulafia O, Sherer DM. « Hyperemesis gravidarum: a current review ». *Am J Perinatol* 2000 ; 17 : 207-18.
15. Czeizel AE, Puho E, Acs N, Banhidy F. « Inverse association between severe nausea and vomiting in pregnancy and some congenital abnormalities ». *Am J Med Genet A* 2006 ; 140 : 453-62.
16. Swallow BL, Lindow SW, Masson EA, Hay DM. « Psychological health in early pregnancy: relationship with nausea and vomiting ». *J Obstet Gynaecol* 2004 ; 24 : 28-32.
17. Weigel MM, Weigel RM. « Nausea and vomiting of early pregnancy and pregnancy outcome. An epidemiological study ». *Br J Obstet Gynaecol* 1989 ; 96 : 1304-11.
18. Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Allen VM, Butler B. « Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum ». *Obstet Gynecol* 2006 ; 107 : 285-92.

19. Martin RP, Wisenbaker J, Huttunen MO. « Nausea during pregnancy: relation to early childhood temperament and behavior problems at twelve years ». *J Abnorm Child Psychol* 1999 ; 27 : 323-9.

20. Nulman I, Rovet J, Barrera M, Knittel-Keren D, Feldman BM, Koren G. « Long-term neurodevelopment of children exposed to maternal nausea and vomiting of pregnancy and diclectin ». *J Pediatr* 2009 ; 155 : 45-50, e1-2.

21. Emelianova S, Mazzotta P, Einarson A, Koren G. « Prevalence and severity of nausea and vomiting of pregnancy and effect of vitamin supplementation ». *Clin Invest Med* 1999 ; 22 : 106-10.

22. Health Canada. *Nutrition for a Healthy Pregnancy: National guidelines for the chilbearing years.* Ottawa : Health Ministry ; 1999.

23. Knight B, Mudge C, Openshaw S, White A, Hart A. « Effect of acupuncture on nausea of pregnancy: a randomized, controlled trial ». *Obstet Gynecol* 2001 ; 97 : 184-8.

24. Slotnick RN. « Safe, successful nausea suppression in early pregnancy with P-6 acustimulation ». *J Reprod Med* 2001 ; 46 : 811-4.

25. Rosen T, de Veciana M, Miller HS, Stewart L, Rebarber A, Slotnick RN. « A randomized controlled trial of nerve stimulation for relief of nausea and vomiting in pregnancy ». *Obstet Gynecol* 2003 ; 102 : 129-35.

26. Willetts KE, Ekangaki A, Eden JA. « Effect of a ginger extract on pregnancy-induced nausea: a randomised controlled trial ». *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003 ; 43 : 139-44.

27. Portnoi G, Chng LA, Karimi-Tabesh L, Koren G, Tan MP, Einarson A. « Prospective comparative study of the safety and effectiveness of ginger for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy ». *Am J Obstet Gynecol* 2003 ; 189 : 1374-7.

28. Vutyavanich T, Kraisarin T, Ruangsri R. « Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: randomized, double-masked, placebo-controlled trial ». *Obstet Gynecol* 2001 ; 97 : 577-82.

29. Smith C, Crowther C, Willson K, Hotham N, McMillian V. « A randomized controlled trial of ginger to treat nausea and vomiting in pregnancy ». *Obstet Gynecol* 2004 ; 103 : 639-45.

30. Keating A, Chez RA. « Ginger syrup as an antiemetic in early pregnancy ». *Altern Ther Health Med* 2002 ; 8 : 89-91.

31. Sripramote M, Lekhyananda N. « A randomized comparison of ginger and vitamin B6 in the treatment of nausea and vomiting of pregnancy ». *J Med Assoc Thai* 2003 ; 86 : 846-53.

32. Pongrojpaw D, Somprasit C, Chanthasenanont A. « A randomized comparison of ginger and dimenhydrinate in the treatment of nausea and vomiting in pregnancy ». *J Med Assoc Thai* 2007 ; 90 : 1703-9.

33. Mazzotta P, Magee LA. « Risk-benefit assessement of pharmacological and non-pharmacological treatments of nausea and vomiting of pregnancy ». Drugs 2000 ; 59 : 781-800.

34. Lexi-Comp Inc. *Lexi-Drugs Platinum*™. Lexi-Comp, Inc ; 2011.

35. Ferreira E, Bussières J, Turcotte V, Duperron L, Ouellet G. « Case-control study comparing droperidol plus diphenhydramine with conventional treatment in hyperemesis gravidarum ». *J Pharm Technol* 2003 ; 19 : 349-54.

36. Nageotte MP, Briggs GG, Towers CV, Asrat T. « Droperidol and diphenhydramine in the management of hyperemesis gravidarum ». *Am J Obstet Gynecol.* 1996 ; 174 : 1801-5 ; discussion 1805-6.

37. Turcotte V, Ferreira E, Duperron L. « Utilité du dropéridol et de la diphenhydramine dans l'hyperemesis gravidarum ». *J Soc Obstet Gynaecol Can* 2001 ; 23 : 133-9.

38. Santé Canada. *Métoclopramide : mises en garde plus strictes sur le risque de mouvements musculaires anormaux.* Santé Canada ; 2011.

39. Koren G, Clark S, Hankins GD, et al. « Effectiveness of delayed-release doxylamine and pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized placebo controlled trial ». *Am J Obstet Gynecol* 2010 ; 203 : 571 e1-7.

40. Atanackovic G, Navioz Y, Moretti ME, Koren G. « The safety of higher than standard dose of doxylamine-pyridoxine (Diclectin) for nausea and vomiting of pregnancy ». *J Clin Pharmacol* 2001 ; 41 : 842-5.

41. Tan PC, Khine PP, Vallikkannu N, Omar SZ. « Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial ». *Obstet Gynecol* 2010 ; 115 : 975-81.

42. Sahakian V, Rouse D, Sipes S, Rose N, Niebyl J. « Vitamin B6 is effective therapy for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind placebo-controlled study ». *Obstet Gynecol* 1991 ; 78 : 33-6.

43. Vutyavanich T, Wongtra-ngan S, Ruangsri R. « Pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial ». *Am J Obstet Gynecol* 1995 ; 173 : 881-4.

44. Shrim A, Boskovic R, Maltepe C, Navios Y, Garcia-Bournissen F, Koren G. « Pregnancy outcome following use of large doses of vitamin B6 in the first trimester ». *J Obstet Gynaecol* 2006 ; 26 : 749-51.
45. Sullivan CA, Johnson CA, Roach H, Martin RW, Stewart DK, Morrison JC. « A pilot study of intravenous ondansetron for hyperemesis gravidarum ». *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 174 : 1565-8.
46. Santé Canada. *Toxicité cardiovasculaire du dropéridol injectable.* 2002. www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2002/droperidol_hpc-cps-fra.php. [consulté le 3 mai 2012]
47. Bondok RS, El Sharnouby NM, Eid HE, Abd Elmaksoud AM. « Pulsed steroid therapy is an effective treatment for intractable hyperemesis gravidarum ». *Crit Care Med* 2006 ; 34 : 2781-3.
48. Yost NP, McIntire DD, Wians FH, Jr., Ramin SM, Balko JA, Leveno KJ. « A randomized, placebo-controlled trial of corticosteroids for hyperemesis due to pregnancy ». *Obstet Gynecol* 2003 ; 102 : 1250-4.
49. Safari HR, Fassett MJ, Souter IC, Alsulyman OM, Goodwin TM. « The efficacy of methylprednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum: a randomized, double-blind, controlled study ». *Am J Obstet Gynecol* 1998 ; 179 : 921-4.
50. Ziaei S, Hosseiney FS, Faghihzadeh S. « The efficacy low dose of prednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum ». *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004 ; 83 : 272-5.
51. Briggs G, Freeman R, SJ. Y, eds. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk.* 9th ed. Philadelphia : Wolters Kluver Health - Lippincott Williams & Wilkins ; 2011.
52. Einarson A, Maltepe C, Navioz Y, Kennedy D, Tan MP, Koren G. « The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study ». *BJOG* 2004 ; 111 : 940-3.
53. Asker C, Norstedt Wikner B, Kallen B. « Use of antiemetic drugs during pregnancy in Sweden ». *Eur J Clin Pharmacol* 2005 ; 61 : 899-906.
54. Guikontes E, Spantideas A, Diakakis J. « Ondansetron and hyperemesis gravidarum ». *Lancet* 1992 ; 340 : 1223.
55. Siu SS, Yip SK, Cheung CW, Lau TK. « Treatment of intractable hyperemesis gravidarum by ondansetron ». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002 ; 105 : 73-4.
56. Tincello DG, Johnstone MJ. « Treatment of hyperemesis gravidarum with the 5-HT3 antagonist ondansetron (Zofran) ». *Postgrad Med J* 1996 ; 72 : 688-9.
57. Correy JF, Newman NM, Collins JA, Burrows EA, Burrows RF, Curran JT. « Use of prescription drugs in the first trimester and congenital malformations ». *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991 ; 31 : 340-4.
58. Michaelis J, Michaelis H, Gluck E, Koller S. « Prospective study of suspected associations between certain drugs administered during early pregnancy and congenital malformations ». *Teratology* 1983 ; 27 : 57-64.
59. Czeizel AE, Vargha P. « A case-control study of congenital abnormality and dimenhydrinate usage during pregnancy ». *Arch Gynecol Obstet* 2005 ; 271 : 113-8.
60. Nelson MM, Forfar JO. « Associations between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus ». *Br Med J* 1971 ; 1 : 523-7.
61. Kallen B, Mottet I. « Delivery outcome after the use of meclozine in early pregnancy ». *Eur J Epidemiol* 2003 ; 18 : 665-9.
62. Choi J, Han J, Ahn H, et al. « Fetal outcome after exposure to domperidone during early pregnancy » (résumé). *Birth Defects Research* (Part A) 2009 ; 85 : 483-98.
63. Bsat FA, Hoffman DE, Seubert DE. « Comparison of three outpatient regimens in the management of nausea and vomiting in pregnancy ». *J Perinatol* 2003 ; 23 : 531-5.
64. Berkovitch M, Mazzota P, Greenberg R, et al. « Metoclopramide for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective multicenter international study ». *Am J Perinatol* 2002 ; 19 : 311-6.
65. Sorensen HT, Nielsen GL, Christensen K, Tage-Jensen U, Ekbom A, Baron J. « Birth outcome following maternal use of metoclopramide. The Euromap study group ». *Br J Clin Pharmacol* 2000 ; 49 : 264-8.
66. Matok I, Gorodischer R, Koren G, Sheiner E, Wiznitzer A, Levy A. « The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy ». *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 2528-35.
67. Anderson PO, Sauberan J. *LactMed (Drugs and Lactation Database).* http://toxnet.nlm.nih.gov/lactmed [consulté le 16 août 2012]
68. Hale T. *Medications and Mothers' Milk.* 14th ed. Amarillo, Texas : Hale Publishing ; 2010.
69. Pasternak B, Svanström H, Hviid A. « Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcome ». *N Engl J Med.* 2013;368:814-23.

Chapitre 22

Pathologies hépatiques

Francine Morin, Joséphine Mayer et Brigitte Martin

Généralités

Ce chapitre se veut un guide général sur le traitement des pathologies hépatiques spécifiques ou associées à la grossesse. Une équipe multidisciplinaire comprenant un obstétricien spécialisé dans les grossesses à risque et un médecin spécialiste en médecine interne obstétricale ou en gastroentérologie devrait être consultée, surtout pour les pathologies plus rares.

L'hyperémèse gravidique fait partie des pathologies hépatiques associées à la grossesse, mais aux fins de cet ouvrage, sa prise en charge pharmacologique sera abordée au chapitre 21 « Nausées et vomissements ». Par ailleurs, le traitement de la cirrhose biliaire primitive ne sera pas abordé dans ce chapitre puisque cette condition touche plus rarement les femmes en âge de concevoir. Le lecteur intéressé pourra consulter des références récentes à ce sujet[1].

Sur le plan physiologique, la grossesse entraîne peu de changements des tests de la fonction hépatique, hormis une augmentation des phosphatases alcalines dès le deuxième trimestre (secondaire à une sécrétion placentaire), une diminution de l'albumine et une augmentation du fibrinogène et de la céruloplasmine[2].

Cholestase intrahépatique de la grossesse

Définition

La cholestase intrahépatique de la grossesse (CIG) est une forme réversible de cholestase caractérisée par l'apparition, au troisième trimestre, d'un prurit associé

à une élévation des acides biliaires et des transaminases. Elle survient rarement au deuxième trimestre et sa résolution clinique et biochimique est spontanée au cours des trois premières semaines suivant l'accouchement[2].

Épidémiologie

En Amérique du Nord, la CIG survient dans moins de 1 % des grossesses[3].

Étiologie

La cholestase gravidique est le résultat d'un processus multifactoriel alliant divers facteurs environnementaux, ethniques, génétiques et hormonaux. Si la physiopathologie exacte demeure obscure, on croit qu'elle est due à l'expression d'une sensibilité génétiquement déterminée à l'action cholestatique des œstrogènes[4]. Quelques études ont mis en évidence des cas de variantes de gènes codant pour des transporteurs canaliculaires et certains auteurs recommandent de rechercher la mutation du gène ABCB4 (ou *multidrug resistance 3*, MDR3) chez les femmes qui présentent une CIG et une augmentation des gamma glutamyl transférases (GGT)[4]. Des facteurs exogènes semblent également jouer un rôle vu les variations saisonnières de la prévalence, la baisse de la prévalence dans les pays à haute incidence et l'absence de récidive chez certaines patientes lors d'une grossesse subséquente[5].

Facteurs de risque

Le taux de récurrence se situe entre 40 et 90 % chez les femmes ayant déjà souffert de CIG lors d'une grossesse précédente[6]. Une mère qui a un enfant atteint de cholestase intrahépatique familiale progressive de type 3 ou de cholestase familiale récurrente présente également plus de risques de souffrir de CIG[7]. Il peut y avoir des antécédents de cholestase à la suite de la prise d'œstrogènes ou de progestérone[6].

Outils d'évaluation

Symptômes

Le prurit est habituellement généralisé, mais il est souvent plus intense au niveau des extrémités, sur les paumes des mains et les plantes des pieds. On observe rarement la présence de stéatorrhée[8].

Dosages biologiques

Le diagnostic de la CIG se fait en présence d'un prurit inexpliqué plus ou moins associé à des lésions de grattage et accompagné d'une augmentation des acides biliaires et des transaminases. Il est très rare que seuls les acides biliaires soient élevés[4]. Chez certaines patientes, le prurit précède les anomalies biologiques[4]. Les

transaminases peuvent atteindre 2 à 15 fois les valeurs de référence[7]. La bilirubine conjuguée peut être légèrement augmentée dans 10 à 15 % des cas, et ce, deux à quatre semaines après l'apparition du prurit[4]. La glutathion S-transférase est un autre marqueur potentiel plus spécifique et sensible que les transaminases et corrélé avec les dosages d'acides biliaires[6]. Les GGT sont généralement normaux ou peu élevés[4]. Le rapport international normalisé (RIN) peut être élevé en cas de malabsorption de la vitamine K.

Un dosage d'acides biliaires supérieur à 40 µmol/L est associé à une augmentation des effets indésirables chez le fœtus (décrits ci-après)[4]. Les taux de transaminases et de bilirubine ne sont généralement pas corrélés à la morbidité néonatale[4].

Une échographie hépatique est utile afin d'éliminer les autres causes.

Une étude populationnelle finlandaise a démontré une incidence plus élevée de maladie biliaire et hépatique chez les patientes ayant souffert de CIG, en particulier de l'hépatite stéatosique non alcoolique et des calculs biliaires, mais aussi de l'hépatite C, de l'hépatite auto-immune et de la cirrhose primitive biliaire[9]. Certains spécialistes recommandent les investigations suivantes : la sérologie pour les hépatites B et C, les anticorps antimitochondries, les anticorps antinucléaires (ANA), les anticorps antimicrosomes du foie et du rein (anti-LKM), la saturation de la transferrine et la céruloplasmine.

Effets de la cholestase intrahépatique sur la grossesse

Si les effets de la CIG sur la mère sont bénins, ils peuvent cependant rendre la mère très inconfortable et entraîner une détresse psychologique. La malabsorption des vitamines liposolubles (A, D, E et K), et plus particulièrement de la vitamine K, a été décrite en raison de l'accumulation de sels biliaires[7]. La diminution de l'absorption de la vitamine K peut mener à une augmentation des risques d'hémorragie, en particulier au moment de l'accouchement.

Les grossesses compliquées par une CIG comportent un risque plus élevé de mortinaissance (0,4 à 4,1 %)[5], de prématurité et d'aspiration méconiale que les grossesses dites normales[4]. La physiopathologie de la mortinaissance et de la souffrance fœtale est inconnue. Il ne semble pas que l'on puisse incriminer une insuffisance utéro-placentaire chronique puisque les fœtus ont un poids normal et que le Doppler de l'artère ombilicale ne présente aucune anomalie. Plusieurs études animales ont démontré l'effet toxique des acides biliaires[6]. Or, la CIG est associée à une augmentation du taux d'acides biliaires dans le liquide amniotique, le sang fœtal et le liquide méconial.

En raison de ces risques, une surveillance fœtale accrue est souhaitable. Il n'existe cependant aucun consensus sur la méthode ou la fréquence. La diminution des mouvements fœtaux reste l'un des éléments essentiels du suivi. La majorité des auteurs recommandent le déclenchement de l'accouchement entre 37 et 38 semaines gestationnelles. Si certains auteurs ont rapporté une diminution

de la mortalité périnatale avec cette pratique, il n'existe cependant aucune donnée probante à ce sujet et certaines recommandations sont antérieures à l'utilisation de l'ursodiol[6].

Effets à long terme

Il y a résolution des symptômes dans les premiers jours suivant l'accouchement et les anomalies biochimiques se normalisent dans les trois premières semaines du post-partum. Si la CIG n'a pas de conséquences sérieuses à long terme pour la mère, le risque de cholélithiase semble toutefois augmenté[6]. Il est important de s'assurer qu'il y a normalisation des transaminases et, dans le cas contraire, de chercher une autre pathologie hépatique, dont l'hépatite C, puisqu'il semble y avoir une association entre les deux pathologies[6]. Le fœtus ne semble pas non plus affecté à long terme par la CIG.

Traitements recommandés

La pierre angulaire du traitement est l'ursodiol. Ce traitement améliore le prurit et diminue les taux d'acides biliaires et de transaminases chez 67 à 80 % des patientes. Son efficacité sur la diminution de la morbidité néonatale est cependant incertaine[4].

Tableau I
Traitements recommandés pour la CIG pendant la grossesse et l'allaitement

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie	Commentaires
Première intention	**URSODIOL** (acide ursodéoxycholique)	10 à 15 mg par kg par voie orale par jour divisé en 2 ou 3 prises[6], maximum de 2 g par jour.	Le prurit devrait diminuer ou cesser et la cytolyse devrait diminuer en 1 à 2 semaines. Les concentrations d'acides biliaires et les enzymes hépatiques peuvent se normaliser avec ce traitement[6]. L'ursodiol est bien toléré.
	ANTIHISTAMINIQUES ORAUX	**Diphenydramine** : 25 à 50 mg par voie orale toutes les 4 à 6 heures ou **Hydroxyzine** : 25 mg par voie orale toutes les 6 à 8 heures.	En association avec l'ursodiol pour le soulagement du prurit.

Le tableau I présente les traitements recommandés de la CIG pendant la grossesse et l'allaitement et les tableaux IV et V, à la fin du chapitre, présentent les données d'innocuité des médicaments. La cholestyramine a aussi été utilisée, mais avec une efficacité moindre que l'ursodiol, tant sur le soulagement du prurit que sur la normalisation des anomalies biochimiques[6]. De plus, l'adhésion au traitement peut être problématique en raison de ses effets indésirables. La dexaméthasone n'est que très rarement utilisée, car aucun effet sur le prurit ou sur les transaminases n'a été démontré. Ce traitement peut aussi avoir un effet neurotoxique sur le fœtus. Quant au phénobarbital, il n'est plus utilisé.

Syndrome de HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet*)

Définition et épidémiologie

Ce syndrome, décrit pour la première fois par Weinstein en 1982, se présente sous la forme d'une hémolyse microangiopathique accompagnée d'une élévation des enzymes hépatiques. Ce syndrome est présent chez 10 à 15 % des femmes qui souffrent de prééclampsie. S'il fait partie des critères de sévérité de celle-ci, il peut cependant survenir sans signe de prééclampsie[10].

Facteurs de risque

Voir le chapitre 11 « Hypertension artérielle ».

Outils d'évaluation

Symptômes

Les patientes se présentent le plus souvent avec une douleur à la région épigastrique ou au quadrant supérieur droit. Il arrive, dans de rares cas, qu'elles soient asymptomatiques. L'hypertension et la protéinurie sont présentes dans 85 % des cas[2].

Dosages biologiques

Le diagnostic requiert un taux de plaquettes à moins de 100 000 x 10^9/L, une élévation de l'alanine transaminase (ALT > 70 unités/L), une mesure de lactate déshydrogénase de plus de deux fois la valeur de référence et/ou une bilirubine élevée avec présence de schizocytes au frottis. Si l'un de ces paramètres est absent, on parle alors d'un HELLP partiel[10].

Si les paramètres de coagulation sont initialement normaux, une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) peut cependant s'installer[2]. La destruction plaquettaire est souvent plus importante que l'hémolyse.

Effets sur la grossesse et le nouveau-né

La complication maternelle la plus redoutée est la rupture d'un hématome sous-capsulaire[2]. Les effets néonatals sont surtout liés à la prématurité, car le traitement du HELLP est l'accouchement.

Effets à long terme

Voir le chapitre 11 « Hypertension artérielle ».

Traitements

Le traitement est l'accouchement[8]. Un traitement antihypertenseur peut être débuté si nécessaire et une prévention de l'éclampsie par sulfate de magnésium est conseillée (voir le chapitre 11 « Hypertension artérielle »).

L'utilisation de la bétaméthasone ou de la dexaméthasone est indiquée pour la maturation pulmonaire chez les fœtus prématurés (voir le chapitre 49 « Problèmes obstétriques »). Certains auteurs préconisent l'utilisation des corticostéroïdes avec différents protocoles pour le traitement des cas sévères (par ex., dexaméthasone toutes les 12 heures pour différentes durées), mais ceci demeure une pratique expérimentale[10]. Si le clinicien juge que l'utilisation d'un corticostéroïde est nécessaire pour une indication autre que la maturation pulmonaire, il faut alors privilégier un corticostéroïde dont le passage transplacentaire est freiné (par ex., hydrocortisone ou méthylprednisolone). Il n'existe cependant aucune donnée probante pour appuyer cette approche. Deux études prospectives utilisant la dexaméthasone, l'une en post-partum et l'autre en ante-partum et post-partum (accouchement dès stabilisation maternelle, pas de conduite expectative), n'ont pas démontré de différence entre le groupe traité et le groupe placebo pour les issues suivantes : durée d'hospitalisation, résolution de la thrombopénie, complications maternelles[11,12]. La deuxième étude démontrait une tendance à une plus grande probabilité de récupération de la thrombopénie chez le sous-groupe avec un décompte plaquettaire inférieur à 50 000 x 10^9/L[12].

Stéatose hépatique aiguë gravidique

Définition

La stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG), anciennement nommée atrophie jaune du foie, est une pathologie spécifique à la grossesse caractérisée par une infiltration graisseuse microvésiculaire du foie[2].

Épidémiologie

La SHAG survient principalement au troisième trimestre. Il s'agit d'une pathologie rare dont l'incidence oscille entre 1/7 000 et 1/16 000 grossesses. Elle s'accompagne d'une prééclampsie avec ou sans HELLP dans 50 % des cas[2]. Avant 1980, la mortalité maternelle atteignait jusqu'à 85 %, mais elle est maintenant inférieure à 18 % grâce au diagnostic précoce suite à une plus grande reconnaissance de cette pathologie[13]. Les taux de mortalité néonatale oscillent entre 7 et 58 %[13]. Cette pathologie fait partie des urgences obstétricales et médicales.

Toute femme enceinte présentant un symptôme gastro-intestinal au troisième trimestre devrait bénéficier d'un bilan hépatique[13].

Étiologie

La pathophysiologie de la SHAG est incertaine. Elle fait probablement partie des cytopathies mitochondriales comme le syndrome de Reye[2]. Dans certains cas, on retrouve un déficit de la ß-oxydation des acides gras lié à une diminution de l'activité de la chaîne longue de la 3-hydroxyacyl-coenzyme A déshydrogénase (*long chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A, LCHAD*)[13] : le fœtus est homozygote pour le déficit et les parents sont hétérozygotes.

Outils d'évaluation

Symptômes

Les patientes atteintes souffrent généralement de malaises, de symptômes gastro-intestinaux, de nausées et de vomissements. Elles peuvent également avoir des douleurs abdominales, des céphalées et de la fièvre. Cette phase initiale peut durer de 1 à 21 jours et être suivie d'un ictère et d'une insuffisance hépatique. Un diabète insipide transitoire avec polydipsie et polyurie est parfois associé[2].

Dosages biologiques

Il n'existe pas de critères diagnostiques. Certains auteurs préconisent l'utilisation des critères de Swansea pour établir le diagnostic, mais ces critères n'ont pas été évalués de façon prospective[3].

Les anomalies observées sont les mêmes que pour l'insuffisance hépatocellulaire : une hyperbilirubinémie importante, surtout conjuguée (> 100 µmol/L), une augmentation modérée des transaminases (300 unités/L), un RIN anormal s'accompagnant fréquemment d'une CIVD, une hyperleucocytose, une insuffisance rénale, une acidose lactique et une hypoglycémie parfois sévère[14].

Si l'échographie hépatique et la tomodensitométrie peuvent démontrer la présence de stéatose hépatique, ces tests sont surtout utilisés pour éliminer d'autres pathologies comme la rupture hépatique ou l'hématome sous-capsulaire[14]. L'examen diagnostique de référence est la biopsie hépatique ; celle-ci est rarement pratiquée et peut être indiquée en post-partum en l'absence d'amélioration et si le diagnostic est incertain[14].

Effets de la stéatose hépatique sur la grossesse

Les complications maternelles à surveiller sont l'hypoglycémie, l'encéphalopathie hépatique (50 %), le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, l'œdème pulmonaire (43 %), la nécrose tubulaire aiguë (56 %), l'ascite (30 %), le sérome de plaie (40 %), la sepsie, les phénomènes hémorragiques et la pancréatite[14]. L'insuffisance rénale requiert rarement l'hémodialyse. La greffe hépatique est parfois indiquée chez les patientes qui souffrent d'une insuffisance hépatocellulaire fulminante[14].

Il n'y a pas de séquelles à long terme chez les patientes qui présentent une résolution complète sans greffe.

Les récidives semblent rares, même si certains cas ont été rapportés[2]. Il faut donc assurer une surveillance étroite lors des grossesses subséquentes. Si le nouveau-né est homozygote pour le déficit en LCHAD, la mère présente 25 % de risque de récidive lors d'une prochaine grossesse[14].

Effets néonatals

La majorité des pertes fœtales surviennent en ante-partum. Une surveillance fœtale étroite lors de l'accouchement est essentielle, car des cas de décès intra-partum ont été décrits. Le liquide amniotique est méconial dans 60 % des cas[14].

Après la naissance, il faut rechercher chez l'enfant un déficit complet en LCHAD qui peut être létal. En l'absence de ce déficit, il n'y a pas de séquelles à long terme.

Traitements recommandés

L'accouchement est le traitement définitif et il s'agit d'une urgence obstétricale. Un retard de prise en charge peut compromettre le pronostic maternel et fœtal.

La bétaméthasone pour la maturation pulmonaire fœtale n'est pas contre-indiquée, mais la prise en charge urgente permet rarement le respect du délai d'administration.

Le traitement de soutien permet d'éviter les complications postnatales liées à l'insuffisance hépatocellulaire. Le lactulose est utilisé pour la prise en charge des encéphalopathies hépatiques et le furosémide pour les œdèmes pulmonaires (voir le chapitre 18 « Constipation et hémorroïdes » pour les données d'innocuité sur le lactulose et le chapitre 11 « Hypertension artérielle » pour celles sur le furosémide).

La stéatose peut être associée à un diabète insipide transitoire lié à un excès de vasopressinases placentaires (normalement métabolisées par le foie)[15]. Ce dernier doit être pris en charge par la desmopressine (DDAVP), une hormone de synthèse qui n'est pas dégradée par les vasopressinases. Les données d'innocuité pendant la grossesse et l'allaitement sont décrites aux tableaux IV et V situés à la fin de ce chapitre.

En présence d'un RIN anormal, l'administration de suppléments de 2,5 à 10 mg de vitamine K par voie orale ou intraveineuse peut être envisagée.

Hépatites virales

Définition, épidémiologie et outils d'évaluation

La symptomatologie des hépatites aiguës A, B et C et des hépatites chroniques B et C n'est pas modifiée par la grossesse. Il en est de même pour les anomalies biochimiques lors d'hépatites aiguës A, B et C[16].

Il n'existe aucun traitement spécifique pour les hépatites A et E.

Le tableau II résume l'épidémiologie et les éléments de prévention des principales hépatites virales pendant la grossesse. Les informations spécifiques à chaque infection virale sont présentées par la suite. La revue des modes de transmission de chaque hépatite dépasse le cadre de ce chapitre, qui est essentiellement consacré à l'approche pharmacothérapeutique des pathologies hépatiques en grossesse. Les données d'innocuité des médicaments utilisés dans le traitement ou la prévention de la transmission verticale des hépatites durant la grossesse et l'allaitement sont présentées aux tableaux IV et V situés à la fin du chapitre.

Tableau II
Épidémiologie, prévention et dépistage des principales hépatites virales

Hépatite	Éléments d'épidémiologie	Prévention pour la grossesse et dépistage
Hépatite A	• Endémique dans les pays en voie de développement[16].	Vaccination (voir le chapitre 31 « Immunisation »).
Hépatite B	• Aux États-Unis, 1,25 million d'individus ont une infection chronique[16]. • Au niveau mondial, 50 % des infections sont acquises en période néonatale ; ce mode de transmission est prédominant dans les pays où la maladie est endémique, comme en Chine ou en Asie du Sud-Est[16].	Vaccination (voir le chapitre 31 « Immunisation »). Le dépistage universel de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs) est recommandé dès la première visite de grossesse[17]. L'administration d'immunoglobulines HBIg (immunoglobulines spécifiques anti-HBs) 100 unités en intramusculaire à la naissance (en un autre site que le vaccin) et de 3 doses du vaccin de l'hépatite B au nouveau-né d'une mère porteuse dans les 6 mois suivant la naissance a montré une efficacité de 95 % pour la prévention de la transmission néonatale[18].
Hépatite C	• La séroprévalence en grossesse serait de 0,14 % à 2,4 % aux États-Unis[19]. • L'utilisation (actuelle ou passée) de drogues par injection est à l'origine de plus de 65 % de tous les cas d'infection par le virus de l'hépatite C au Canada. • L'infection par suite de transfusion de produits sanguins ne représente qu'environ 13 % de tous les cas. • L'immigration en provenance de pays à haut risque (Égypte, Somalie, Pakistan, Bangladesh et Vietnam) contribue à 33 % des nouveaux cas[17].	Il n'existe pas de vaccin. L'Agence de la santé publique du Canada recommande un dépistage sélectif pour les femmes appartenant à une catégorie quelconque de risque, et ce, après un counselling adéquat[20].
Hépatite E	• Endémique en Asie et en Afrique[21].	Déconseiller les voyages en zones d'endémie. Vaccin existant mais non commercialisé.

Hépatite A

EFFET DE L'HÉPATITE A SUR LA GROSSESSE

Il n'y a pas d'effets néfastes sur la grossesse sauf dans les cas d'hépatite aiguë sévère, qui sont rares[16].

EFFETS NÉONATALS

Il n'y a aucun effet néfaste sauf si la naissance survient dans les deux semaines suivant la phase aiguë. Il est alors conseillé d'administrer une dose d'immunoglobuline à l'enfant[16]. Une transmission materno-fœtale après 33 semaines de gestation a été rapportée dans 4 cas. Un ictère a été notifié dans trois cas avec une hépatite néonatale bénigne[21].

Hépatite B

EFFET DE LA GROSSESSE SUR L'HÉPATITE B

Si la grossesse a peu d'effets sur l'hépatite B, il peut cependant y avoir une recrudescence de la maladie après l'accouchement dans les cas d'hépatite B chronique[16].

EFFET DE L'HÉPATITE B SUR LA GROSSESSE

L'hépatite B aiguë n'entraîne pas d'augmentation de la mortalité ni d'effet tératogène[21]. Les femmes porteuses de l'hépatite B chronique sont généralement asymptomatiques ou ont une atteinte peu sévère et il ne semble pas y avoir d'effet néfaste sur l'évolution de la grossesse[16,21].

EFFETS NÉONATALS

Une étude a fait état d'une augmentation de la prématurité et de bébés de faible poids à la naissance chez les enfants nés de femmes atteintes d'hépatite B aiguë[21]. Selon la majorité des études, l'hépatite B chronique n'a pas d'effets si la mère est en bonne santé[16]. Cependant, une étude réalisée en Israël a trouvé une association avec un taux plus élevé de mortalité périnatale et de bébés de faible poids[22] et une étude américaine rétrospective a noté une augmentation du taux d'accouchements prétermes[23].

Le risque principal est celui de la transmission materno-fœtale, qui survient généralement à la naissance. La vaccination néonatale peut la prévenir dans 80 à 95 % des cas. Les facteurs de risque sont la présence de l'antigène HBe et un taux élevé d'ADN viral chez la mère. Le mode d'accouchement n'influence pas les risques de transmission. L'amniocentèse ne semble pas non plus augmenter le risque de transmission. Malgré la vaccination néonatale, un taux d'échec allant jusqu'à 9 % a été retrouvé chez les enfants de femmes positives pour l'antigène HBe et ayant une charge virale élevée (plus de 10^8 à 10^9 copies/mL)[24].

Licence enqc-10-USR-21169-CMD-21169 accordée le 26 octobre 2022
à Javiera Munoz - Lieu Ressource Parents

Effets à long terme

Quatre-vingt-dix pour cent des nouveau-nés infectés développent une infection chronique[18].

Traitements recommandés pendant la grossesse

Hépatite aiguë

Un traitement de soutien est recommandé. La lamivudine peut être considérée pour traiter une hépatite fulminante[16].

Hépatite B chronique

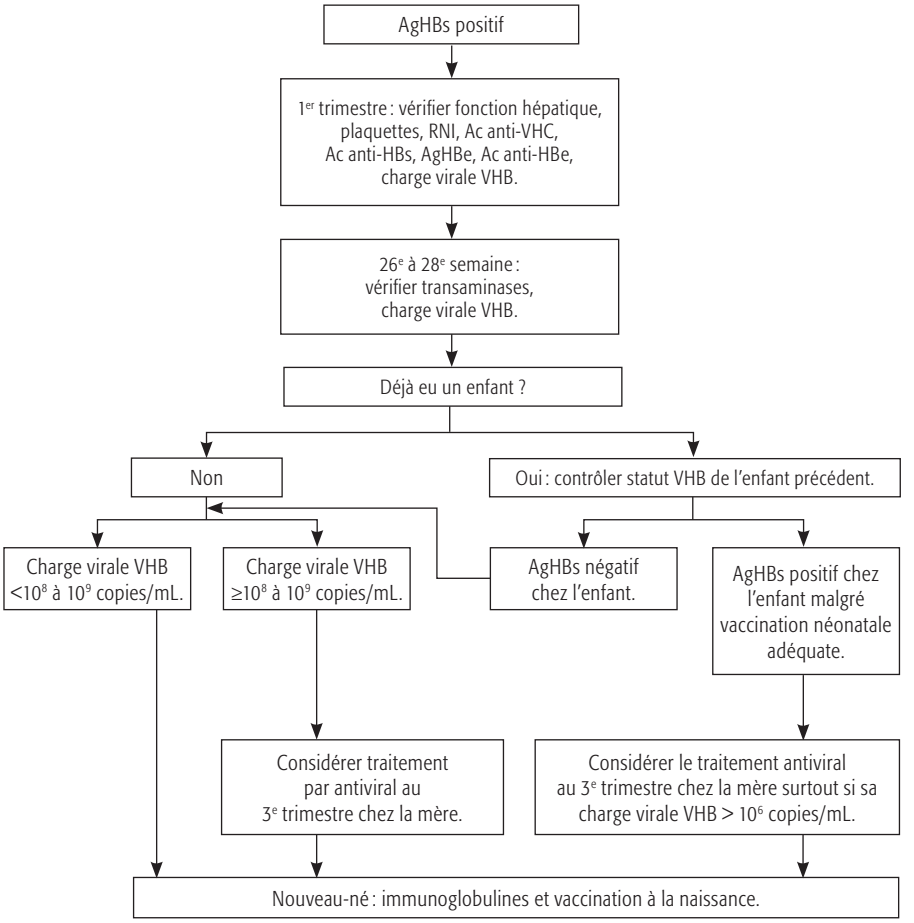
Il n'existe pas de recommandations officielles. Le traitement de l'hépatite B en grossesse devrait avoir pour objectifs de traiter l'infection chronique de la mère et de prévenir la transmission materno-fœtale.

La majorité des femmes enceintes sont à l'étape infectieuse de tolérance immunitaire et ne nécessitent pas de traitement[24]. Lorsqu'une femme tombe enceinte alors qu'elle est sous thérapie, il faut contre-balancer le risque d'exposition du fœtus au médicament avec le risque d'arrêt de la thérapie. En général, si la mère est porteuse d'une fibrose avancée ou d'une cirrhose, il existe un risque significatif de décompensation hépatique et il faut considérer la poursuite du traitement ou l'arrêt de la grossesse[24].

Chez les femmes positives pour l'antigène HBe et ayant une charge virale élevée (plus de 10^8 à 10^9 copies/mL) ou chez les femmes ayant des antécédents de transmission néonatale malgré une vaccination adéquate, un traitement par un antiviral peut être envisagé au troisième trimestre (dès la 32e semaine, et parfois même avant dans certaines études)[24] pour réduire le risque de transmission materno-fœtale (tableau III). Il existe également un risque de recrudescence de l'hépatite au moment de l'arrêt du traitement (jusqu'à 62 %)[24]. Une démarche à considérer pour la prévention de la transmission materno-fœtale est présentée à la figure 1.

L'administration de corticostéroïdes pour la maturation pulmonaire fœtale n'est pas contre-indiquée[16].

Figure 1
Algorithme à considérer pour la prise en charge d'une infection par hépatite B durant la grossesse (aucune recommandation officielle n'existe actuellement)[18,24] (5,82 copies/mL = 1 unité/mL)



Légende de la figure 1

AgHBs : antigène de surface du virus de l'hépatite B
Ac anti-VHC : anticorps contre le virus de l'hépatite C
Ac anti-HBs : anticorps anti-HBs
AgHBe : antigène HBe
Ac anti-HBe : anticorps anti-HBe
VHB : virus de l'hépatite B

Tableau III
Traitements à envisager chez les femmes avec une charge virale élevée pour la prévention de la transmission materno-fœtale de l'hépatite B (voir figure 1 pour les indications de traitement)

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie	Commentaires
À envisager en première intention, en combinaison avec la vaccination et l'immunisation passive du nouveau-né.	**Lamivudine**	100 mg par voie orale 1 fois par jour à partir du 3e trimestre.	La lamivudine est l'antiviral le plus étudié pour cette indication[24]. Son utilisation est néanmoins limitée par l'émergence élevée de virus résistants, surtout lors d'une utilisation prolongée. La durée optimale de traitement n'est pas bien définie[24] : dans les études, le médicament est habituellement cessé après l'accouchement ou jusqu'à un mois après l'accouchement, mais il est poursuivi jusqu'à 6 mois dans certaines pratiques cliniques.
	Ténofovir	300 mg par voie orale 1 fois par jour à partir du 3e trimestre.	L'efficacité du ténofovir n'a pas été validée par les études cliniques, mais son profil d'innocuité, son absence de résistance et son très faible passage dans le lait maternel en font une option intéressante[25] (voir lamivudine pour la durée du traitement).
À envisager en deuxième intention, en combinaison avec la vaccination et l'immunisation passive du nouveau-né.	**Telbivudine**	600 mg par voie orale 1 fois par jour à partir du 3e trimestre.	Deux études cliniques ont suggéré l'efficacité de la telbivudine dans cette indication (voir lamivudine pour la durée du traitement).

Traitements recommandés pendant l'allaitement

L'allaitement n'est pas contre-indiqué pour les bébés ayant reçu une immunisation adéquate[24]. Les données d'innocuité des antiviraux pendant l'allaitement sont présentées au tableau V.

Hépatite C

Dosages biologiques

Le premier test de dépistage est la recherche des anticorps anti-VHC (virus de l'hépatite C – dosage immunoenzymatique de troisième génération). Si les résultats sont positifs, il faut procéder à un test sensible de détection de l'ARN du VHC. La mesure de la charge virale et la détermination du génotype du VHC sont essentielles pour la prise en charge éventuelle des patientes atteintes[17]. Il faut rechercher l'ARN viral même si le dépistage des anticorps anti-VHC est négatif, s'il s'agit d'une exposition récente ou d'une patiente immunosupprimée[26].

EFFETS DE LA GROSSESSE SUR L'HÉPATITE C

La grossesse ne semble pas influencer l'évolution de l'hépatite C[16]. Certains auteurs rapportent cependant une diminution de l'activité sérique des transaminases et une augmentation des titres d'ARN viral aux deuxième et troisième trimestres[19]. Le phénomène d'immunotolérance induit par la grossesse pourrait expliquer l'augmentation de la prolifération du VHC et la diminution de la réaction immune entraînant une destruction des hépatocytes. En post-partum, les titres d'ARN viral diminuent chez certaines patientes, ce qui pourrait être dû à une augmentation importante des cytokines pro-inflammatoires (IL-2, IFN-γ). Selon certains auteurs, il s'agirait peut-être d'une période idéale pour l'administration d'un traitement antiviral[19].

EFFETS DE L'HÉPATITE C SUR LA GROSSESSE

Une plus grande incidence de la cholestase a été notée chez certaines populations[27]. On peut également souligner une augmentation possible de l'incidence du diabète gestationnel[23].

EFFETS NÉONATALS

En général, il semble y avoir peu d'effets négatifs sur le fœtus[16]. Deux études récentes rapportent cependant un taux plus élevé de mortalité périnatale et de bébés de faible poids[22], ainsi qu'une augmentation des cas de rupture prématurée des membranes et d'admission en soins intensifs néonatals[17].

Une revue récente fait état d'un taux de transmission materno-fœtale de 3 à 5 % en présence d'ARN viral chez la mère[19] et un auteur a rapporté un taux de transmission de 0 % en l'absence d'ARN viral[28]. Pour les patientes co-infectées avec le VIH (virus de l'immunodéficience humaine), le risque de transmission oscille entre 19 et 25 %[19,28]. Le risque de transmission est également plus grand si la charge virale maternelle est élevée pendant la grossesse (plus de 10^5 à 10^6 copies/mL)[19].

Si ce risque n'est pas influencé par le mode d'accouchement, il faut cependant éviter toute procédure invasive[28]. Une rupture prolongée des membranes pourrait aussi augmenter le risque de transmission[28].

EFFETS À LONG TERME

Le diagnostic de transmission est confirmé par la présence d'anticorps anti-VHC à l'âge de 18 mois et/ou la présence d'ARN viral à 2 reprises à intervalle de 4 mois après l'âge de 2 mois. La majorité des études démontre un taux élevé de chronicité chez la population pédiatrique infectée[19].

TRAITEMENTS RECOMMANDÉS PENDANT LA GROSSESSE

Il n'existe aucun traitement spécifique recommandé pendant la grossesse. Un auteur recommande de considérer l'interféron alpha pour le traitement d'une infection aiguë pendant la grossesse[21].

La vaccination pour les hépatites A et B est recommandée chez la mère[29]. Il n'existe aucun traitement ou vaccin pour prévenir la transmission au nouveau-né. L'administration de corticostéroïdes pour la maturation pulmonaire fœtale n'est pas contre-indiquée[16].

L'interféron alpha et la ribavirine demeurent le traitement de base de l'hépatite C chronique hors grossesse ; les lignes directrices actuelles recommandent que les patients de sexe masculin ou féminin utilisent un moyen de contraception efficace pendant le traitement et au cours des six mois suivant la fin de ce dernier (tableau IV)[17].

Traitements recommandés pendant l'allaitement

La transmission du virus par le lait maternel n'a pas été rapportée et l'allaitement n'est pas contre-indiqué chez les patientes infectées par l'hépatite C[16].

Hépatite E

Effets de la grossesse sur l'hépatite E

L'évolution de l'infection est habituellement favorable dans la population générale. Cependant, l'hépatite E est une cause virale fréquente d'insuffisance hépatique en grossesse, surtout sur le sous-continent indien[2]. Dans une étude récente, 55 % des patientes enceintes infectées souffraient d'une hépatite fulminante. La mortalité maternelle globale était de 41 % et atteignait 74 % en cas d'hépatite fulminante[30].

Effets néonatals

Le taux de prématurité et de mortalité fœtale atteint 69 %[2], mais les mères et les nouveau-nés qui survivent ne présentent aucune séquelle[21].

Hépatite à *Herpes simplex virus*

Épidémiologie et étiologie

L'hépatite à *Herpes simplex virus* (HSV) de type 1 ou 2 représente moins de 1 % des causes d'insuffisance hépatique chez la population non enceinte. Dans la littérature, 32 cas en grossesse ont été répertoriés. Elle peut résulter d'une primo-infection ou d'une réactivation et survient chez les individus immunodéprimés et les femmes enceintes au troisième trimestre. La mortalité maternelle est estimée à 39 %[31]. Il est important de penser à ce diagnostic rare, car l'hépatite à HSV peut être traitée avec de l'acyclovir.

Outils d'évaluation

Symptômes

La majorité des patientes souffrent de fièvre et d'une hépatite anictérique[32]. La moitié des patientes atteintes présentent une absence de lésions muco-cutanées typiques[2]. Il est quand même essentiel de procéder à un examen pelvien pour évaluer la présence de lésions vaginales ou cervicales[32].

Dosages biologiques

On note une élévation marquée des transaminases avec coagulopathie, leucopénie, thrombocytopénie et insuffisance rénale[32].

Le virus de l'herpès peut être identifié par PCR (*polymerase chain reaction*) dans le sang et isolé dans les lésions muco-cutanées. La sérologie par la mise en évidence des IgM anti-herpès peut aider au diagnostic, mais sa recherche peut être négative lors des réactivations et pendant la phase précoce de la primo-infection. Le diagnostic peut être confirmé par une biopsie hépatique[32].

Effets de la grossesse sur l'hépatite herpétique

Le phénomène d'immunodépression globale non spécifique[21] qui survient pendant la grossesse pourrait permettre d'expliquer la présence d'hépatite fulminante à HSV chez les patientes enceintes.

Effets néonatals

En l'absence de traitement, le pronostic fœtal est réservé avec une mortalité liée à la prématurité et au risque de transmission de l'infection par passage transplacentaire[31].

Traitements

Le traitement par acyclovir permet de diminuer la mortalité maternelle et fœtale[32]. Il est envisagé de façon empirique chez toutes les patientes avec suspicion d'hépatite herpétique en attendant une certitude diagnostique[2]. Voir les chapitres 28 et 29 « Anti-infectieux durant la grossesse » et « Anti-infectieux durant l'allaitement » pour les données d'innocuité des antiviraux.

Hépatite auto-immune

Définition et étiologie

L'hépatite auto-immune (HAI) est une maladie inflammatoire chronique du foie dont la cause est inconnue et qui entraîne la destruction progressive du parenchyme hépatique, aboutissant fréquemment à une cirrhose. Le diagnostic repose sur une

histologie hépatique évocatrice, une élévation souvent modérée des transaminases, une hypergammaglobulinémie à IgG et la présence d'auto-anticorps sériques.

Épidémiologie

L'hépatite se présente soit vers l'adolescence, soit entre 40 et 60 ans.

Outils d'évaluation

Symptômes

Les symptômes de l'HAI sont les mêmes chez la femme enceinte que dans la population générale. Si certains symptômes tels que la fatigue et les nausées peuvent être associés à la grossesse, ils devraient néanmoins être investigués.

Dosages biologiques

Il est recommandé de mesurer les transaminases et la bilirubine sériques[33].

Effets de la grossesse sur l'activité de l'HAI

Compte tenu de la rareté de cette pathologie, la plupart des descriptions au cours de la grossesse sont des séries de cas. L'évolution de l'HAI chez les femmes enceintes est imprévisible. Pour certains auteurs, le phénomène d'immunotolérance qui survient au cours de la grossesse expliquerait la stabilité, voire la normalisation du taux de transaminases chez certaines patientes enceintes, parfois sans traitement immunosuppresseur[34]. Le taux de rechute est de 6 à 26 % pendant la grossesse[33]. Pendant le post-partum, les rechutes et les exacerbations sont plus fréquentes avec un taux de 12 à 83 %[2]. La rechute peut être une simple augmentation des transaminases ou une insuffisance hépatique nécessitant une greffe.

Les anciennes séries de cas ont décrit des taux élevés de mortalité et de morbidité, mais plusieurs des cas décrits étaient probablement des hépatites C plutôt que des hépatites auto-immunes. Dans trois séries de cas plus récentes, la mortalité maternelle oscillait entre 0 et 11 % et les complications sévères (insuffisance hépatique, sepsie, ascite, insuffisance rénale, hémorragie digestive), entre 7,8 et 9 %[33-35]. Les causes de mortalité décrites étaient secondaires à des saignements de varices œsophagiennes, à la sepsie et à un cas d'hypertension pulmonaire sur microthromboses. Dans ces trois séries de cas, 31 à 50 % des patientes prenaient soit de l'azathioprine (la grande majorité), soit de la cyclosporine ou du tacrolimus, avec ou sans prednisone[33-35].

Effets de l'HAI sur la grossesse

La majorité des séries de cas ont rapporté une augmentation du taux d'avortements spontanés entre 8,7 et 29,4 %; le taux le plus élevé étant dans la série de cas où 68,4 % des patientes souffraient de cirrhose[33,35]. Le taux d'accouchements

prématurés était de 11 %[33,34] et celui de mortalité périnatale, de 4 %[36]. Ces pertes ne semblent pas associées à la prise d'immunosuppresseurs puisque, dans une étude, 70 % des grossesses avec naissances vivantes étaient sous immunosuppresseurs, comparativement à 46 % des grossesses avec perte fœtale[33].

Une augmentation du taux de prééclampsie a été démontrée dans certaines séries de cas[37].

Traitements

Objectifs

L'objectif du traitement est de prévenir la rechute ou la progression de la maladie vers une hépatite fulminante pendant la grossesse afin d'améliorer les issues maternelles et fœtales. Il faut accorder une attention particulière à la période du post-partum vu le risque augmenté de rechute.

Traitement pharmacologique pendant la grossesse

Hors grossesse, les corticostéroïdes et l'azathioprine font partie du traitement standard ; le budésonide, la cyclosporine, le mofétilmycophénolate et le méthotrexate sont rarement utilisés. S'il n'existe pas de recommandation officielle pendant la grossesse, le méthotrexate et le mofétilmycophénolate sont toutefois contre-indiqués en raison de leurs effets tératogènes.

Toute modification du traitement devrait être faite avant la grossesse. Comme le risque de réactivation ou de rechute ne peut être prédit, il faut considérer la poursuite du traitement lorsque l'hépatite de la patiente est bien maîtrisée[38].

Toute rechute doit être traitée par l'ajout ou par l'augmentation des doses de corticostéroïdes. Si l'ajout d'un autre immunosuppresseur est nécessaire, l'azathioprine devrait alors être privilégiée[2].

L'innocuité de ces immunosuppresseurs est décrite aux chapitres 20 « Maladies inflammatoires de l'intestin » et 48 « Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé ».

Traitement pharmacologique pendant l'allaitement

Les traitements qui peuvent être utilisés pendant l'allaitement sont les mêmes que pendant la grossesse.

Cirrhose

Épidémiologie

Les grossesses sont peu fréquentes chez les femmes qui souffrent de cirrhose. Celle-ci induit en effet des altérations endocriniennes qui entraînent une anovulation et une aménorrhée[2].

Une étude américaine réalisée à partir d'une banque de données administratives a estimé qu'il y avait eu 106 patientes cirrhotiques enceintes par an entre 2000 et 2005[39].

Étiologie

Les trois causes principales de cirrhose chez les femmes enceintes sont l'alcool, la cirrhose primitive biliaire et l'hépatite C chronique[39]. L'étiologie ne modifie pas l'évolution en cours de grossesse[2].

Outils d'évaluation

Symptômes

Les symptômes sont les mêmes que chez la femme non enceinte. Il faut être attentif à la progression de l'ascite et aux risques de péritonite, d'encéphalopathie et de rupture de varices œsophagiennes.

Dosages biologiques et procédures

Il faut assurer un suivi des tests de la fonction hépatique et des paramètres de coagulation. L'endoscopie est indiquée pour évaluer la présence de varices œsophagiennes[2]. La ponction d'ascite n'est pas contre-indiquée[39].

Effets de la grossesse sur la cirrhose

On note une majoration de l'hypertension portale secondaire à l'augmentation du volume et du flot sanguins[2]. Ceci augmente le risque de rupture de varices œsophagiennes, en particulier aux deuxième et troisième trimestres et au moment de l'accouchement. Le risque de rupture varie entre 5 et 25 % selon les études[2] et ce risque est associé à une mortalité maternelle et fœtale de 18 % et 13 % respectivement[39]. Certains cas de rupture d'anévrysme de l'artère splénique ont été décrits. Chez 12 à 25 % des femmes, on observe une décompensation hépatique (ascite, encéphalopathie, syndrome hépatorénal et péritonite bactérienne spontanée)[39]. La mortalité maternelle était de 2 % lors d'une étude récente[39], mais certains auteurs ont rapporté des taux allant jusqu'à 10 %[2].

Effets de la cirrhose sur la grossesse

Il y a un risque augmenté d'avortement spontané, de saignement utérin, de prématurité, de retard de croissance et de perte fœtale. Une augmentation des cas d'hypertension gestationnelle et de décollement placentaire a également été rapportée[39].

Effets à long terme

Il n'existe aucune donnée sur les effets de la grossesse chez les femmes qui souffrent de cirrhose.

Traitements

Il est impératif de prévenir les saignements de varices œsophagiennes. Une endoscopie devrait être faite avant la grossesse ou à la première visite. S'il y a présence de varices, il faut considérer un traitement endoscopique[38]. La prophylaxie primaire des saignements de varices œsophagiennes repose sur un traitement par bêtabloquants tels que le propranolol ou le nadolol[14]. Le propranolol devrait être privilégié pendant la grossesse, car son utilisation est mieux documentée (voir le chapitre 11 « Hypertension artérielle »). Le 5-mononitrate d'isosorbide est parfois associé aux bêtabloquants en prévention secondaire de l'hémorragie variqueuse (tableaux IV et V).

Chez la population non enceinte, l'octréotide est utilisé lors de saignements actifs[40]. Ce médicament devrait aussi être considéré pour le traitement des femmes enceintes (tableaux IV et V).

L'utilisation de la prophylaxie antibiotique à court terme est également recommandée lors de saignements de varices. La ceftriaxone devrait être privilégiée pendant la grossesse (voir le chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse »).

Maladie de Wilson

Définition

La maladie de Wilson est une maladie héréditaire rare à transmission autosomique récessive qui entraîne une accumulation tissulaire de cuivre essentiellement dans le foie, le cerveau et l'œil[41].

Outils d'évaluation

Symptômes et dosages biologiques

Ils sont les mêmes que ceux hors grossesse avec une présence constante d'anomalies hépatiques. Les patientes non enceintes peuvent présenter une hyperbilirubinémie, un taux élevé de transaminases, un faible taux de phosphatases alcalines et une anémie hémolytique à Coombs négatif. Chez une femme enceinte qui souffre d'insuffisance hépatique et d'une maladie de Wilson non connue, un diagnostic erroné de syndrome de HELLP peut être posé[2].

On peut évaluer l'excrétion urinaire du cuivre pour mesurer l'observance et la réponse au traitement.

Effets de la grossesse sur la maladie de Wilson

La grossesse ne semble pas avoir d'effets sur l'évolution de la maladie[42], même si les données disponibles sont insuffisantes pour le confirmer. Sans traitement, les niveaux de cuivre sérique et de céruloplasmine augmentent[2].

Effets de la maladie de Wilson sur la grossesse

Les patientes qui souffrent d'une maladie hépatique avancée présentent une diminution marquée de leur fertilité. Les femmes traitées précocement la conservent cependant[38]. Chez les patientes non traitées, les avortements spontanés sont fréquents[42].

L'arrêt du traitement durant la grossesse peut entraîner des épisodes hémolytiques avec insuffisance hépatique et faire augmenter les taux de mortalité et de morbidité maternelle et fœtale[43].

Bien que limitées, les données disponibles montrent une évolution généralement favorable chez les femmes traitées.

Traitements recommandés pendant la grossesse

Mesures non pharmacologiques

La patiente devrait suivre un régime pauvre en cuivre et consulter une nutritionniste pour guider ses choix alimentaires[44]. Il est important également de privilégier les vitamines prénatales sans cuivre.

Mesures pharmacologiques

Le traitement de la maladie de Wilson doit être poursuivi en raison des risques de rechutes sévères lors de son arrêt en grossesse. Cependant, il n'existe pas de recommandation officielle sur la thérapie à privilégier. La poursuite du traitement ainsi que l'observance de la patiente sont plus importantes que le choix du traitement[43].

Hors grossesse, on utilise les chélateurs du cuivre (pénicillamine et trientine) comme traitement initial pour favoriser l'excrétion du cuivre. Le zinc, qui bloque les transporteurs intestinaux du cuivre, diminue l'absorption du cuivre et est utilisé comme thérapie de maintien. Si le zinc seul est parfois utilisé comme traitement initial chez les patients asymptomatiques, certains auteurs préconisent toutefois une thérapie initiale de chélation suivie d'un traitement de maintien par une dose réduite de chélateurs ou par le zinc[45,46].

De manière générale, quel que soit le traitement, un suivi attentif des concentrations de cuivre doit être réalisé, car un déficit en cuivre est associé à un risque tératogène accru[47].

Tableau IV
Données sur l'innocuité des médicaments utilisés dans le traitement des pathologies hépatiques durant la grossesse

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Antiviraux		
ADÉFOVIR **ENTÉCAVIR** **LAMIVUDINE** **TELBIVUDINE** **TÉNOFOVIR**	• Aucun effet tératogène chez 2 espèces animales pour l'**adéfovir**, l'**entécavir** et la **telbivudine**[48] ; tératogénicité chez une espèce avec des doses d'**adéfovir** très supérieures aux doses utilisées chez l'humain[48] ; embryotoxicité et fœtotoxicité chez le rat à des doses d'**entécavir** entraînant une toxicité maternelle et chez le lapin à 900 fois les doses utilisées chez l'humain[48]. • Dans le registre des antirétroviraux[49], 42 expositions à l'**adéfovir**, 25 expositions à l'**entécavir** et 7 expositions à la **telbivudine** au premier trimestre sans indice d'un effet tératogène majeur. • Une étude comptant 135 femmes traitées à partir du deuxième trimestre avec de la **telbivudine** en prévention de la transmission materno-fœtale de l'hépatite B[50] : pas d'augmentation du risque de complications obstétricales ou néonatales par rapport à un groupe de comparaison et développement normal à 7 mois des enfants exposés. • Voir le chapitre 35 « Infection par le VIH » pour les données sur la **lamivudine** et le **ténofovir**.	Les données sur l'adéfovir, l'entécavir et la telbivudine ne suggèrent pas de risque tératogène élevé, toutefois elles sont insuffisantes pour exclure tous les risques. L'innocuité de la lamivudine et du ténofovir durant la grossesse est cependant bien documentée.
RIBAVIRINE	• Demi-vie d'élimination de 12 jours, mais persistance dans le compartiment non plasmatique jusqu'à 6 mois après la dernière dose[51]. • Effets embryotoxiques et tératogènes (anomalies craniofaciales, palatines, ophtalmiques, squelettiques, digestives ou des membres) chez toutes les espèces animales testées, parfois à des doses très inférieures aux doses humaines recommandées[51]. • 19 notifications de cas publiées (voies d'administration variées), dont une exposition dans les 6 mois précédant la grossesse, 3 durant le premier trimestre et 15 aux deuxième ou troisième trimestres, sans malformation ou complication observée[48,51]. • Pour les principes de base concernant une exposition paternelle, se référer au chapitre 2 « Connaissances de base sur l'utilisation des médicaments au cours de la grossesse ».	Les données animales et le fait que la ribavirine interfère avec la synthèse d'ADN et d'ARN suggèrent un risque tératogène potentiel. Les données recueillies à ce jour chez les femmes traitées en périconception ne permettent pas encore de confirmer ce risque accru et elles sont insuffisantes pour déterminer les risques. Un délai de 6 mois est recommandé entre l'arrêt du traitement et le début de la grossesse[3]. On peut proposer un suivi échographique précoce et détaillé à une patiente exposée dans les 6 mois précédant la grossesse ou pendant le premier trimestre.

Ribavirine (suite)	• 85 grossesses exposées (voie d'administration non précisée) dans les 6 mois précédant la conception (77 grossesses) ou pendant le premier trimestre (8 grossesses) dans le registre international de la ribavirine[51] : 12 avortements spontanés, 24 interruptions de grossesse (75 % par crainte d'effets tératogènes) et 49 naissances vivantes incluant 3 malformations majeures sans patron identifié (torticolis, malformation cardiaque et kyste cérébral, et déficit en G6PD).	
Chélateurs du cuivre		
Pénicillamine	• 15 rapports de cas de malformations congénitales, incluant 6 rapports d'enfants nés avec une *cutis laxa*[47,48], une anomalie rare des tissus conjonctifs ; tous les cas de *cutis laxa* à ce jour ont été exposés à 900 mg ou plus par jour pendant l'embryogenèse pour diverses conditions médicales, et 3 ont été réversibles[47,52]. Les autres anomalies rapportées touchent notamment les articulations et le système nerveux central[47]. • Compilation de séries de cas[42,48] : 160 grossesses exposées chez 115 femmes, sans risque augmenté de malformations majeures ou d'autres issues défavorables par rapport aux incidences attendues.	Si un lien causal entre la pénicillamine et la *cutis laxa* est plausible étant donné la rareté de l'exposition et le caractère spécifique de l'anomalie, le risque tératogène global paraît néanmoins faible : des auteurs l'ont estimé à 4,3 % (IC95 % : 1,2-10,9 %), soit un risque comparable ou légèrement supérieur au risque de base de 2 à 3 % de malformation majeure[52]. Selon certains chercheurs, le déficit en cuivre pourrait expliquer les anomalies observées, mais les études animales ne permettent pas de confirmer cette hypothèse[47]. Le traitement devrait être maintenu aux doses minimales permettant une excrétion urinaire de cuivre adéquate (excrétion visée : 1 000 µg [16 µmol] ou plus par jour lors des premiers mois de traitement, et 200 à 500 µg [3 à 8 µmol] par jour lors de la phase de traitement d'entretien)[53]. Tout en visant ces objectifs de cuprurie, certains auteurs recommandent de limiter idéalement les doses à 500 à 1 000 mg par jour durant la grossesse et de diminuer à 250 mg par jour environ 6 semaines avant une césarienne prévue pour favoriser la cicatrisation[48]. Comme hors grossesse, des suppléments de pyridoxine de 25 mg par jour sont recommandés.
Trientine (disponible au Canada par le Programme d'accès spécial)	• Effets tératogènes (résorption fœtale, hémorragie, œdème) rapportés chez le rat à des doses équivalentes aux doses humaines et liés à la diminution des concentrations fœtales de cuivre[48]. • 1 anomalie congénitale chromosomique observée parmi 22 expositions durant la grossesse dans des séries de cas[48] ; développement normal à long terme des enfants nés en santé.	Bien que très limitées, ces données peuvent être rassurantes pour une femme pour qui la trientine permet un bon contrôle de la maladie. Le traitement devrait être maintenu aux doses minimales permettant une excrétion urinaire de cuivre adéquate.

Cholélitholytique		
URSODIOL (acide ursodéoxycholique)	• Acide biliaire endogène présent en faible quantité dans la bile ; cycle entérohépatique limitant les concentrations tissulaires autres qu'hépatiques[48]. • Aucun effet tératogène noté dans les études animales[48]. • 6 expositions au premier trimestre sans malformation majeure[48,54,55]. • Plusieurs petites séries de cas et études cliniques comptant près de 180 femmes traitées lors des deuxième et troisième trimestres sans effet néfaste associé au traitement[6,48].	L'utilisation de l'ursodiol après le premier trimestre est bien documentée. Les données sont insuffisantes pour déterminer les risques au premier trimestre, mais les propriétés pharmacocinétiques laissent présager une faible exposition embryonnaire et sont rassurantes pour une patiente traitée avant de se savoir enceinte ou qui doit poursuivre son traitement pendant le premier trimestre.
Dérivés hormonaux		
DESMOPRESSINE (DDAVP)	• Passage placentaire non significatif selon une étude *in vitro*[56]. • Compilation de 216 grossesses exposées à des doses uniques pour la prévention ou le traitement de saignements, dont 51 au premier trimestre ou au début du deuxième trimestre, sans risque élevé de complications maternelles ou fœtales[56]. • 53 grossesses exposées pour le traitement du diabète insipide, dont 41 pendant toute la grossesse[57] : 6 complications néonatales ou malformations sans patron identifié, et taux de complications maternelles comparable à celui de la population générale.	Les conséquences cliniques d'un diabète insipide justifient l'utilisation de la desmopressine pendant la grossesse malgré la rareté des données disponibles. Les risques théoriques de contractions utérines et d'effets vasopresseurs n'ont pas été confirmés à ce jour[56].
OCTRÉOTIDE	• Passage transplacentaire documenté chez l'humain[48]. • Aucun effet tératogène rapporté chez 2 espèces animales[48]. • 19 expositions durant la grossesse, surtout pour le traitement de l'acromégalie, dont 11 au premier trimestre uniquement et 7 pendant toute la grossesse sans malformation majeure notée[74] ; aucune différence dans le déroulement des grossesses exposées par rapport à un groupe de comparaison. • Dans un rapport de cas, effets transitoires observés sur le flot sanguin utéroplacentaire, mais sans conséquence clinique associée[74].	Les propriétés vasoconstrictrices de l'octréotide suggèrent d'éviter son emploi en grossesse. Bien que très limitées, les données ne montrent cependant pas d'embryotoxicité ou de fœtotoxicité, même lors d'une utilisation prolongée et parfois à doses élevées, surtout pour le traitement de l'acromégalie. Les bienfaits attendus justifient son utilisation pour le saignement des varices œsophagiennes, surtout lors de saignements importants. Il est cependant essentiel d'assurer une surveillance de l'hémodynamie materno-fœtale.
Inhibiteur du transport intestinal du cuivre		
ZINC	• Apports nutritionnels maximaux tolérables durant la grossesse : 40 mg de zinc élémentaire par jour. • Plusieurs études épidémiologiques ne montrent pas d'effets néfastes des suppléments de zinc à des doses nutritionnelles (15 à 45 mg par jour)[58].	Si les données sur l'innocuité des suppléments de zinc à des doses supérieures aux apports nutritionnels suggérés sont très limitées, elles sont néanmoins globalement rassurantes.

Zinc (suite)	• 2 malformations majeures notées parmi 36 grossesses exposées à 75 à 300 mg de zinc élémentaire par jour pour la maladie de Wilson dans des petites séries de cas[59,42]. • Anomalies cérébrales chez 2 fœtus d'une même femme traitée avec du zinc pour une maladie de Wilson[60] ; les auteurs ont émis l'hypothèse d'une déficience en cuivre pour expliquer ces anomalies.	Certains experts recommandent de limiter les doses à 25 mg de zinc élémentaire 3 fois par jour, puis de les adapter selon l'excrétion urinaire de cuivre en étant plus tolérant que hors grossesse pour éviter le déficit en cuivre[59]. Les sels d'acétate ou de gluconate sont moins irritants pour le tractus digestif et pourraient être préférés durant la grossesse.
Interférons alpha		
Interféron alpha-2b **Interféron alfacon-1** **Peginterféron alpha-2a** **Peginterféron alpha-2b**	• Aucun passage transplacentaire de l'interféron alpha-2a à la mi-grossesse et de l'interféron alpha (sous-type non précisé) à la fin de la grossesse[48]. • Aucun effet tératogène observé chez les animaux, mais effet abortif avec les interférons alpha-2a et 2b et l'interféron alfacon-1 à des doses supérieures aux doses utilisées chez l'humain (20 fois et plus la dose humaine)[48]. • Au moins 91 expositions durant la grossesse pour des indications variées, dont au moins 59 au premier trimestre, avec 1 cas d'anomalie congénitale noté[61-63]. • Augmentation du risque de retard de croissance intra-utérine observé dans certaines séries de cas, mais contribution possible de la condition maternelle[61,63] ; 1 cas de lupus néonatal avec thrombocytopénie transitoire possiblement relié au traitement maternel[61].	Les interférons alpha n'ont pas été associés à des risques tératogènes en grossesse à ce jour. Néanmoins, étant donné leur mécanisme d'action antiprolifératif, on recommande de les utiliser en dernier recours seulement pour le traitement de l'hépatite C durant la grossesse, et ce, après consultation avec un spécialiste. Dans les rares cas où le médicament est poursuivi durant la grossesse, un suivi de la fonction thyroïdienne maternelle est recommandé chaque trimestre, et on doit traiter l'hyperthermie associée à l'administration de l'interféron. Outre un suivi de la croissance fœtale, les données disponibles ne justifient pas d'examen échographique supplémentaire en cas d'exposition limitée au premier trimestre.
Nitrates		
5-mononitrate d'isosorbide	• Aucun effet tératogène observé chez 2 espèces animales à des doses supérieures à celles utilisées chez l'humain ; fœtotoxicité aux doses entraînant aussi une toxicité maternelle[48]. • Aucune donnée retracée pour le premier trimestre[48]. • Utilisation d'une dose intravaginale de 5-mononitrate d'isosorbide pour la maturation du col avant l'accouchement chez plus de 800 femmes sans risque augmenté de complications néonatales ou obstétricales[64] ; expérience limitée avec des timbres de dinitrate d'isosorbide (métabolisé en 5-mononitrate d'isosorbide),dans un contexte d'hypertension, sans effet indésirable maternel ou fœtal[65]. • Effets transitoires sur l'hémodynamie materno-fœtale observés après une dose unique de dinitrate d'isosorbide chez des femmes hypertendues, sans impact clinique significatif[65].	Malgré l'absence de données au premier trimestre et le peu d'information sur l'innocuité d'un traitement prolongé, son utilisation peut être justifiée pour la prévention secondaire des saignements des varices œsophagiennes vu les risques liés à cette condition.

G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase

Tableau V
Données sur l'innocuité des médicaments utilisés dans le traitement des pathologies hépatiques durant l'allaitement

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Antiviraux		
ADÉFOVIR	• Données pharmacocinétiques[66] : - BD orale de l'adéfovir dipivoxil (pro-médicament) : 59 %, mais BD de l'adéfovir (forme libre attendue dans le lait) : 12 %[67] ; - LPP : 4 % ; - T½ : 7,5 heures. • Aucune donnée sur son passage dans lait maternel n'a été retracée.	Les données pharmacocinétiques suggèrent un passage possible dans le lait maternel. Étant donné le risque de néphrotoxicité et le faible recul d'utilisation en pédiatrie, d'autres antiviraux (lamivudine, ténofovir) sont préférables pour le traitement de l'hépatite B chez la femme qui allaite.
ENTÉCAVIR	• Données pharmacocinétiques[68] : - BD orale : complète ; - Élimination rénale ; - LPP : 13 % ; - T½ : 130 heures. • Aucune donnée sur son passage dans lait maternel n'a été retracée.	L'élimination très lente par voie rénale laisse présager un risque d'accumulation chez un jeune nourrisson ; si possible, d'autres antiviraux sont préférables (lamivudine, ténofovir) pour le traitement de l'hépatite B chez la femme qui allaite.
LAMIVUDINE	• Passage dans le lait évalué chez plus de 130 femmes recevant 150 ou 300 mg 2 fois par jour : l'enfant exclusivement allaité est exposé en moyenne à moins de 7 % de la dose néonatale pour le VIH[69]. • Pendant les 3 premiers mois du post-partum, concentrations sériques chez les nourrissons exposés par l'allaitement pour le VIH maternel semblables aux concentrations inhibitrices à 50 % pour le VIH[69]. • Dans une étude, davantage d'anémie sévère (7,4 %) chez les enfants allaités par des mères recevant une combinaison d'antirétroviraux (incluant la lamivudine) pour le traitement du VIH que chez les enfants exposés par l'allaitement à la zidovudine seule, mais pas davantage de toxicité hématologique ou hépatique de 2 à 6 mois après la naissance dans une autre étude[69].	La lamivudine passe seulement en petites quantités dans le lait maternel et peut être envisagée pour le traitement de l'hépatite B chez la femme qui allaite. On ne connaît cependant pas les effets de cette exposition limitée sur l'émergence du virus de l'hépatite B résistant. Un suivi clinique des toxicités hématologique et hépatique est suggéré, accompagné d'un suivi biochimique au besoin.
RIBAVIRINE	• Données pharmacocinétiques[66] : - BD orale : entre 33 et 64 %[70] ; - LPP : absente ; - T½ après des doses orales répétées : 12 jours. • Aucune donnée sur son passage dans lait maternel n'a été retracée.	Les données pharmacocinétiques de la ribavirine administrée par voie orale suggèrent un passage probable et une persistance prolongée possible dans le lait maternel. Si le traitement ne peut être repoussé après le sevrage, l'allaitement est déconseillé étant donné le profil d'effets indésirables important (incluant hématotoxicité et cardiotoxicité).

Telbivudine	• Données pharmacocinétiques[66] : - LPP : 3 % ; - T½ : 40 à 49 heures. • Aucune donnée sur son passage dans lait maternel n'a été retracée.	Les données pharmacocinétiques suggèrent un passage non négligeable dans le lait maternel. Les autres antiviraux mieux connus en allaitement (lamivudine, ténofovir) sont préférables pour le traitement de l'hépatite B chez la femme qui allaite.
Ténofovir	• BD orale du fumarate de ténofovir disoproxil : 25 à 40 %, mais BD du ténofovir libre (forme retrouvée dans le lait) : seulement 5 %[66]. • 5 femmes traitées avec 300 mg par jour pendant 7 jours : un enfant exclusivement allaité reçoit moins de 0,03 % de la dose pédiatrique[69].	Les données limitées suggèrent un très faible passage dans le lait maternel et permettent d'envisager un traitement de l'hépatite B au ténofovir pendant l'allaitement.
Chélateurs du cuivre		
Pénicillamine	• Données pharmacocinétiques[69] : - BD orale : complète ; - LPP : 80 % ; - T½ : 2 heures. • Aucune donnée sur son passage dans lait maternel n'a été retracée. • 3 enfants allaités par des mères traitées avec 750 et 1 500 mg par jour sans effet indésirable noté[69]. • Diminution des concentrations de zinc et de cuivre dans le lait maternel[69] ; impact clinique inconnu.	L'expérience clinique est très limitée en allaitement. Certains auteurs proposent d'attendre 4 à 6 heures après la prise du médicament avant d'allaiter pour réduire l'exposition de l'enfant[69]. Une évaluation biochimique à 2 ou 3 mois du statut en cuivre, zinc et fer du nourrisson pourrait permettre de dépister d'éventuels déficits nutritionnels chez les enfants allaités exclusivement. Un suivi clinique des signes de toxicité (éruption cutanée, hématurie) et un suivi biochimique mensuel de la toxicité hématologique (formule sanguine complète) sont probablement justifiés tant que l'enfant est allaité.
Trientine (disponible au Canada par le Programme d'accès spécial)	• Données pharmacocinétiques[71] : - BD orale : 5 à 18 % ; - T½ : 2 à 4 heures. • Trientine détectée dans le lait maternel sous forme de complexe avec le cuivre[69]. • Concentrations sanguines de cuivre et de zinc normales chez 3 enfants allaités par des mères traitées avec la trientine[69].	L'expérience clinique en allaitement est très limitée. Un délai de 3 ou 4 heures entre l'administration du médicament et le boire pourrait permettre de réduire l'exposition du nourrisson. Un suivi biochimique semblable à celui suggéré pour la pénicillamine est recommandé pour dépister d'éventuels déficits nutritionnels.
Cholélitholytique		
Ursodiol (acide ursodéoxycholique)	• Très faible passage dans le lait maternel mesuré chez 2 femmes traitées avec 500 à 1 500 mg par jour : un enfant allaité exclusivement recevrait au maximum 0,3 % de la dose pédiatrique[69]. • Les mesures dans le colostrum de 7 femmes traitées jusqu'à l'accouchement confirment une très faible concentration lactée d'ursodiol[69]. • Aucun effet indésirable rapporté à ce jour[69].	L'ursodiol est compatible avec l'allaitement.

Dérivés hormonaux		
DESMOPRESSINE (DDAVP)	• BD orale faible étant donné la dégradation dans le tractus digestif[66]. • Mesures effectuées dans le lait d'une femme traitée avec 10 µg 2 fois par jour par voie intranasale : un enfant allaité recevrait moins de 0,25 ng par kg par jour[72], soit une dose très inférieure aux doses pédiatriques orales minimales recommandées (5 µg par jour). • L'allaitement peut parfois réduire les besoins en desmopressine[66].	La desmopressine est compatible avec l'allaitement.
OCTRÉOTIDE	• Données pharmacocinétiques[66] : - BD orale : très faible ; - LPP : 65 % ; - T½ : 1,5 à 2 heures. • Aucune donnée sur son passage dans le lait maternel n'a été retracée. • Un enfant allaité pendant 4 mois par une mère traitée avec l'octréotide (dose non spécifiée) sans effet indésirable observé[69].	Malgré l'expérience clinique très limitée, un traitement maternel avec l'octréotide pose probablement peu de risques pour le nourrisson étant donné sa très faible biodisponibilité orale.
Inhibiteur du transport intestinal du cuivre		
ZINC	• Concentrations lactées de zinc peu influencées par la supplémentation maternelle de zinc à des doses nutritionnelles[66]. • Concentrations de zinc dans le lait maternel dans les valeurs normales chez 2 femmes traitées avec 75 et 150 mg par jour de zinc élémentaire[73].	Les données limitées suggèrent que les doses utilisées pour traiter la maladie de Wilson posent peu de risques pour le nourrisson.
Interférons alpha		
INTERFÉRON ALPHA-2B **INTERFÉRON ALFACON-1** **PEGINTERFÉRON ALPHA-2A** **PEGINTERFÉRON ALPHA-2B**	• Mesures effectuées dans le colostrum de 2 femmes traitées avec 8 millions d'unités d'interféron alpha par voie sous-cutanée 3 fois par semaine pour l'une, et tous les jours pour l'autre : un enfant exclusivement allaité recevrait moins de 1 % de la dose maternelle ajustée au poids[69]. • Passage minimal dans le lait maternel d'une femme traitée avec une dose de 30 millions d'unités d'interféron alpha-2b par voie intraveineuse[66] ; concentrations dans le lait inférieures aux concentrations prétraitement 12 heures seulement après la dose ; enfant non allaité.	Étant donné le passage apparemment très limité dans le lait maternel et la faible biodisponibilité orale des interférons alpha, on ne s'attend pas à ce que le traitement maternel pose un risque pour l'enfant allaité. L'expérience clinique est cependant pratiquement inexistante.

Interféron alpha-2b **Interféron alfacon-1** **Peginterféron alpha-2a** **Peginterféron alpha-2b** (suite)	• Données pharmacocinétiques[66] : - PM de l'interféron alpha non péguylé : entre 17 000 et 23 000 daltons ; - BD orale : faible. • 1 enfant exposé à l'interféron alpha-2a par l'allaitement pendant 2 semaines sans conséquence notée[48].	
Nitrates		
5-mononitrate d'isosorbide	• Données pharmacocinétiques[66] : - BD orale : 93 % ; - LPP : 5 % ; - T½ : 6,5 heures. • Aucune donnée sur son passage dans le lait maternel n'a été retracée.	De manière générale, les nitrates passent peu dans le lait maternel[66]. Cependant, aucune donnée n'a été retracée pour le 5-mononitrate d'isosorbide et ses données pharmacocinétiques sont favorables à un passage dans le lait. L'allaitement d'un jeune nourrisson (moins de 3 mois, lorsque la vulnérabilité à la méthémoglobinémie est plus grande du fait de l'immaturité métabolique) doit donc être accompagné d'un suivi clinique étroit (signes à surveiller : cyanose, décoloration de la peau, difficultés respiratoires).

BD : biodisponibilité ; LPP : liaison aux protéines plasmatiques ; PM : poids moléculaire ; T½ : temps de demi-vie

Références

1. Poupon R, Chrétien Y, Chazouillères O, Poupon RE. « Pregnancy in women with ursodeoxycholic acid-treated primary biliary cirrhosis ». *J Hepatol* 2005;42:418-9.
2. Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. « Liver disease in pregnancy ». *Lancet* 2010;375:594-605.
3. Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P. « A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK ». *Gut* 2008;57:951-6.
4. European Association for the Study of the Liver. « EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases ». *J Hepatol* 2009;51:237-67.
5. Pusl T, Beuers U. « Intrahepatic cholestasis of pregnancy ». *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:26.
6. Pathak B, Sheibani L, Lee RH. « Cholestasis of pregnancy ». *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010;37:269-82.
7. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. « Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy ». *Gastroenterology* 2005;129:894-901.
8. Pan C, Perumalswami PV. « Pregnancy-related liver diseases ». *Clin Liver Dis* 2011;15:199-208.
9. Ropponen A, Sund R, Riikonen S, Ylikorkala O, Aittomäki K. « Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study ». *Hepatology* 2006;43:723-8.
10. Barton JR, Sibai BM. « Gastrointestinal complications of pre-eclampsia ». *Semin Perinatol* 2009;33:179-88.
11. Katz L, de Amorim MM, Figueiroa JN, Pinto e Silva JL. « Postpartum dexamethasone for women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial ». *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:283 e1-8.
12. Fonseca JE, Mendez F, Catano C, Arias F. « Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial ». *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1591-8.
13. Ibdah JA BM, Rinaldo P, et al. « A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women ». *N Engl J Med* 1999;340:1723–31.
14. Rajasri AG, Srestha R, Mitchell J. « Acute fatty liver of pregnancy (AFLP)--an overview ». *J Obstet Gynaecol* 2007;27:237-40.

15. Kennedy S, Hall PM, Seymour AE, Hague WM. « Transient diabetes insipidus and acute fatty liver of pregnancy ». *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:387-91.

16. Panda B, Panda A, Riley LE. « Selected viral infections in pregnancy ». *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010;37:321-31.

17. Sherman M, Shafran S, Burak K, et al. « Management of chronic hepatitis B: consensus guidelines ». *Can J Gastroenterol* 2007;21 Suppl C:5C-24C.

18. Buchanan C, Tran T. « Management of chronic hepatitis B in pregnancy ». *Clin Liver Dis* 2010;14:495-504.

19. Arshad M, El-Kamary SS, Jhaveri R. « Hepatitis C virus infection during pregnancy and the newborn period--are they opportunities for treatment? » *J Viral Hepat* 2011;18:229-36.

20. Agence de la santé publique du Canada. *Sur les soins de santé en reproduction pour les femmes vivant avec l'hépatite C.* 2011.
www.phac-aspc.gc.ca/hepc/pubs/gdwmn-dcfmms/v-evaluation-fra.php [consulté le 6 mars 2012]

21. Fiore S, Savasi V. « Treatment of viral hepatitis in pregnancy ». *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:2801-9.

22. Ari Safir AL, Emanuel Sikuler et Eyal Sheiner. « Maternal hepatitis B virus or hepatitis C virus carrier status as an independent risk factor for adverse perinatal outcome ». *Liver International* 2010;30:765-70.

23. Reddick KL, Jhaveri R, Gandhi M, James AH, Swamy GK. « Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis ». *J Viral Hepat* 2011;18:e394-8.

24. Bzowej NH. « Hepatitis B therapy in pregnancy ». *Curr Hepat Rep* 2010;9:197-204.

25. Pol S, Corouge M, Fontaine H. « Hepatitis B virus infection and pregnancy ». *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011 : 35:618-22.

26. Albeldawi M, Ruiz-Rodriguez E, Carey WD. « Hepatitis C virus: Prevention, screening, and interpretation of assays ». *Cleve Clin J Med* 2010;77:616-26.

27. Valladares G, Chacaltana A, Sjogren MH. « The management of HCV-infected pregnant women ». *Ann Hepatol* 2010;9 Suppl:92-7.

28. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, et al. « Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy ». *J Infect Dis* 2005;192:1880-9.

29. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. « Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update ». *Hepatology* 2009;49:1335-74.

30. Patra S, Kumar A, Trivedi SS, Puri M, Sarin SK. « Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection ». *Ann Intern Med* 2007;147:28-33.

31. Allen RH, Tuomala RE. « Herpes simplex virus hepatitis causing acute liver dysfunction and thrombocytopenia in pregnancy ». *Obstet Gynecol* 2005;106:1187-9.

32. Norvell JP, Blei AT, Jovanovic BD, Levitsky J. « Herpes simplex virus hepatitis: an analysis of the published literature and institutional cases ». *Liver Transpl* 2007;13:1428-34.

33. Terrabuio DR, Abrantes-Lemos CP, Carrilho FJ, Cancado EL. « Follow-up of pregnant women with autoimmune hepatitis: the disease behavior along with maternal and fetal outcomes ». *J Clin Gastroenterol* 2009;43:350-6.

34. Schramm C, Herkel J, Beuers U, Kanzler S, Galle PR, Lohse AW. « Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors ». *Am J Gastroenterol* 2006;101:556-60.

35. Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, Harrison PM, McFarlane IG. « Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis ». *Gut* 2001;48:97-102.

36. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. « Diagnosis and management of autoimmune hepatitis ». *Hepatology* 2010;51:2193-213.

37. Candia L, Marquez J, Espinoza LR. « Autoimmune hepatitis and pregnancy: a rheumatologist's dilemma ». *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:49-56.

38. Cappell MS. « Hepatic disorders mildly to moderately affected by pregnancy: medical and obstetric management ». *Med Clin North Am* 2008;92:717-37.

39. Shaheen AA, Myers RP. « The outcomes of pregnancy in patients with cirrhosis: a population-based study ». *Liver Int* 2010;30:275-83.

40. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. « Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis ». *Hepatology* 2007;46:922-38.

41. Trocello JM, Chappuis P, Chaine P, et al. « La maladie de Wilson ». *Presse Med* 2009;38:1089-98.

42. Sinha S, Taly AB, Prashanth LK, Arunodaya GR, Swamy HS. « Successful pregnancies and abortions in symptomatic and asymptomatic Wilson's disease ». *J Neurol Sci* 2004;217:37-40.

43. Sternlieb I. « Wilson's disease and pregnancy ». *Hepatology* 2000;31:531-2.

44. *La maladie de Wilson*, 2006. www.orpha.net/data/patho/FR/fr-Wilson.pdf [consulté le 6 mars 2012]

45. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. « Wilson's disease ». *Lancet* 2007;369:397-408.

46. Schilsky ML. « Wilson disease: current status and the future ». *Biochimie* 2009;91:1278-81.

47. Pinter R, Hogge WA, McPherson E. « Infant with severe penicillamine embryopathy born to a woman with Wilson disease ». *Am J Med Genet A* 2004;128A:294-8.

48. Briggs G, Freeman R, Yaffe S. *Drugs in Pregnancy and Lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk.* 8th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2011.

49. *Antiretroviral Pregnancy Registry International Report from 1 January 1989 through 31 January 2011*. 2011. www.apregistry.com [consulté le 6 mars 2012]

50. Han GR, Cao MK, Zhao W, et al. « A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection ». *J Hepatol,* 2011; 55 : 1215-21.

51. Roberts SS, Miller RK, Jones JK, et al. « The Ribavirin Pregnancy Registry: Findings after 5 years of enrollment, 2003-2009 ». *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2010;88:551-9.

52. Roubenoff R, Hoyt J, Petri M, Hochberg MC, Hellmann DB. « Effects of antiinflammatory and immunosuppressive drugs on pregnancy and fertility ». *Semin Arthritis Rheum* 1988;18:88-110.

53. Roberts EA, Schilsky ML. « Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update ». *Hepatology* 2008;47:2089-111.

54. Korkut E, Kisacik B, Akcan Y, Belenli O, Bicik Z, Yucel O. « Two successive pregnancies after ursodeoxycholic acid therapy in a previously infertile woman with antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis ». *Fertil Steril* 2005;83:761-3.

55. Zamah AM, El-Sayed YY, Milki AA. « Two cases of cholestasis in the first trimester of pregnancy after ovarian hyperstimulation ». *Fertil Steril* 2008;90:1202 e7-10.

56. Trigg DE, Stergiotou I, Peitsidis P, Kadir RA. « The use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy - a systematic review ». *Haemophilia,* 2012 ; 18 : 25-33.

57. Ray JG. « DDAVP use during pregnancy: an analysis of its safety for mother and child ». *Obstet Gynecol Surv* 1998;53:450-5.

58. Mahomed K, Bhutta Z, Middleton P. « Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome ». *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000230.

59. Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD, Hedera P, Fink JK, Kluin KJ. « Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy ». *Hepatology* 2000;31:364-70.

60. Murinello A, Tomé T, Goulao A, Cohen A. « Zinc therapy of neurological Wilson's disease in a woman with two fœtus with agenesis of the corpus callosum ». *J Port Gastrenterol* 2010;17:116-25.

61. Seror J, Sentilhes L, Lefebvre-Lacoeuille C, Marpeau L. « Interferon-alpha for treatment of essential thrombocythemia during pregnancy: case report and review of the literature ». *Fetal Diagn Ther* 2009;25:136-40.

62. Melillo L, Tieghi A, Candoni A, et al. « Outcome of 122 pregnancies in essential thrombocythemia patients: A report from the Italian registry ». *Am J Hematol* 2009;84:636-40.

63. Ozaslan E, Yilmaz R, Simsek H, Tatar G. « Interferon therapy for acute hepatitis C during pregnancy ». *Ann Pharmacother* 2002;36:1715-8.

64. Kelly AJ, Munson C, Minden L. « Nitric oxide donors for cervical ripening and induction of labour ». *Cochrane Database Syst Rev* 2011;6:CD006901.

65. Thaler I, Kahana H. « The effect of a nitric oxide donor on fetal heart rate patterns in patients with hypertension ». *Obstet Gynecol* 2002;100:987-91.

66. Hale T. *Medications and Mothers' Milk.* 14th ed: Amarillo : Hale Publishing; 2010.

67. Cundy KC. « Clinical pharmacokinetics of the antiviral nucleotide analogues cidofovir and adefovir ». *Clin Pharmacokinet* 1999;36:127-43.

68. *Monographie Baraclude (Entécavir)* Bristol-Myers Squibb Canada, 2010. www.bmscanada.ca/static/products/fr/pm_pdf/Baraclude_F_19%20Nov%202010_PM_DIST_CLN.pdf [consulté le 6 mars 2012]

69. Anderson P, Sauberan J. *LactMed (Drugs and Lactation Database)* http://toxnet.nlm.nih.gov/lactmed [consulté le 6 mars 2012]

70. *Monographie Pegetron*. Merck Canada Inc., 2011. www.merckfrosst.ca/assets/fr/pdf/products/Pegetron-PM_F.pdf [consulté le 6 mars]

71. Lu J, Poppitt SD, Othman AA, et al. « Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and metabolism of triethylenetetramine in healthy human participants: an open-label trial ». *J Clin Pharmacol* 2010;50:647-58.

72. Burrow GN, Wassenaar W, Robertson GL, Sehl H. « DDAVP treatment of diabetes insipidus during pregnancy and the post-partum period ». *Acta Endocrinol (Copenh)* 1981;97:23-5.

73. Kannan S, Dick RB, Johnson VD, Brewer G. « Effect of zinc treatment for Wilson's disease on zinc concentration in breast milk [résumé] ». *J Trace Elem Exp Med* 2001;14:283.

74. Maffei P, Tomagno G, Battista Nardelli G, et al. « Effects of acreotide exposure during pregnancy in acromegaly ». *Clin Endocrinal* 2010;72:668 -77.

Chapitre 23

Reflux gastro-œsophagien et ulcère gastro-duodénal

Lise Gauthier et Émeline Maisonneuve

Reflux gastro-œsophagien

Généralités

Définition

Les symptômes cliniques du reflux gastro-œsophagien (RGO) pendant la grossesse sont les mêmes que dans la population générale[1-3]. Les symptômes principaux sont les brûlures d'estomac (pyrosis) et la régurgitation[3]. Les nausées et vomissements, les douleurs épigastriques, l'indigestion et l'anorexie peuvent également être présents[3,4]. Selon les nouveaux critères de Montréal, le RGO est une condition qui se développe quand le contenu de l'estomac dans l'œsophage entraîne des symptômes incommodants et/ou des complications[5].

Épidémiologie

L'incidence du RGO durant la grossesse est d'environ 25 % à chaque trimestre[6]. La prévalence du RGO durant la grossesse a été notée pour la première fois en 1992 et touchait 22 % des patientes au premier trimestre, 39 % au deuxième et 73 % au troisième[7]. Une étude plus récente rapporte une prévalence de 56 % au troisième trimestre[1]. Selon cette étude, les symptômes les plus fréquents sont la régurgitation (47 %), un goût acide dans la bouche (44 %) et des brûlures d'estomac (39 %)[1].

Certaines études portent sur l'association entre les brûlures d'estomac et l'ethnie des femmes enceintes. Bassey a noté une incidence plus grande chez les Caucasiennes (79 %) que chez les Nigériennes (9 %)[8]. Bainbridge et coll. n'ont trouvé aucune différence quant à l'incidence du RGO entre les Caucasiennes européennes et les Asiatiques[9]. Marrero et coll. ont étudié les questionnaires remplis par 607 femmes à divers moments de la grossesse. Ils ont associé l'augmentation des brûlures d'estomac à l'augmentation de l'âge gestationnel, à la présence de brûlures d'estomac avant la grossesse et à la multiparité, mais ils n'ont pas trouvé d'association avec la race[7]. Rey et coll. ont noté que les patients ayant émigré de l'Amérique du Sud étaient plus à risque que les femmes natives d'Espagne[6]. Cette différence n'était pas attendue et devra être validée dans des études futures. Les habitudes alimentaires de ces femmes devront également être évaluées.

Dans une étude prospective menée chez des femmes enceintes asiatiques, les symptômes de RGO ont disparu au deuxième trimestre dans 70 % des cas[10]. Ces données sont très différentes des autres études sur la prévalence[6,7]. Selon Rey et coll., 46 % des femmes ayant développé des symptômes au premier trimestre continueront d'en souffrir au deuxième trimestre, et les symptômes se poursuivront jusqu'à la fin de la grossesse chez 58 % d'entre elles[6]. Parmi celles qui ont cessé d'avoir des symptômes au deuxième trimestre, 50 % en seront incommodées au troisième trimestre. Près de 70 % des femmes dont les symptômes sont apparus au deuxième trimestre continueront d'en avoir au troisième trimestre.

Les variations dans l'incidence ou la prévalence des diverses données sont possiblement liées au manque de consensus sur la définition de la maladie et à l'utilisation de questionnaires non validés[1,4].

FACTEURS DE RISQUE

La présence de brûlures d'estomac ou de RGO occasionnel préexistant avant la grossesse prédispose la femme enceinte au pyrosis[1,6,7]. La corrélation pour les autres facteurs de risque est moins certaine, car les résultats ne se répètent pas d'une étude à l'autre. Marrero et coll. ont associé la présence de brûlures d'estomac à l'âge gestationnel et la multiparité, mais pas à la race, à l'indice de masse corporelle avant la grossesse et au gain de poids durant la grossesse[7]. D'après Rey et coll., le gain de poids, principalement au troisième trimestre, et l'ethnie (sud-américaine) pourraient être des facteurs de risque[6]. La plupart des données ne démontrent pas de lien avec l'ethnie[7-9]. Malfertheiner et coll. ont identifié, comme facteur prédisposant, une histoire familiale positive de RGO durant la grossesse chez la mère de la femme enceinte, ce qui pourrait suggérer une prédisposition génétique ou l'influence de facteurs environnementaux[1].

Effets de la grossesse sur le RGO

Le mécanisme exact de survenue du RGO pendant la grossesse est inconnu, mais la physiopathologie est probablement multifactorielle avec l'implication de facteurs hormonaux et mécaniques[4]. Trois hypothèses ont été avancées pour expliquer l'étiologie du RGO pendant la grossesse. Premièrement, la majorité des études ont observé une diminution du tonus du sphincter œsophagien inférieur (SOI) pendant la grossesse[7,11-13]. Les études menées chez les animaux et chez l'humain indiquent que les niveaux élevés de progestérone pendant la grossesse, aidés de l'œstrogène, entraînent la relaxation du SOI[12-14]. Cette diminution de pression du SOI a été associée aux symptômes de brûlures d'estomac et revient à la normale environ une semaine après l'accouchement[13].

La deuxième hypothèse est liée à un retard de la vidange gastrique dû à des facteurs hormonaux. Si plusieurs études ont indirectement mesuré la vidange gastrique pendant la grossesse, elles n'ont cependant pas démontré de retard significatif au cours des trois trimestres[2,3,7,12]. Par conséquent, le retard de la vidange gastrique ne peut être considéré comme une cause importante du RGO pendant la grossesse.

La troisième hypothèse est controversée et suggère que l'expansion de l'utérus pendant la grossesse augmente suffisamment la pression intra-abdominale pour comprimer l'estomac et induire du RGO[15]. La plupart des études montrent que la pression intra-abdominale augmente pendant la grossesse, mais on ignore encore si les mécanismes compensatoires du SOI en réponse à cette augmentation sont altérés pendant cette période[3,4].

Une étude récente fait état d'une augmentation de l'incidence du RGO un an après l'accouchement par rapport au groupe contrôle. C'est la première fois qu'une étude présente la grossesse comme un facteur de risque de développer un RGO à long terme. Le nombre de cas observés dans cette étude était cependant faible. Pour expliquer cette association, les auteurs rappellent que la grossesse entraîne, à terme, un stress notable sur la jonction gastro-œsophagienne (avec déplacement du sphincter vers le thorax chez une grande proportion de femmes), ce qui peut favoriser la prise de poids, un facteur de risque connu de RGO[6].

Effets du RGO sur la grossesse

Le pyrosis est fréquent pendant la grossesse, mais il présente peu de risques pour la santé de la mère et du fœtus. Par ailleurs, le risque d'œsophagite grave est rare[16]. Les symptômes du RGO peuvent cependant avoir un impact défavorable sur le bien-être et la qualité de vie des femmes enceintes (exacerbation des symptômes après les repas et au coucher, restriction alimentaire, insomnie)[2,3,6,7,13,16-18].

En général, les complications de l'œsophagite (avec ou sans saignement) et les sténoses de l'œsophage surviennent rarement pendant la grossesse[19]. Les symptômes du RGO sont normalement limités à la grossesse et aucun effet néfaste pour la mère ou le fœtus n'a été rapporté[3,12].

Outils d'évaluation

Le diagnostic initial du RGO pendant la grossesse est souvent posé à partir des symptômes cliniques et le traitement est instauré sans que d'autres examens soient nécessaires[2-4].

Les radiographies au baryum ne sont pas nécessaires et devraient être évitées afin de ne pas exposer inutilement le fœtus aux radiations[3]. Une consultation en gastro-entérologie peut être envisagée pour les patientes qui présentent des symptômes réfractaires au traitement ou suggérant des complications graves de reflux. Une endoscopie peut être effectuée pendant la grossesse sans risque pour la mère ou le fœtus avec une surveillance appropriée de la tension artérielle, de l'oxygénation, la surveillance fœtale et l'utilisation de médicaments sédatifs. Les résultats d'une revue de l'innocuité et de l'efficacité clinique de l'endoscopie pendant la grossesse indiquent que les avantages de l'endoscopie surpassent les risques dans les cas d'hémorragie digestive haute[20]. Cependant, l'utilisation de l'endoscopie pour le RGO n'est généralement pas nécessaire, sauf en cas de RGO réfractaire à la pharmacothérapie classique, de complications de saignement ou de dysphagie et, plus rarement, lorsqu'une chirurgie œsophagienne est envisagée. L'intervention chirurgicale est rarement nécessaire pour soigner le RGO pendant la grossesse.

Traitements recommandés du RGO durant la grossesse

Une approche par étapes est suggérée. Dans un premier temps, il est souhaitable que la mère modifie ses habitudes de vie et son alimentation ; les mesures recommandées sont sans danger et suffisent à soulager les symptômes chez 25 % des femmes enceintes[2]. Il faut éviter de manger et de boire autre chose que de l'eau trois heures avant le coucher. Il est conseillé d'élever la tête du lit de 10 à 15 cm, de se coucher sur le côté gauche, d'éviter certains aliments (haute teneur en gras, chocolat, épices, menthe) et breuvages (boissons gazeuses, jus à base de tomates, café, thé) et les médicaments qui peuvent causer des brûlures d'estomac (anticholinergiques, agonistes dopaminergiques, antagonistes calciques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, bêta-bloqueurs, fer, théophylline)[3,12,21]. L'abstinence d'alcool et de tabac est recommandée pour réduire les symptômes de RGO et éviter l'exposition fœtale à des substances nocives[3]. La gomme à mâcher peut stimuler les glandes salivaires et aider à neutraliser l'acide gastrique[3].

Un traitement pharmacologique est indiqué lorsque les symptômes ne disparaissent pas en dépit des changements opérés dans le style de vie. La pharmacothérapie du RGO pendant la grossesse est orientée vers la neutralisation ou la suppression de l'acidité gastrique. Les médicaments recommandés durant la grossesse et l'allaitement figurent dans le tableau I. L'algorithme de traitement du RGO chez la femme enceinte est présenté dans la figure 1. Les données d'innocuité des médicaments utilisés pour le traitement du RGO durant la grossesse et l'allaitement figurent dans les tableaux II et III.

Figure 1
Algorithme de traitement du RGO chez la femme enceinte (adapté des références[4,22])

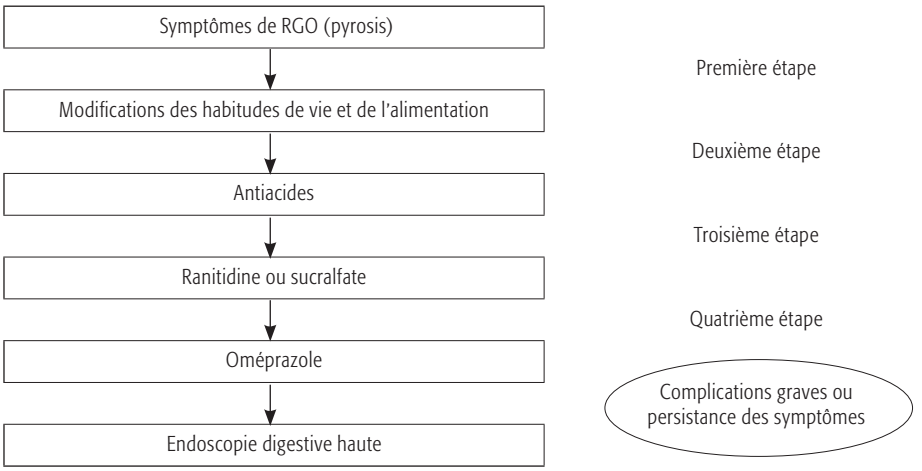


Tableau I
Traitements du RGO recommandés pendant la grossesse et l'allaitement[3,4,18,20,23-28]

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie	Recommandations, commentaires
Première intention	**Antiacides à base de calcium, d'aluminium ou de magnésium**	• Carbonate de calcium : 2 à 4 comprimés (teneur régulière) par voie orale 4 fois par jour au besoin (maximum de 7 comprimés par jour). • Hydroxyde d'aluminium et de magnésium : 10 à 20 mL (teneur régulière) par voie orale 4 fois par jour au besoin.	La dose maximale de calcium élémentaire suggérée pour éviter la survenue du syndrome du lait et des alcalins est de 2 500 mg par jour, incluant l'apport de la diète[29].
	Antiacides contenant de l'acide alginique	• 2 à 4 comprimés ou 10 à 20 mL (teneur régulière) par voie orale 4 fois par jour après les repas et avant le coucher (maximum de 12 comprimés ou 80 mL par jour).	Soulagement rapide et durable du pyrosis et diminution de sa fréquence[30].
Deuxième intention	**Sucralfate**	• 1 g par voie orale 3 à 4 fois par jour.	Diminution significative des brûlures d'estomac et de la régurgitation lorsqu'associé à une modification des habitudes de vie[31].

Deuxième intention (suite)	**RANITIDINE**	• 75 à 150 mg par voie orale 2 fois par jour.	Seul anti-H_2 dont l'efficacité pendant la grossesse a été établie. La dose de 150 mg 2 fois par jour permet de diminuer de 50 % la fréquence des symptômes et la consommation d'antiacides alors que la dose de 75 mg doit être utilisée en association avec le carbonate de calcium[27,32]. La ranitidine, la famotidine et la nizatadine peuvent être utilisées pendant l'allaitement[23,25].
Troisième intention	**OMÉPRAZOLE**	• 20 à 40 mg par voie orale 1 fois par jour.	On privilégie généralement l'oméprazole durant la grossesse, car c'est l'IPP dont l'innocuité est la mieux documentée. Seuls l'oméprazole et le pantoprazole ont été mesurés dans le lait maternel[23,25]. Les risques pour l'enfant allaité semblent cependant faibles pour tous les IPP.
	MÉTOCLOPRAMIDE	• 10 à 15 mg par voie orale 1 à 4 fois par jour avant les repas et/ou au coucher.	Peu utilisé pour le traitement du RGO, mais pourrait l'être en présence de nausées et vomissements[2,4,31]. Augmente la pression du SOI, améliore le transit œsophagien et favorise la vidange gastrique[22].

IPP : inhibiteur de la pompe à protons ; SOI : sphincter œsophagien inférieur

Tableau II
Données sur l'innocuité des médicaments utilisés pour traiter le RGO et l'ulcère gastro-duodénal pendant la grossesse

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Antiacides et acide alginique		
ACIDE ALGINIQUE	• Aucune donnée animale ou humaine n'a été retracée. • Absorption orale négligeable[3].	Utilisation possible pendant la grossesse[3,30]. Action anti-reflux purement localisée dans la partie supérieure de l'estomac[30].
ANTIACIDES À BASE DE CALCIUM, D'ALUMINIUM OU DE MAGNÉSIUM	• Aucun effet tératogène observé chez les animaux[24]. • Quantité absorbée : 10 à 30 % après la neutralisation de l'acide gastrique[3]. • Étude cas-témoins : association avec une hausse du taux de malformations lorsque toutes les classes d'antiacides étaient regroupées, mais pas lorsque les antiacides étaient examinés séparément[33]. Les anomalies congénitales étaient de nature diverse et aucune autre étude n'a été réalisée par la suite[18,33].	Sont recommandés pendant la grossesse pour le traitement du RGO en raison de leur absorption minimale[3,4]. Le calcium peut également être bénéfique pour la mère (prévention de la prééclampsie) et pour le fœtus (formation osseuse)[3].
BICARBONATE DE SODIUM	• Risque théorique d'alcalose métabolique et de surcharge liquidienne maternelle et fœtale[3].	Déconseillé pendant la grossesse en raison du risque d'alcalose métabolique et de surcharge liquidienne[3].

Siméthicone	• 1 étude de surveillance portant sur 248 femmes traitées au premier trimestre : une association avec des anomalies cardiaques n'a pu être exclue, mais des facteurs confondants pourraient être en cause[34].	Antiflatulent ajouté à certaines préparations antiacides. Son usage est considéré comme acceptable pendant la grossesse en raison de son absorption nulle[2].
Anti-H_2		
Cimétidine	• Aucun effet tératogène observé dans les études animales[34]. • Effets anti-androgéniques faibles chez les animaux exposés *in utero*[34]. • 1 étude de surveillance portant sur 460 enfants exposés au premier trimestre : pas d'augmentation du taux de malformations majeures[34]. • Plusieurs études de surveillance et de cohorte portant sur 400 femmes traitées au premier trimestre : pas d'augmentation du taux de malformations congénitales[35-40].	La cimétidine n'est pas recommandée durant la grossesse ; cependant, une exposition fortuite ne requiert pas de suivi obstétrical particulier[34].
Famotidine	• Aucune toxicité fœtale ni effet tératogène observé dans les études animales[34]. • 4 études totalisant plus de 160 expositions au premier trimestre : pas d'augmentation du taux de malformations congénitales[34-36,38,40]. • 1 étude de cohortes rétrospective portant sur 878 femmes traitées au premier trimestre : pas d'augmentation du taux de malformations congénitales[39].	Une étude récente semble confirmer que la famotidine ne présente pas de risque tératogène chez l'humain[39].
Nizatidine	• Aucun effet tératogène observé chez 2 espèces animales (rats et lapins) à des doses supérieures à celles utilisées chez l'humain[34]. • Aucune activité anti-androgénique notée chez les animaux[34]. • Innocuité de la nizatidine évaluée chez 18 femmes enceintes au premier trimestre dans 2 études : pas de patron d'anomalies observé[35,36].	Les données sont insuffisantes pour recommander son utilisation pendant la grossesse. Toutefois, aucun suivi obstétrical particulier n'est recommandé en cas d'exposition fortuite à la nizatidine.
Ranitidine	• Aucun effet tératogène observé chez 2 espèces animales à des doses supérieures à celles utilisées chez l'humain[34]. • Aucun risque tératogène observé parmi plus de 1 750 expositions au premier trimestre[34-40]. Ces données proviennent d'études de surveillance, d'études de cohortes prospectives et rétrospectives, de registres et de bases de données.	La ranitidine est l'anti-H_2 de première intention durant la grossesse.
Cytoprotecteurs		
Sucralfate	• Aucun effet tératogène ou sur la fertilité observé dans les études animales à des doses correspondant à 50 fois la dose humaine[34]. • Absorption orale minime : < 2,2 %[34]. • Innocuité évaluée chez 183 femmes enceintes au premier trimestre dans une étude de surveillance : pas d'augmentation du taux de malformations congénitales[41].	L'usage du sucralfate est considéré comme acceptable pendant la grossesse.

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)		
Dans une étude de cohortes rétrospective danoise, les auteurs ont observé une légère augmentation du nombre d'anomalies cardiaques et du tractus urinaire lorsque l'exposition à un IPP avait eu lieu 1 à 4 semaines avant la conception[42]. Une analyse post hoc restreinte à l'oméprazole n'a pas montré d'association significative avec un sous-groupe d'anomalies. Malgré leur courte demi-vie, les IPP pourraient entraîner un effet pharmacologique à plus long terme en causant une carence en micronutriments qui surviendrait durant l'organogenèse lorsque le traitement est cessé avant la conception et après l'organogenèse lorsqu'il est poursuivi au premier trimestre[43]. Une association entre un risque augmenté d'hypospadias et une exposition à un IPP au premier trimestre a été identifiée dans une étude cas-témoins récente, mais ce résultat a été obtenu sur la base d'un très petit échantillon[44]. Il n'a par ailleurs pas été confirmé par une étude observationnelle rétrospective portant sur 2 926 femmes traitées avec un IPP en début de grossesse ou pendant toute la grossesse[45]. Une étude de cohortes rétrospective n'a pas identifié de risque augmenté de malformation majeure, de naissance prématurée, de mortalité périnatale, de faible poids à la naissance et de faible score d'Apgar chez les enfants exposés à un IPP au premier trimestre ou aux deuxième et troisième trimestres[46].		
DEXLANSOPRAZOLE	• Isomère du lansoprazole[34]. • Aucun effet tératogène ni toxicité fœtale rapporté chez le lapin[34]. • Aucune donnée disponible chez la femme enceinte.	Malgré l'absence de données chez l'humain, les données cumulées avec le lansoprazole et les autres IPP ne suggèrent pas un risque accru d'anomalie structurelle[34]. Toutefois, si un IPP doit être utilisé pendant la grossesse, il est préférable de choisir l'oméprazole.
ESOMÉPRAZOLE	• Isomère de l'oméprazole[34]. • Aucun effet tératogène ni toxicité fœtale rapporté dans les études animales[34]. • 1 étude de cohortes rétrospective portant sur 668 enfants exposés au premier trimestre et suivis jusqu'à 1 an : pas d'augmentation du taux de malformations majeures[42].	Les données actuelles ne suggèrent pas un risque accru de malformation majeure. Toutefois, si un IPP doit être utilisé pendant la grossesse, il est préférable de choisir l'oméprazole.
LANSOPRAZOLE	• Aucun effet tératogène observé chez les animaux[34]. • 3 études de cohortes rétrospectives portant sur des enfants exposés au premier trimestre (13 au lansoprazole, 38 au lansoprazole ou à l'oméprazole et 794 au lansoprazole) : pas d'augmentation du taux de malformations majeures[36,42,47]. Une légère augmentation du risque de malformation majeure a été observée lorsque l'exposition avait eu lieu 1 à 4 semaines avant la conception[42]. Cette augmentation pourrait être liée à des facteurs confondants non mesurés ou simplement être le fruit du hasard[42]. • 1 étude de cohortes prospective portant sur 55 femmes traitées au premier trimestre : pas d'augmentation du taux de malformations majeures[48].	Les données actuelles ne suggèrent pas un risque accru de malformation majeure. Toutefois, si un IPP doit être utilisé pendant la grossesse, il est préférable de choisir l'oméprazole.
OMÉPRAZOLE	• Méta-analyse de 7 études de cohortes prospectives et rétrospectives avec groupes témoins portant sur 1 530 enfants exposés au premier trimestre : - l'oméprazole n'est pas associé à une augmentation du taux de malformations majeures[49]. Les études utilisées et une méta-analyse antérieure peuvent être consultées séparément[36,40,47,48,50,51]. • 2 séries de cas font état d'une exposition anténatale sans risque[52,53].	L'oméprazole est l'IPP de première intention pour les femmes en âge de procréer, pour celles qui planifient une grossesse ou lorsqu'un traitement est nécessaire durant la grossesse[43].

Oméprazole	• 1 étude de cohortes rétrospective fait état de 863 enfants exposés au premier trimestre sans augmentation du risque[54]. Certains cas pourraient avoir été suivis dans l'étude de 1998[36]. • Jumelage de registres danois portant sur 1 800 enfants exposés au premier trimestre : pas d'augmentation du taux de malformations majeures et aucun sous-groupe d'anomalies identifié[42].	
Pantoprazole	• Aucun effet tératogène ni toxicité fœtale rapporté dans les études animales[34]. • Pas d'augmentation du taux de malformations congénitales observée dans un groupe de 47 femmes traitées au premier trimestre[48]. • 1 étude de cohortes rétrospective portant sur 549 enfants exposés au premier trimestre et suivis jusqu'à 1 an : pas d'augmentation du taux de malformations majeures[42].	Les données actuelles ne suggèrent pas un risque accru de malformation majeure. Toutefois, si un IPP doit être utilisé pendant la grossesse, il est préférable de choisir l'oméprazole, à moins qu'une administration par voie intraveineuse soit nécessaire (le pantoprazole est le seul IPP injectable au Canada).
Rabéprazole	• Aucun effet tératogène ni toxicité fœtale rapporté dans les études animales[34]. • 1 étude de cohortes rétrospective portant sur 42 enfants exposés au premier trimestre et suivis jusqu'à 1 an : pas d'augmentation du risque observée, mais les données sont limitées[42].	Les données actuelles ne suggèrent pas un risque accru de malformation majeure. Toutefois, si un IPP doit être utilisé pendant la grossesse, il est préférable de choisir l'oméprazole.
Prokinétique		
Métoclopramide	• Voir le chapitre 21 « Nausées et vomissements ».	Le métoclopramide peut être utilisé à tous les stades de la grossesse.
Prostaglandine		
Misoprostol	• Les données recueillies proviennent du Brésil, un pays où l'avortement est illégal sauf dans les cas prouvés de viol ou si la vie de la mère est en danger[55]. Toutes les expositions répertoriées sont dues à une tentative infructueuse d'avortement au premier trimestre. • Dans une étude cas-témoins portant sur 96 enfants, une forte association a été observée entre l'exposition au misoprostol et le syndrome de Moebius (paralysie faciale congénitale des 6e et 7e nerfs crâniens et, parfois, d'autres nerfs crâniens) avec, dans certains cas, des anomalies des membres ou un retard mental associé[56]. • Dans une étude cas-témoins, la prise de misoprostol était plus fréquente chez les mères de 93 enfants présentant des malformations congénitales associées à une rupture vasculaire (par ex., syndrome de Moebius, anomalies réductionnelles transverses terminales, arthrogrypose, microsomie hémifaciale, microtie)[57]. L'association était encore plus forte chez les 29 enfants atteints du syndrome de Moebius. • 1 étude cas-témoins basée sur les données du registre brésilien des malformations n'a pas observé d'association entre la prise de misoprostol et un risque accru de malformation majeure (toutes anomalies confondues), mais a mis en évidence un risque accru de malformation liée à une rupture vasculaire (34 enfants exposés au misoprostol dans le groupe d'enfants avec malformations)[58].	Le misoprostol comporte un risque tératogène, même lorsqu'il est utilisé à des doses thérapeutiques. Son utilisation est contre-indiquée durant toute la grossesse (à l'exception de certaines situations cliniques où il est utilisé pour déclencher le travail en milieu hospitalier). En cas d'exposition durant la grossesse, une consultation dans un centre spécialisé est recommandée.

MISOPROSTOL (suite)	Les malformations incluaient la myodystrophie, l'hydrocéphalie, la réduction des membres terminaux transverses (*terminal transverse limb reduction*) et une bride amniotique. De plus, une association significative a été notée pour l'holoproencéphalie et l'extrophie vésicale. Aucun cas de syndrome de Moebius n'a été recensé, car ce type d'anomalie n'est pas mis en évidence dès la naissance. • 1 étude cas-témoins portant sur le taux de mortalité chez les enfants de faible poids à la naissance (< 1 500 g) a montré une augmentation de la fréquence d'exposition *in utero* au misoprostol chez 37 enfants ayant une malformation congénitale (non statistiquement significatif)[59]. • 1 étude de cohortes portant sur 120 femmes enceintes ayant utilisé le misoprostol au premier trimestre a montré une association avec diverses malformations congénitales (5 anomalies sur 118 enfants ; étiologie possiblement liée à une rupture vasculaire)[55]. • 1 étude de cohortes prospective menée auprès des centres d'information en tératologie n'a pas permis de mettre en évidence une différence significative en termes de malformations majeures ou mineures entre les enfants exposés au misoprostol et ceux exposés à un médicament non tératogène (86 femmes traitées au misoprostol)[60]. En revanche, le nombre d'AS était plus élevé dans le groupe exposé que dans le groupe témoin.	

AS : avortement spontané

Traitements recommandés du RGO pendant l'allaitement

Les traitements recommandés durant l'allaitement figurent dans le tableau I. Les données d'innocuité durant l'allaitement des médicaments utilisés pour traiter le RGO sont présentées dans le tableau III.

Tableau III

Données sur l'innocuité des médicaments utilisés pour traiter le RGO et l'ulcère gastro-duodénal au cours de l'allaitement

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Antiacides et acide alginique		
ACIDE ALGINIQUE	• Aucune donnée sur son transfert dans le lait maternel n'a été retracée dans la littérature médicale[23]. • Non absorbé par voie orale[23].	Normalement combiné à des antiacides. Considéré sans risque pour l'enfant allaité en raison de son absorption limitée[4,23].

Antiacides à base de calcium, d'aluminium ou de magnésium	• Aucune donnée sur leur transfert dans le lait maternel n'a été retracée dans la littérature médicale[23]. • Pour les données générales sur le magnésium, voir le chapitre 42 « Migraines et céphalées ». • L'absorption orale de l'aluminium et du magnésium est faible (10 à 30 % après neutralisation par l'acide gastrique)[23]. • La concentration normale d'aluminium dans le lait maternel est inférieure à celle retrouvée dans les préparations lactées ou le lait de vache[23]. • Le calcium et le magnésium sont des composants du lait maternel[23].	Considérés sans risque pour l'enfant allaité[3,4].
Bicarbonate de sodium	• Aucune donnée retracée.	Privilégier des agents plus efficaces et mieux documentés.
Siméthicone	• Aucune donnée retracée.	Antiflatulent parfois ajouté dans les préparations antiacides. La siméthicone est considérée sans risque pour l'enfant allaité en raison de son absorption nulle[23].
Anti-H_2		
Cimétidine	• Passage par transport actif dans le lait maternel mesuré chez 13 femmes ; la dose reçue par l'enfant allaité est estimée à 30 % de la dose utilisée en néonatologie[23,25].	Faible risque d'effets indésirables pour l'enfant, surtout s'il est âgé de plus de 2 mois[23].
Famotidine	• Faible passage dans le lait maternel mesuré chez 8 femmes ayant reçu 1 dose de 40 mg en post-partum (2 % de la dose pédiatrique)[23,25]. • Faible passage confirmé dans une autre étude chez 7 femmes ayant reçu 1 dose de 40 mg par jour pendant 3 jours, 12 à 16 semaines en post-partum (nourrisson exposé à moins de 2 % de la dose pédiatrique)[23].	Considérée compatible avec l'allaitement, car la dose ingérée est inférieure aux doses pédiatriques[23].
Nizatidine	• Faible passage dans le lait maternel mesuré chez 3 femmes allaitant depuis 3 à 8 mois et ayant reçu 5 doses de 150 mg à un intervalle de 12 heures ; la dose reçue par l'enfant allaité est estimée à moins de 5 % de la dose pédiatrique[23,34].	Considérée compatible avec l'allaitement en raison de la quantité minime ingérée par l'enfant[23].
Ranitidine	• Passage variable dans le lait maternel mesuré chez 6 femmes allaitant 6 à 10 jours en post-partum et ayant reçu 1 dose de 150 mg et chez 1 femme allaitant 54 jours en post-partum et ayant reçu 5 doses de 150 mg à un intervalle de 12 heures[23,25]. La dose ingérée par les nouveau-nés représente environ 20 % de la dose utilisée en néonatologie.	Considérée compatible avec l'allaitement, car la dose ingérée par l'enfant est inférieure aux doses utilisées chez les nouveau-nés[23].
Cytoprotecteurs		
Sucralfate	• Aucune donnée sur le transfert dans le lait maternel n'a été retracée dans la littérature médicale. • Absorption par voie orale négligeable (< 2,2 %)[34].	Considéré sans risque pour l'enfant allaité en raison de son absorption négligeable[4,23].
Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)		
Les IPP sont métabolisés en dérivés inactifs en milieu acide. La biodisponibilité orale chez l'enfant allaité est probablement beaucoup plus faible que chez l'adulte. De plus, la dégradation se fait aussi une fois la molécule dans l'estomac de l'enfant[28]. Le temps de demi-vie de ces molécules est d'environ 1 à 2 heures.		

DEXLANSOPRAZOLE	• Isomère du lansoprazole[23]. • Aucune donnée sur son transfert dans le lait maternel n'a été retracée dans la littérature médicale.	En raison du faible passage du pantoprazole et de l'oméprazole dans le lait maternel, de leur courte demi-vie, de l'utilisation des IPP en pédiatrie et du faible risque d'effets indésirables, l'allaitement peut être poursuivi avec la prise d'un IPP.
ESOMÉPRAZOLE	• Isomère de l'oméprazole[23]. • Aucune donnée sur son transfert dans le lait maternel n'a été retracée dans la littérature médicale. On s'attend à ce que l'exposition soit similaire à celle de l'oméprazole pour l'enfant allaité (voir les données sur l'oméprazole).	
LANSOPRAZOLE	• Aucune donnée sur le transfert dans le lait maternel n'a été retracée dans la littérature médicale.	
OMÉPRAZOLE	• Passage dans le lait maternel mesuré chez 1 femme allaitant 3 semaines en post-partum et ayant reçu 20 mg d'oméprazole 1 fois par jour pour traiter un RGO[28]. L'oméprazole était indétectable dans le lait maternel 90 minutes après la dose et a atteint un pic à 3 heures. Il avait pratiquement disparu après 4 heures. La dose ingérée par un enfant allaité exclusivement est estimée à 0,3 % de la dose pédiatrique[23]. • L'oméprazole est extrêmement labile en milieu acide avec une demi-vie de 10 minutes à un pH < 4[25].	
PANTOPRAZOLE	• Passage dans le lait maternel mesuré chez 1 femme allaitant partiellement 10 mois en post-partum et ayant reçu 1 dose de 40 mg de pantoprazole[23]. Le pantoprazole était détectable dans le lait 2 à 4 heures après la dose, mais pas 6, 8 et 24 heures plus tard. La dose ingérée par un enfant allaité exclusivement est estimée à 0,3 % de la dose pédiatrique[23].	
RABÉPRAZOLE	• Aucune donnée sur le transfert dans le lait maternel n'a été retracée dans la littérature médicale.	
Prokinétique		
MÉTOCLOPRAMIDE	• Voir le chapitre 50 « Difficultés liées à l'allaitement maternel ».	Le métoclopramide est compatible avec l'allaitement.
Prostaglandine		
MISOPROSTOL	• Analogue de la prostaglandine E1. • La prostaglandine E1 et d'autres prostaglandines apparaissent normalement dans le colostrum et le lait maternel[23]. • Passage dans le lait maternel mesuré à plusieurs reprises sur une période de 5 heures chez 12 femmes ayant reçu 600 µg par jour pendant 4 jours en post-partum[23]. La dose ingérée par un enfant allaité exclusivement est estimée à 0,07 % de la DMAP[23]. • Passage dans le lait maternel mesuré à plusieurs reprises entre 30 minutes et 5 heures après 1 dose de 200 µg chez 10 femmes allaitant à 3,9 jours post-partum en moyenne : faible concentration et demi-vie d'environ 1,1 h dans le lait maternel[23].	Le misoprostol peut être pris durant l'allaitement et aucune précaution particulière n'est requise en raison du faible passage dans le lait maternel.

DMAP : dose maternelle ajustée au poids

Ulcère gastro-duodénal et infection à *Helicobacter pylori*

Généralités

Définition

Les ulcères gastro-duodénaux (UGD) sont des lésions de la muqueuse gastro-intestinale et comprennent les ulcères gastriques (UG) et les ulcères duodénaux (UD). L'excès d'acide gastrique favorise le développement de cette pathologie[61]. Les symptômes associés à l'UGD incluent la douleur épigastrique, la sensation de plénitude, les ballonnements abdominaux, la distension et les nausées[62]. Les complications plus graves comprennent l'hémorragie (15-20 %), la perforation (5 %) et la sténose pyloro-duodénale (2 %). Cependant, le degré de symptômes est mal corrélé avec la présence d'ulcères ou d'une infection à *H. pylori*[62].

Épidémiologie

On estime que la prévalence de l'UGD dans la population générale se situe entre 4 et 10 %. Ce chiffre double pour atteindre 10 à 20 % chez les personnes infectées par *H. pylori*[61]. La prévalence pendant la grossesse n'est pas connue de façon précise.

Étiologie

L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'infection à *H. pylori* comptent parmi les causes les plus fréquentes d'UGD dans la population générale. Nous discuterons principalement de l'infection à *H. pylori* dans cette section.

L'infection à *H. pylori* est une infection extrêmement commune pouvant causer un UGD. La moitié de la population mondiale en est atteinte[63]. La prévalence de *H. pylori* dans une population est associée à des conditions socio-économiques défavorables, à une mauvaise hygiène et à la surpopulation[64]. Par conséquent, cette infection est plus commune dans les pays en voie de développement que dans les pays industrialisés comme le Canada, où sa prévalence est en baisse[65]. L'infection à *H. pylori* est surtout contractée pendant l'enfance.

H. pylori est une bactérie qui diminue la protection de la muqueuse en produisant de l'uréase, ce qui entraîne une gastrite histologique[61]. L'éradication de *H. pylori* permet non seulement de diminuer les risques d'ulcère, mais aussi de prévenir la gastrite atrophique chronique de type B, la dyspepsie ulcéreuse gastro-duodénale et le lymphome gastrique de bas grade de type MALT (MALToma)[66].

Effet de la grossesse sur l'ulcère gastro-duodénal et l'infection à *H. pylori*

La grossesse n'est pas un facteur de risque d'ulcère gastro-duodénal. Les études épidémiologiques disponibles montrent en effet une diminution de la sévérité et de l'incidence de l'UGD pendant la grossesse[67].

Aucune information sur l'effet de la grossesse sur l'infection à *H. pylori* n'a été retracée.

Effets de l'ulcère gastro-duodénal et de l'infection à *H. pylori* sur la grossesse

Chen et coll. ont décrit une augmentation du risque de faible poids de naissance (< 2 500 g), de poids de naissance inférieur au 10e percentile pour l'âge gestationnel et de travail prétermе chez les nouveau-nés de patientes présentant un UGD non traité[68]. Les hypothèses en cause seraient la diète, voire la dénutrition occasionnée par l'UGD, ou le stress, qui est un facteur de risque d'UGD[68].

Le rôle de *H. pylori* pendant la grossesse et dans le développement de l'UGD n'a pas été bien étudié. Certaines études considèrent que *H. pylori* joue un rôle dans la pathogénie de l'hyperémèse gravidique[69-72], tandis que d'autres ne suggèrent aucun lien causal entre les deux[70,73].

Outils d'évaluation

Les tests de dépistage de *H. pylori* dans la population générale se divisent en deux catégories : les méthodes effractives (endoscopiques ; biopsie) et les méthodes non effractives (sérologie et test à l'uréase). Bien qu'aucun de ces tests ne soit considéré comme le test de référence, les résultats histologiques obtenus sont les plus précis[74]. Le test respiratoire à l'urée décèle l'infection active en dépistant l'activité enzymatique de l'uréase bactérienne. Le test sanguin détecte les anticorps, qui subsistent même après l'éradication. Le test antigène fécal permet de déceler une infection active en détectant la présence d'antigènes dans les selles[66]. La décision de soumettre une femme enceinte à l'un de ces tests doit être prise au cas par cas en présence de symptômes et seulement lorsque le clinicien planifie d'entreprendre un traitement si les résultats sont positifs.

Traitements recommandés de l'ulcère gastro-duodénal et pour l'éradication de *H. pylori* pendant la grossesse et l'allaitement

Le misoprostol est contre-indiqué durant toute la grossesse et ne doit pas être utilisé pour le traitement des UGD. Mis à part ce médicament, le traitement des UGD autres que ceux causés par *H. pylori* est le même chez les femmes enceintes que dans la population générale, et l'utilisation d'un IPP est à privilégier. L'éradication de *H. pylori* est plus probable lors d'un premier traitement. Le choix des antibiotiques doit être basé sur les données de résistance de *H. pylori*. Malheureusement, ces données sont rares au Canada, encore moins pendant la grossesse.

Le traitement présenté dans le tableau IV est échelonné sur une période allant de 10 à 14 jours. Les données disponibles montrent en effet que les traitements de longue durée ont une plus grande efficacité dans la population générale[66].

Il est préférable d'attendre le deuxième trimestre pour commencer le traitement et d'informer la patiente de ses avantages et de ses inconvénients. En plus, le traitement de *H. pylori* est rarement urgent pendant la grossesse.

Tableau IV
Traitements recommandés pour l'éradication de *H. pylori* pendant la grossesse et l'allaitement[66]

Traitements associés	Posologie	Durée	Suivi recommandé, commentaires
Oméprazole	20 mg par voie orale 2 fois par jour.	10 à 14 jours.	• Trithérapie (les 3 médicaments sont pris en même temps). • Éradication à 80-90 %. • La confirmation de l'éradication de *H. pylori* n'est pas nécessaire dans tous les cas. Des tests de confirmation sont recommandés au moins 4 semaines après le début du traitement chez les patientes suivantes[63-67] : - ulcères associés à *H. pylori*, UGD avec usage chronique d'antiacides, symptômes de pyrosis persistants, MALToma associé à *H. pylori*, cancer de l'estomac à un stade précoce qui a été réséqué.
Clarithromycine	500 mg par voie orale 2 fois par jour.		
Amoxicilline	1 g par voie orale 2 fois par jour.		

Données sur l'innocuité des médicaments visant à traiter l'ulcère gastro-duodénal ou à éradiquer *H. pylori* pendant la grossesse

Les données d'innocuité des IPP, des anti-H_2 et du sucralfate sont présentées dans le tableau II. De plus, se référer au chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse » pour les données sur les antibiotiques. En raison de son potentiel tératogène, le misoprostol n'est pas une option de traitement de l'UGD chez la femme enceinte. Les données sur son innocuité sont présentées dans le tableau II.

Données sur l'innocuité des médicaments visant à traiter l'ulcère gastro-duodénal ou à éradiquer *H. pylori* pendant l'allaitement

Les données d'innocuité des IPP, des anti-H_2 et du sucralfate sont présentées dans le tableau III.

Pour les données sur les antibiotiques, se référer au chapitre 29 « Anti-infectieux durant l'allaitement ». Compte tenu des options de traitement disponibles, le misoprostol devrait être utilisé en dernier recours chez les femmes en âge de procréer. Il existe en effet un risque tératogène en cas de grossesse surprise.

Références

1. Fill Malfertheiner S, Malfertheiner MV, Monkemuller K, Rohl FW, Malfertheiner P, Costa SD. « Gastroesophageal reflux disease and management in advanced pregnancy: a prospective survey ». *Digestion* 2009 ; 79 : 115-20.
2. Katz PO, Castell DO. « Gastroesophageal reflux disease during pregnancy ». *Gastroenterol Clin North Am* 1998 ; 27 : 153-67.
3. Richter JE. « Review article: the management of heartburn in pregnancy ». *Aliment Pharmacol Ther* 2005 ; 22 : 749-57.
4. Ali RA, Egan LJ. « Gastroesophageal reflux disease in pregnancy ». *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007 ; 21 : 793-806.
5. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. « The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global, evidence-based consensus paper ». *Z Gastroenterol* 2007 ; 45 : 1125-40.
6. Rey E, Rodriguez-Artalejo F, Herraiz MA, Sanchez P, Alvarez-Sanchez A, Escudero M et coll. « Gastroesophageal reflux symptoms during and after pregnancy: a longitudinal study ». *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102 : 2395-400.
7. Marrero JM, Goggin PM, de Caestecker JS, Pearce JM, Maxwell JD. « Determinants of pregnancy heartburn ». *Br J Obstet Gynaecol* 1992 ; 99 : 731-4.
8. Bassey OO. « Pregnancy heartburn in Nigerians and Caucasians with theories about aetiology based on manometric recordings from the oesophagus and stomach ». *Br J Obstet Gynaecol* 1977 ; 84 : 439-43.
9. Bainbridge ET, Temple JG, Nicholas SP, Newton JR, Boriah V. « Symptomatic gastro-oesophageal reflux in pregnancy. A comparative study of white Europeans and Asians in Birmingham ». *Br J Clin Pract* 1983 ; 37 : 53-7.
10. Ho KY, Kang JY, Viegas OA. « Symptomatic gastro-oesophageal reflux in pregnancy: a prospective study among Singaporean women ». *J Gastroenterol Hepatol* 1998 ; 13 : 1020-6.
11. Fisher RS, Roberts GS, Grabowski CJ, Cohen S. « Altered lower esophageal sphincter function during early pregnancy ». *Gastroenterology* 1978 ; 74 : 1233-7.
12. Richter JE. « Gastroesophageal reflux disease during pregnancy ». *Gastroenterol Clin North Am* 2003 ; 32 : 235-61.
13. Van Thiel DH, Gavaler JS, Joshi SN, Sara RK, Stremple J. « Heartburn of pregnancy ». *Gastroenterology* 1977 ; 72 : 666-8.
14. Schulze K, Christensen J. « Lower sphincter of the opossum esophagus in pseudopregnancy ». *Gastroenterology* 1977 ; 73 : 1082-5.
15. Spence AA, Moir DD, Finlay WE. « Observations on intragastric pressure ». *Anaesthesia* 1967 ; 22 : 249-56.
16. Baron TH, Richter JE. « Gastroesophageal reflux disease in pregnancy ». *Gastroenterol Clin North Am* 1992 ; 21 : 777-91.
17. Castro L de P. « Reflux esophagitis as the cause of heartburn in pregnancy ». *Am J Obstet Gynecol* 1967 ; 98 : 1-10.
18. Lewis JH, Weingold AB. « The use of gastrointestinal drugs during pregnancy and lactation ». *Am J Gastroenterol* 1985 ; 80 : 912-23.
19. Everson GT. « Gastrointestinal motility in pregnancy ». *Gastroenterol Clin North Am* 1992 ; 21 : 751-76.
20. Cappell MS. « The fetal safety and clinical efficacy of gastrointestinal endoscopy during pregnancy ». *Gastroenterol Clin North Am* 2003 ; 32 : 123-79.
21. Dall'Alba V, Fornari F, Krahe C, Callegari-Jacques SM, Silva de Barros SG. « Heartburn and regurgitation in pregnancy: the effect of fat ingestion ». *Dig Dis Sci* 2010 ; 55 : 1610-4.
22. Broussard CN, Richter JE. « Treating gastro-oesophageal reflux disease during pregnancy and lactation: what are the safest therapy options? » *Drug Saf* 1998 ; 19 : 325-37.
23. Anderson PO, Sauberan *J. LactMed (Drugs and Lactation Database)*, 2011 http://toxnet.nlm.nih.gov/lactmed [consulté le 14 août 2012].
24. Ching CK, Lam SK. « Antacids. Indications and limitations ». *Drugs* 1994 ; 47 : 305-17.
25. Hale T. *Medications and Mothers' Milk*. 14th ed. Amarillo : Hale Publishing ; 2010.

26. Marshall JK, Thompson AB, Armstrong D. « Omeprazole for refractory gastroesophageal reflux disease during pregnancy and lactation ». *Can J Gastroenterol* 1998 ; 12 : 225-7.
27. Rayburn W, Liles E, Christensen H, Robinson M. « Antacids vs. antacids plus non-prescription ranitidine for heartburn during pregnancy ». *Int J Gynaecol Obstet* 1999 ; 66 : 35-7.
28. Vanderhoff BT, Tahboub RM. « Proton pump inhibitors: an update ». *Am Fam Physician* 2002 ; 66 : 273-80.
29. Medarov BI. « Milk-alkali syndrome ». *Mayo Clin Proc* 2009 ; 84 : 261-7.
30. Uzan M, Uzan S, Sureau C, Richard-Berthe C. « Efficacité et innocuité d'un traitement par Gaviscon suspension ». *Rev Fr Gynecol Obstet* 1988 ; 83 : 7-9.
31. Baron TH, Ramirez B, Richter JE. « Gastrointestinal motility disorders during pregnancy ». *Ann Intern Med* 1993 ; 118 : 366-75.
32. Larson JD, Patatanian E, Miner PB, Jr., Rayburn WF, Robinson MG. « Double-blind, placebo-controlled study of ranitidine for gastroesophageal reflux symptoms during pregnancy ». *Obstet Gynecol* 1997 ; 90 : 83-7.
33. Nelson MM, Forfar JO. « Associations between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus ». *Br Med J* 1971 ; 1 : 523-7.
34. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation.* 9th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2011.
35. Garbis H, Elefant E, Diav-Citrin O, Mastroiacovo P, Schæfer C, Vial T, et al. « Pregnancy outcome after exposure to ranitidine and other H2-blockers. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services ». *Reprod Toxicol* 2005 ; 19 : 453-8.
36. Kallen B. « Delivery outcome after the use of acid-suppressing drugs in early pregnancy with special reference to omeprazole ». *Br J Obstet Gynaecol* 1998 ; 105 : 877-81.
37. Koren G, Zemlickis DM. « Outcome of pregnancy after first trimester exposure to H_2 receptor antagonists ». *Am J Perinatol* 1991 ; 8:37-8.
38. Magee LA, Inocencion G, Kamboj L, Rosetti F, Koren G. « Safety of first trimester exposure to histamine H2 blockers. A prospective cohort study ». *Dig Dis Sci* 1996 ; 41 : 1145-9.
39. Matok I, Gorodischer R, Koren G, Sheiner E, Wiznitzer A, Uziel E et al. « The safety of H(2)-blockers use during pregnancy ». *J Clin Pharmacol* 2010 ; 50 : 81-7.
40. Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L, Wallander MA et al. « Use of cimetidine, omeprazole, and ranitidine in pregnant women and pregnancy outcomes ». *Am J Epidemiol* 1999 ; 150 : 476-81.
41. Ranchet G, Gangemi O, Petrone M. « Sucralfate in the treatment of gravid pyrosis ». *G Ital Obstet Ginecol* 1990 ; 12 : 1-16.
42. Pasternak B, Hviid A. « Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects ». *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 2114-23.
43. Mitchell AA. « Proton-pump inhibitors and birth defects-some reassurance, but more needed ». *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 2161-3.
44. Anderka M, Mitchell AA, Louik C, Werler MM, Hernandez-Diaz S, Rasmussen SA. « Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects ». *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2012 ; 94 : 22-30.
45. Erichsen R, Mikkelsen E, Pedersen L, Sorensen HT. « Maternal use of proton pump inhibitors during early pregnancy and the prevalence of hypospadias in male offspring ». *Am J Ther* 2012 : Epub ahead of print.
46. Matok I, Levy A, Wiznitzer A, Uziel E, Koren G, Gorodischer R. « The safety of fetal exposure to proton-pump inhibitors during pregnancy ». *Dig Dis Sci* 2012 ; 57 : 699-705.
47. Nielsen GL, Sorensen HT, Thulstrup AM, Tage-Jensen U, Olesen C, Ekbom A. « The safety of proton pump inhibitors in pregnancy ». *Aliment Pharmacol Ther* 1999 ; 13 : 1085-9.
48. Diav-Citrin O, Arnon J, Shechtman S, Schæfer C, Van Tonnigen Mr, Clementi M et al. « The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study ». *Aliment Pharmacol Ther* 2005 ; 21 : 269-75.
49. Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, Koren G. « The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis ». *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 : 1541-5 ; quiz 0, 6.

50. Lalkin A, Loebstein R, Addis A, Ramezani-Namin F, Mastroiacovo P, Mazzone T, et al. « The safety of omeprazole during pregnancy: a multicenter prospective controlled study ». *Am J Obstet Gynecol* 1998 ; 179 : 727-30.

51. Nikfar S, Abdollahi M, Moretti ME, Magee LA, Koren G. « Use of proton pump inhibitors during pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis ». *Dig Dis Sci* 2002 ; 47 : 1526-9.

52. Brunner G, Meyer H, Athmann C. « Omeprazole for peptic ulcer disease in pregnancy ». *Digestion* 1998 ; 59 : 651-4.

53. Choulika S, Carlier P, Efthymiou ML. « Inhibiteurs de la pompe et grossesse : à propos d'une série de 24 femmes exposées avec évolution connue ». *Thérapie* 1997 ; 52 : 612-13.

54. Kallen BA. « Use of omeprazole during pregnancy--no hazard demonstrated in 955 infants exposed during pregnancy ». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001 ; 96 : 63-8.

55. Dal Pizzol Tda S, Sanseverino MT, Mengue SS. « Exposure to misoprostol and hormones during pregnancy and risk of congenital anomalies ». *Cad Saude Publica* 2008 ; 24 : 1447-53.

56. Pastuszak AL, Schuler L, Speck-Martins CE, et al. « Use of misoprostol during pregnancy and Mobius' syndrome in infants ». *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 1881-5.

57. Vargas FR, Schuler-Faccini L, Brunoni D, et al. « Prenatal exposure to misoprostol and vascular disruption defects: a case-control study ». *Am J Med Genet* 2000 ; 95 : 302-6.

58. Orioli IM, Castilla EE. « Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity ». *BJOG* 2000 ; 107 : 519-23.

59. Brasil R, Lutescia Coelho H, D'Avanzo B, La Vecchia C. « Misoprostol and congenital anomalies ». *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2000 ; 9 : 401-3.

60. Schuler L, Pastuszak A, Sanseverino TV, Orioli IM, Brunoni D, Ashton-Prolla P, et al. « Pregnancy outcome after exposure to misoprostol in Brazil: a prospective, controlled study ». *Reprod Toxicol* 1999 ; 13 : 147-51.

61. National Institutes of Health (NIH). « Helicobacter pylori in peptic ulcer disease ». *NIH Consens Statement* 1994 ; 12 : 1-23.

62. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. « The prevalence of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease ». *Aliment Pharmacol Ther* 1995 ; 9 Suppl 2 : 59-69.

63. « The report of the Digestive Health Initiative SM International Update Conference on Helicobacter pylori ». *Gastroenterology* 1997 ; 113 : S4-8.

64. Peterson WL, Fendrick AM, Cave DR, Peura DA, Garabedian-Ruffalo SM, Laine L. « Helicobacter pylori-related disease: guidelines for testing and treatment ». *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 1285-91.

65. Hunt R, Fallone C, Veldhuyzan van Zanten S, Sherman P, Smaill F, Flook N, et coll. « Canadian Helicobacter Study Group Consensus Conference: Update on the management of Helicobacter pylori--an evidence-based evaluation of six topics relevant to clinical outcomes in patients evaluated for H pylori infection ». *Can J Gastroenterol* 2004 ; 18 : 547-54.

66. Saad R, Chey WD. « A clinician's guide to managing Helicobacter pylori infection ». *Cleve Clin J Med* 2005 ; 72 : 109-10, 12-3, 17-8 passim.

67. Cappell MS. « Gastric and duodenal ulcers during pregnancy ». *Gastroenterol Clin North Am* 2003 ; 32 : 263-308.

68. Chen YH, Lin HC, Lou HY. « Increased risk of low birthweight, infants small for gestational age, and preterm delivery for women with peptic ulcer ». *Am J Obstet Gynecol* 2010 ; 202 : 164 e1-8.

69. Frigo P, Lang C, Reisenberger K, Kolbl H, Hirschl AM. « Hyperemesis gravidarum associated with Helicobacter pylori seropositivity ». *Obstet Gynecol* 1998 ; 91 : 615-7.

70. Hayakawa S, Nakajima N, Karasaki-Suzuki M, et al. « Frequent presence of Helicobacter pylori genome in the saliva of patients with hyperemesis gravidarum ». *Am J Perinatol* 2000 ; 17 : 243-7.

71. Kocak I, Akcan Y, Ustun C, Demirel C, Cengiz L, Yanik FF. « Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum ». *Int J Gynaecol Obstet* 1999 ; 66 : 251-4.

72. Wu CY, Tseng JJ, Chou MM, Lin SK, Poon SK, Chen GH. « Correlation between Helicobacter pylori infection and gastrointestinal symptoms in pregnancy ». *Adv Ther* 2000 ; 17 : 152-8.

73. Erdem A, Arslan M, Erdem M, Yildirim G, Himmetoglu O. « Detection of Helicobacter pylori seropositivity in hyperemesis gravidarum and correlation with symptoms ». *Am J Perinatol* 2002 ; 19 : 87-92.

74. el-Zimaity HM. « Accurate diagnosis of Helicobacter pylori with biopsy ». *Gastroenterol Clin North Am* 2000 ; 29 : 863-9.

Chapitre 24

Anémie

Ema Ferreira et Catherine Taillefer

Généralités

L'anémie maternelle est une complication fréquente de la grossesse et du post-partum. Le déficit en fer en est la principale cause, mais les autres étiologies ne doivent pas être négligées, surtout en cas de non réponse au traitement[1].

Définition

Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), une femme enceinte dont le taux d'hémoglobine (Hb) ou d'hématocrite (Ht) se situe sous le cinquième percentile d'une population en santé au même stade de la grossesse souffre d'anémie. Les limites inférieures des taux d'hémoglobine et d'hématocrite sont donc fixées à 110 g/L et 32 % aux premier et troisième trimestres et à 105 g/L et 33 % au deuxième trimestre de la grossesse[1,2] (tableau I).

Épidémiologie

L'incidence de l'anémie durant la grossesse ou le post-partum dépend de la population étudiée, de l'âge gestationnel et l'apport de suppléments de fer dans la population[1]. En l'absence de supplémentation, elle peut atteindre 52 % dans les pays en voie de développement et 25 % dans les pays développés. Les suppléments de fer diminuent l'incidence à 2 à 5 % dans les pays développés[2,3].

Étiologie

Plus de 98 % des cas d'anémie durant la grossesse sont de nature ferriprive. Le nadir est généralement atteint à la fin du deuxième ou au début du troisième trimestre[2-4]. Le taux d'hémoglobine dépend de l'équilibre entre la production et les pertes d'érythrocytes. La synthèse des érythrocytes est effectuée au niveau médullaire à partir de cellules souches hématopoïétiques. Elle est stimulée par l'érythropoïétine, une hormone synthétisée par les cellules interstitielles péritubulaires rénales en réponse à une diminution de la pression partielle de l'oxygène dans le sang, et dépend d'un apport suffisant en fer, en acide folique et en vitamine B_{12}. La durée de vie moyenne des érythrocytes est de 120 jours[5].

Les anémies peuvent être classifiées en fonction de leur cause. Une diminution de la production d'érythrocytes peut être observée en cas de déficit alimentaire en fer (cause la plus fréquente), en acide folique ou en vitamine B_{12}. Une malabsorption de ces éléments peut en être la cause, comme c'est le cas pour la maladie de Crohn ou l'anémie pernicieuse. On parle d'anémie hypoprolifératives lorsque la production d'érythrocytes est diminuée par la présence d'une maladie systémique inflammatoire, d'une infection sévère, d'une pathologie endocrinienne (par ex., hypothyroïdie sévère) ou d'une dysplasie médullaire. Une augmentation de la destruction érythrocytaire peut par ailleurs être observée en cas de maladie hémolytique innée (par ex., anémie falciforme, thalassémie) ou acquise. Finalement, une spoliation évidente ou occulte au plan digestif, gynécologique ou autre peut expliquer une anémie par augmentation des pertes d'érythrocytes[2].

Les anémies sont aussi classifiées en fonction de la taille des érythrocytes. Les anémies microcytaires (volume globulaire moyen, VGM < 80 fL) sont causées par le déficit en fer chronique, la thalassémie, la sidéroblastose, le déficit en cuivre ou l'intoxication au plomb. Les principales causes des anémies normocytaires (VGM = 80-100 fL) sont la spoliation aiguë, les maladies inflammatoires chroniques, la dysfonction médullaire, l'insuffisance rénale et les maladies hémolytiques. Finalement, les anémies macrocytaires (VGM > 100 fL) sont principalement causées par le déficit en acide folique ou en vitamine B_{12} (anémies mégaloblastiques), mais aussi par les maladies hépatiques, l'alcoolisme, les syndromes myélodysplasiques et l'hypothyroïdie. L'anémie en voie de régénération peut être macrocytaire vu l'augmentation du nombre de réticulocytes en circulation[2].

Outre le déficit en fer préexistant, la spoliation sanguine à l'accouchement est la principale cause d'anémie du post-partum. On estime que 5 % des patientes ont des pertes sanguines de plus de 1 000 mL à l'accouchement. Environ 30 % des patientes auraient une hémoglobine à moins de 100 g/L durant le post-partum immédiat[6]. Les autres étiologies demeurent plus rares, tant en anténatal qu'en post-partum.

Effets de la grossesse sur le système hématologique

Durant la grossesse, des modifications majeures surviennent au niveau du système hématologique. Le corps de la femme cherche ainsi à répondre aux besoins du fœtus et à se préparer à l'accouchement et au saignement qui en résulte. Le volume sanguin total augmente de 40 à 45 % jusqu'au troisième trimestre. Cette augmentation est causée principalement par une augmentation du volume plasmatique et, à un degré moindre, de la masse érythrocytaire. Il en résulte une légère hémodilution qui explique la diminution du taux d'hémoglobine normale chez la femme enceinte[1].

Le métabolisme du fer est aussi modifié durant la grossesse. Une femme en âge de procréer a des réserves de fer moyennes de 300 mg. Or, les besoins de la grossesse sont estimés à 1 000 mg, soit 300 mg transférés au fœtus et au placenta, 500 mg pour l'augmentation de la masse érythrocytaire et 200 mg de pertes obligatoires. Il en résulte donc un besoin approximatif de 27 mg de fer élémentaire par jour. La diète nord-américaine et européenne moyenne fournit environ 10 à 15 mg de fer élémentaire par jour. Pour la majorité des patientes, les réserves de fer et l'apport alimentaire ne fournissent donc pas la quantité de fer nécessaire. Moins de 20 % des femmes ont suffisamment de réserves de fer pour combler les besoins de la grossesse.

Effets de l'anémie sur la grossesse

La présence d'anémie ferriprive durant la grossesse et le post-partum a été associée à une augmentation du risque de morbidité et de mortalité périnatale, de prématurité, de restriction de croissance intra-utérine, de petit poids de naissance et de dépression du post-partum. Par ailleurs, l'anémie contribue à hauteur de 40 % aux décès maternels qui surviennent dans le monde (la cause première étant l'hémorragie post-partum)[3,7]. Il ne semble pas y avoir d'accroissement des complications maternelles ou fœtales chez les patientes qui présentent un déficit en vitamine B_{12}, à l'exception d'une augmentation possible du risque d'avortement spontané au premier trimestre[8]. Le déficit en acide folique a pour sa part été associé à une augmentation du risque de malformation fœtale (anomalie du tube neural, malformations cardiaques, fentes labiopalatines), de complications vasculaires de grossesse (décollement placentaire, prééclampsie), de placenta *prævia*, de petit poids de naissance et d'accouchement prématuré[8].

Facteurs de risque

En Amérique du Nord et en Europe, la principale cause d'anémie durant la grossesse ou le post-partum est le déficit en fer préexistant, qui est principalement causé par des apports alimentaires insuffisants combinés aux pertes menstruelles. Les facteurs de risque identifiés sont : faible niveau socio-économique, origine

afro-américaine, adolescence, immigration, diète faible en fer, diète faible en aliments qui favorisent l'absorption du fer (par ex., acide ascorbique), diète riche en aliments qui diminuent l'absorption du fer (par ex., calcium, phosphore, théine, caféine), maladies gastro-intestinales qui influencent l'absorption, ménorragies, court intervalle entre les grossesses, grossesse multiple, dons de sang répétés. Les facteurs de risque d'anémie macrocytaire associée à un déficit en vitamine B_{12} sont : végétarisme, déficit en facteur intrinsèque (anémie pernicieuse), chirurgie de dérivation gastrique et maladie de Crohn. Des patientes avec une diète faible en légumes verts, grains entiers et protéines animales peuvent présenter un déficit en acide folique[1,3,5].

Outils d'évaluation

Signes et symptômes

Chez une femme enceinte ou en post-partum, les symptômes de l'anémie varient selon sa sévérité, sa vitesse d'installation et son étiologie. Une anémie légère (Hb entre 100 et 110 g/L) est en général bien compensée et asymptomatique. Une patiente qui souffre d'anémie modérée (Hb entre 70 et 99 g/L) peut ressentir une diminution de la tolérance à l'effort, des palpitations, de la dyspnée à l'effort et de l'asthénie/fatigue. Ces symptômes sont toutefois difficiles à discriminer des malaises normaux de la grossesse. Les patientes qui souffrent d'anémie sévère (Hb < 70 g/L) peuvent présenter des symptômes plus importants : céphalées, diminution de la tolérance à l'effort léger, angine, claudication[1].

Plus l'anémie est sévère, plus il sera possible d'observer des modifications à l'examen, notamment : pâleur (plus marquée au niveau des muqueuses, des ongles ou des plis palmaires), tachycardie, pouls bondissant, souffle cardiaque systolique[1].

Examens paracliniques

Dans l'évaluation paraclinique de base, on mesure l'hémoglobine, l'hématocrite et le volume corpusculaire moyen. En présence d'anémie, un frottis sanguin peut permettre d'évaluer le diamètre érythrocytaire, la variation de ce diamètre, la forme des érythrocytes, leur contenu en hémoglobine ainsi que la présence d'anomalies érythrocytaires. Un décompte des réticulocytes, une électrophorèse de l'hémoglobine ainsi qu'un dosage de la ferritine, du fer sérique, de la vitamine B_{12}, de l'acide folique et de la capacité de fixation du fer (TIBC) complètent l'évaluation (tableau I). En général, ce bilan plus complet est recommandé pour évaluer les autres causes potentielles en cas d'échec empirique du traitement par le fer[1,5].

Tableau I
Valeurs normales des paramètres de laboratoire[2,7,9]

Paramètres	Valeurs normales
Hémoglobine (Hb)	Premier et troisième trimestres : 110 g/L Deuxième trimestre : 105 g/L
Hématocrite (Ht)	Premier et troisième trimestres : < 32 % Deuxième trimestre : < 33 %
Volume corpusculaire moyen	81-99 fL
Ferritine	10-230 µg/L
Fer sérique	Premier trimestre : 13-26 µmol/L Deuxième trimestre : 8-32 µmol/L Troisième trimestre : 5-35 µmol/L
Capacité de fixation du fer	50-11 µmol/L

Traitements recommandés durant la grossesse

Mesures non pharmacologiques

Pendant la grossesse, il est recommandé d'avoir une diète riche en fer incluant des viandes rouges, des volailles, des épinards, des fruits secs, des grains entiers, des noix, des haricots et des coquillages. On suggère de maintenir un apport régulier en fer d'origine animale, car il est absorbé plus facilement que le fer d'origine végétale. Afin d'en maximiser l'absorption, il est préférable d'éviter la consommation de produits laitiers ou d'aliments riches en phosphore, calcium, théine ou caféine en même temps que les aliments riches en fer et de les prendre plutôt avec des aliments riches en acide ascorbique (vitamine C)[1,5]. Un apport alimentaire adéquat en vitamine B_{12} et en acide folique doit aussi être maintenu. Les aliments riches en vitamine B_{12} incluent les viandes, les poissons et fruits de mer, les produits laitiers, les céréales enrichies et les œufs[10]. Les aliments riches en acide folique sont les asperges, les épinards, les légumineuses, les avocats, les cantaloups et les céréales enrichies[10]. Bien qu'étant une excellente source de fer, le foie n'est pas recommandé du fait de sa teneur importante en vitamine A.

Mesures préventives

Comme il est difficile d'avoir une diète qui fournit une quantité suffisante de fer durant la grossesse, de nombreux organismes recommandent une supplémentation en fer. Une méta-analyse a démontré que les patientes enceintes qui prenaient un supplément de fer présentaient un taux d'hémoglobine plus élevé avant et après l'accouchement et une réduction du risque de déficit en fer à terme et d'anémie à l'accouchement. L'ajout d'acide folique à la supplémentation en fer ne modifie pas ces issues. Les effets indésirables sont toutefois plus fréquents chez les patientes qui prennent les suppléments et elles sont plus nombreuses à avoir un taux

d'hémoglobine supérieur à 130 g/L (signification clinique incertaine). Il n'existe cependant aucune preuve que la supplémentation diminue le risque d'issues défavorables tant chez la mère (hémorragie post-partum, infection) que chez le nouveau-né (petit poids de naissance, prématurité, infection, retard de développement)[1,11].

Une étude récente établit un lien positif entre les apports en fer (par la diète et les suppléments) au début de la grossesse et le poids de naissance des bébés[12]. De plus, une étude cas-témoins rapporte que les femmes anémiques ont un taux d'accouchements prématurés plus élevé qui peut être prévenu par une supplémentation en fer[13].

Considérant que les besoins en fer durant la grossesse sont difficilement comblés par les réserves prégrossesse et la diète, les Centers for Disease Control aux États-Unis recommande une supplémentation en fer à toutes les femmes enceintes, sauf si contre-indiqué (par ex., hémochromatose), ainsi qu'un test de dépistage de l'anémie avec une formule sanguine complète. Les recommandations du American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) vont dans le même sens. La dose journalière de supplément recommandée est de 30 mg de fer élémentaire (preuve de niveau A pour diminuer le risque d'anémie à l'accouchement) et de 0,4 mg d'acide folique à débuter à la première visite obstétricale et à poursuivre jusqu'à l'accouchement[2].

L'OMS recommande quant à elle une supplémentation de 60 mg de fer élémentaire et 0,4 mg d'acide folique par jour à partir du début de la grossesse et jusqu'à trois mois après l'accouchement[14].

Santé Canada recommande à toutes les femmes qui pourraient devenir enceintes, ainsi qu'aux femmes enceintes et à celles qui allaitent de prendre quotidiennement une multivitamine contenant de l'acide folique et un minimum de 16 à 20 mg de fer élémentaire. Les multivitamines prénatales contiennent plus de fer que les multivitamines adultes (< 20 mg) et sont donc à privilégier durant la grossesse. De plus, les multivitamines prénatales contiennent une vitamine A sous forme de bêta-carotène et non d'acide rétinoïque, une substance qui est tératogène à doses élevées[15]. Depuis 2007, la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) recommande la prise quotidienne d'une multivitamine contenant un minimum de 0,4 à 1 mg d'acide folique au moins deux à trois mois avant la conception et pendant toute la durée de la grossesse et du post-partum (quatre à six semaines ou la durée de l'allaitement). Elle n'émet cependant aucune recommandation quant à la supplémentation en fer[16]. En France, les organismes nationaux considèrent que les bienfaits de la supplémentation en fer durant la grossesse ne sont pas significatifs. La Haute Autorité de Santé ne recommande donc pas de supplément autre que l'acide folique si les patientes ont une alimentation variée. La dose d'acide folique devrait être de 0,4 mg par jour à partir de 28 jours avant la conception et jusqu'à 12 semaines de grossesse. Cette instance recommande toutefois un hémogramme en début de grossesse pour les patientes qui présentent des facteurs de risque de carence en fer, un hémogramme de routine au sixième mois de grossesse pour toutes les patientes

et un traitement de fer en présence d'anémie[1,17]. Les recommandations sur la prise d'acide folique pour la prévention des anomalies congénitales sont discutées au chapitre 6 « Nutrition, suppléments vitaminés, hygiène de vie et contraception ».

Traitements pharmacologiques

Fer

Le traitement par fer oral constitue le traitement de première ligne de l'anémie durant la grossesse. Il est recommandé de le prendre à jeun ou avec des aliments riches en vitamine C, de manière à en potentialiser l'absorption[1]. Différentes formulations contenant une quantité de fer élémentaire variable sont disponibles (tableau II). En cas d'anémie légère durant toute la grossesse ou modérée aux premier et deuxième trimestres, un traitement de 60 à 100 mg de fer élémentaire par jour est généralement suffisant. Si l'anémie est plus sévère ou si elle est diagnostiquée au troisième trimestre, il peut être plus efficace d'augmenter la dose à 200 mg de fer élémentaire (divisé en 2 à 4 prises par jour). On observe, après 10 à 14 jours, une augmentation des réticulocytes et de l'hémoglobine. Selon une revue systématique, le traitement par fer oral diminue significativement l'incidence de l'anémie au deuxième trimestre en plus de procurer des taux d'hémoglobine et de ferritine plus élevés[18]. Malheureusement, ces études ne se sont pas intéressées aux issues maternelles postnatales et néonatales. Les patientes appartenant au groupe traité présentaient cependant plus d'effets indésirables. Environ 10 à 40 % des patientes traitées avec du fer oral ont développé des effets indésirables principalement digestifs, tels que la constipation, la diarrhée, des selles plus foncées, de l'épigastralgie, des nausées, des vomissements ou des douleurs abdominales. Ces effets sont dose-dépendants et peuvent être diminués par une prise postprandiale. La prise de fer peut par ailleurs nuire à l'absorption de certains médicaments, notamment le méthyldopa et la lévothyroxine, et la prise d'antiacides peut nuire à l'absorption du fer. Il faut donc aviser les patientes de ne pas prendre ces médicaments dans les deux heures qui précèdent ou suivent la prise du fer[2,3,6,18]. Un traitement par fer intramusculaire ou intraveineux peut être considéré en cas d'anémie sévère, d'anémie modérée diagnostiquée au troisième trimestre, d'intolérance au fer oral ou de malabsorption[1]. Ce traitement induit une augmentation plus rapide de l'hémoglobine, un taux d'hémoglobine atteint plus élevé, une réplétion plus rapide des réserves en fer, une diminution des besoins de transfusion et moins d'effets indésirables que le traitement oral[3,6].

Les préparations de fer administrées par voie intramusculaire sont associées à une douleur plus importante au site d'injection, un faible risque de réaction anaphylactique (0,6-0,7 %) et un risque de tatouage ou d'infection au site d'injection[19]. Il semble aussi que ce traitement soit associé à une augmentation du risque de myalgie et d'arthralgie et à une augmentation possible du risque de néoplasie.

Ainsi, la plupart du temps, le traitement intraveineux est préféré au traitement intramusculaire (tableau II)[6]. Si l'administration par voie intramusculaire est associée à davantage d'effets indésirables, son utilisation peut toutefois être avantageuse quand la voie orale n'est pas tolérée et qu'une voie intraveineuse n'est pas possible.

Le traitement intraveineux est associé à une incidence rare d'effets indésirables. Le risque d'effets indésirables est estimé à moins de 0,5 %[3] et les plus fréquents surviennent au moment de l'administration : hypotension, nausées et crampes abdominales. Les réactions allergiques sont rares. Le fer saccharose (sucrose) est la formulation la plus souvent utilisée. La dose totale de fer élémentaire intraveineux nécessaire peut être calculée avec la formule suivante :

Déficit en fer = 0,24 x poids (kg) x déficit Hb*(g/L) + 500 mg[3,6]

* Déficit Hb = Hb visée - Hb actuelle

ÉRYTHROPOÏÉTINE (ÉPOÉTINE ALFA) ET DARBÉPOÉTINE

L'érythropoïétine est un traitement utilisé pour les anémies hypoprolifératives, principalement en cas d'insuffisance rénale chronique. Les principaux effets indésirables sont l'hypertension artérielle, la tachycardie, la dyspnée, la fatigue, les céphalées, les arthralgies, les nausées, les vomissements et les diarrhées. Il semble que ce traitement soit aussi associé à une augmentation du risque de maladie thromboembolique et d'événements cardiovasculaires graves. On doit s'assurer que les patientes traitées avec l'érythropoïétine ont un apport suffisant en fer et en acide folique[2,8,20]. L'ajout d'érythropoïétine au fer intraveineux pour traiter l'anémie durant la grossesse ou en post-partum donne des résultats controversés[2]. Cet ajout a permis une augmentation significative du taux d'hémoglobine chez des femmes enceintes souffrant d'anémie sévère ou ne répondant pas au fer intraveineux[21]. Une étude récente indique que le fer intraveineux est suffisant pour traiter l'anémie du post-partum et que l'ajout d'érythropoïétine peut être bénéfique pour un sous-groupe de patientes sévèrement anémiques qui ont une réponse inflammatoire plus importante (par ex., après une césarienne) ou pour celles qui refusent les transfusions sanguines. Dans ces cas, l'ajout d'érythropoïétine pourrait entraîner une augmentation plus rapide du taux d'hémoglobine[2].

Bien qu'elle soit moins utilisée durant la grossesse, la darbépoétine a l'avantage d'être administrée moins fréquemment que l'érythropoïétine et peut être une option pour certaines femmes enceintes.

Tableau II
Médicaments utilisés dans le traitement de l'anémie[3,6,20,22]

Médicament	Présentation	Commentaires/administration
Voie orale		
Fumarate ferreux	• Comprimés de 300 mg - 100 mg de fer élémentaire.	Doses (en fer élémentaire) • Anémie légère : - 60 à 100 mg par jour. • Anémie sévère ou diagnostiquée au troisième trimestre : - 200 mg par jour. • Prendre à jeun avec des produits riches en vitamine C. • Absorption réduite en présence de nourriture.
Fumarate ferreux + vitamine C + acide folique	• Fumarate ferreux 300 mg - 100 mg de fer élémentaire . • Acide ascorbique 200 mg. • Acide folique 0,5 mg.	
Gluconate ferreux	• Comprimés de 300 mg - 26 mg de fer élémentaire.	
Sulfate ferreux	• Comprimés de 300 mg - 60 mg de fer élémentaire. • Solution orale de 150 mg/5 mL - 30 mg de fer élémentaire/5 mL.	
Voie intramusculaire		
Fer dextran	• Fioles de 100 mg/2 mL.	• Dose maximale quotidienne de 100 mg. • Dose test de 25 mg (0,5 mL) en intramusculaire. Compléter la dose si absence de réaction après une heure. • Utiliser une aiguille de 5 cm et une technique d'injection en « Z ».
Voie intraveineuse		
Fer sucrose - Saccharose	• Fioles de 20 mg/2 mL.	• Diluer 200 à 300 mg dans 100 à 250 mL de NaCl 0,9 % et administrer en 1 heure. • Dose quotidienne maximale : 400 mg. • En général, un total de 600 à 1 200 mg est suffisant. Selon les circonstances, la dose peut être administrée 1 fois par jour pendant plusieurs jours consécutifs ou 2 fois par jour (par ex., 200 mg intraveineux 2 fois par jour) si un congé de l'hôpital est désiré. • Dose test non requise.
Gluconate ferrique de sodium	• Fioles de 62,5 mg/5 mL.	• Diluer 125 mg dans 100 mL de NaCl 0,9 % et administrer en 1 heure. • Peut aussi être administré non dilué lentement (12,5 mg/minute au maximum). • Dose quotidienne maximale : 125 mg.
Autres traitements		
Acide folique	• Comprimés de 0,4, 1 et 5 mg.	On observe une réponse des réticulocytes après 4 à 7 jours.

CYANOCOBALAMINE (vitamine B_{12})	• Ampoules de 100 µg/mL et 1 000 µg/mL.	• Le traitement de la carence en vitamine B_{12} consiste en 100 µg par voie sous-cutanée ou intramusculaire une fois par jour pendant 5 à 10 jours, suivi de 100 à 200 µg par mois. • Administrer par voie intramusculaire ou sous-cutanée profonde (en évitant le derme et le tissu sous-cutané supérieur).
	• Capsules (100 µg). • Gouttes (1 000 µg/goutte). • Bandelettes à dissolution rapide (1 000 µg). • Liquide (10, 50, 1 000 µg/mL). • Comprimés (100, 250, 1 200 µg).	• Le traitement par voie orale est uniquement recommandé si la cause du déficit est un manque d'apport diététique (végétarisme strict). Dans ce cas, les doses recommandées sont de 1 000-1 200 µg par jour.
DARBÉPOÉTINE ALFA	• Seringues préremplies (10 à 500 µg).	• Dose usuelle de départ : 0,45 µg par kg 1 fois par semaine.
ÉRYTHROPOÏÉTINE ALFA (époétine alfa)	• Fioles (20 000 unités/mL). • Seringues préremplies (1 000 à 40 000 unités).	• La dose usuelle chez les insuffisants rénaux est de 50 à 100 unités par kg 3 fois par semaine par voie sous-cutanée ou intraveineuse. • Dose étudiée durant la grossesse (anémie sévère ou ne répondant pas au fer intraveineux) : 10 000 unités par voie intraveineuse 2 fois par semaine[21]. • Dose étudiée post-partum : 10 000 unités par voie intraveineuse 1 fois par jour pendant 4 jours[22].

TRANSFUSIONS SANGUINES

Sauf en cas de spoliation aiguë, les transfusions sanguines sont rarement indiquées pendant la grossesse. Les cas d'anémie très sévère (Hb < 60 g/L), surtout aiguë, peuvent être associés à une oxygénation fœtale anormale (anomalies du rythme cardiaque fœtal, vasodilatation cérébrale, oligohydramnios, restriction de croissance et éventuellement mort *in utero*). Dans ces situations cliniques, la transfusion sanguine peut être une alternative thérapeutique indiquée[2].

DON DE SANG AUTOLOGUE

Certaines complications obstétricales augmentent le risque d'anémie à l'accouchement et durant le post-partum (placenta *prævia*, décollement placentaire, etc.). La majorité des cas d'anémie peri-partum sont cependant difficiles à prévoir. De plus, le fait de faire des dons de sang en prévision d'une transfusion sanguine autologue peut induire un déficit en fer et éventuellement contribuer à l'anémie. Devant cet état de fait, le don de sang autologue n'est pas recommandé[2].

Tableau III
Données d'innocuité des médicaments utilisés pour l'anémie durant la grossesse

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Suppléments de fer		
La supplémentation en fer améliore le statut martial de la mère durant la grossesse et le post-partum[23]. De plus, l'apport en fer peut augmenter le poids de naissance et protéger les enfants contre une anémie ferriprive durant la petite enfance[23]. Même s'il existe une inquiétude quant au risque de stress oxydatif ou d'hémoconcentration et aux effets défavorables de la supplémentation en fer durant la grossesse, ces risques ne sont pas clairement fondés à l'heure actuelle[1]. L'administration de fer n'a pas été associée à un risque augmenté de malformation congénitale dans plusieurs études[24,25]. Dans une étude cas-témoins, le taux de malformations congénitales était plus faible que prévu chez les femmes anémiques, principalement à cause d'une meilleure hygiène de vie et d'une supplémentation en acide folique et possiblement en fer[13].		
Fer, sels (fumarate, gluconate, sulfate)	• Aucun effet indésirable n'a été signalé chez les humains avec un apport quotidien aux doses recommandées[20].	Si nécessaire, les suppléments de fer devraient être administrés durant la grossesse. La voie d'administration et la formulation à privilégier dépendent de la condition médicale de la patiente et de sa tolérance au traitement.
Fer sucrose (saccharose)	• Des études de reproduction chez le rat et le lapin indiquent que des doses allant jusqu'à 13 mg par kg par jour (soit la moitié de la dose humaine recommandée) ne causent pas d'effets indésirables embryonnaires[26]. • Aucune étude évaluant le potentiel tératogène chez la femme enceinte n'a été retrouvée.	
Gluconate ferrique de sodium	• Aucune preuve de tératogénicité chez la souris et le rat à des doses de 20 à 100 mg par kg par jour (soit 1,3 à 2,4 fois la dose humaine recommandée)[27]. • Aucune étude chez la femme enceinte n'a été recensée.	
Fer dextran	• La fréquence de malformations congénitales était dans les valeurs attendues chez 66 femmes enceintes ayant reçu du fer intramusculaire (formulation non spécifiée) durant le premier trimestre et chez 1 864 femmes l'ayant reçu à un moment durant la grossesse[25].	
Autres traitements		
Acide folique	• Aucun effet néfaste n'a été observé à des doses physiologiques. L'acide folique diminue le risque de malformation fœtale lorsqu'il est administré avant la grossesse et pendant le premier trimestre (voir chapitre 6 « Nutrition, suppléments vitaminés, hygiène de vie et contraception »).	L'acide folique est recommandé avant et pendant la grossesse pour prévenir les anomalies congénitales et prévenir ou traiter un déficit chez la mère.

CYANOCOBALAMINE (vitamine B_{12})	• Vitamine hydrosoluble. • Au moins 6 notifications de cas ont été publiées sur l'utilisation de la vitamine B_{12} à doses élevées sans qu'on observe de toxicité fœtale ou maternelle[25]. • Aucune donnée épidémiologique sur l'innocuité de la cyanocobalamine durant la grossesse (il est toutefois peu probable que cette vitamine soit tératogène[8]).	La cyanocobalamine est recommandée pour traiter les déficits chez la mère lorsqu'indiqué.
DARBÉPOÉTINE ALFA	• PM : 37 000 daltons. • Chez le rat et le lapin, aucune embryotoxicité, toxicité ou tératogénicité directes à des doses de 60 à 300 fois la dose humaine recommandée[8]. • 5 cas d'utilisation de la darbépoétine alfa ont été publiés (traitements débutés entre la 15e et la 20e semaine). Les mères étaient traitées pour une transplantation rénale, une insuffisance rénale, une néphropathie diabétique, un syndrome néphrotique ou une thalassémie (HbH) : 2 enfants sont nés prématurément et 3 autres avaient un faible poids à la naissance[8].	Les bénéfices d'un traitement chez la femme enceinte atteinte d'insuffisance rénale chronique chez qui un traitement est indiqué sont probablement supérieurs aux risques fœtaux potentiels. Le traitement peut également être justifié chez une femme enceinte souffrant d'anémie ferriprive sévère ou qui ne répond pas au fer intraveineux[21,22].
ÉRYTHROPOÏÉTINE ALFA (époétine alfa)	• Tératogénicité et toxicité observées chez le rat à des doses 5 fois plus élevées que celles utilisées chez l'humain : malformations diverses, augmentation des avortements spontanés et restriction de croissance. • Un passage transplacentaire de la molécule a été mis en évidence chez la souris, mais pas chez le lapin, le singe ou le mouton. • Un passage par diffusion passive semble improbable chez l'humain, car le poids moléculaire est très élevé[8]. • L'érythropoïétine a aussi été utilisée pour traiter des femmes enceintes souffrant d'anémie ferriprive sévère ou ne répondant pas au fer intraveineux[21]. • Plusieurs cas d'utilisation en grossesse ont été décrits : 4 cas d'hypertension sévère ou de détérioration de la fonction rénale menant à l'accouchement ont été rapportés. À l'exception d'un cas de décollement placentaire pour lequel l'érythropoïétine ne pouvait être exclue comme cause, aucun effet fœtal lié au traitement maternel n'a pu être mis en évidence. Aucun cas de thrombose n'a été rapporté[8].	

PM : Poids moléculaire

Traitements recommandés pendant l'allaitement

Mesures non pharmacologiques

Les besoins en fer élémentaires durant l'allaitement sont estimés à 9 mg par jour[28]. En général, les réserves en fer sont minimales après l'accouchement. La prévention de l'anémie du post-partum repose sur l'identification et la prise en charge des facteurs de risque en ante-partum (traitement de l'anémie durant la grossesse) et sur la prise en charge optimale de l'hémorragie du post-partum[1]. On doit donc suggérer aux patientes de maintenir une diète riche en fer, en vitamine B_{12} et en acide folique. De plus, Santé Canada et la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) recommandent de poursuivre la prise de suppléments vitaminiques prénatals pendant toute la durée de l'allaitement[15,16].

Traitements pharmacologiques

L'anémie est un problème prévalent en post-partum. En effet, 22 % des femmes ont un taux d'hémoglobine inférieur à 100 g/L en post-partum. Chez 3 % d'entre elles, le taux est inférieur à 80 g/L[1]. Ces patientes peuvent bénéficier d'un traitement avec fer afin de normaliser le taux d'hémoglobine plus rapidement et d'en diminuer la symptomatologie. Les recommandations relatives aux formulations et aux posologies recommandées sont les mêmes qu'en ante-partum. Le traitement parentéral peut être réservé aux patientes qui souffrent d'anémie sévère ou d'intolérance au fer par voie orale. Il a l'avantage de restaurer les réserves de fer plus rapidement et d'être bien toléré. Pour les femmes qui présentent une anémie importante (Hb à moins de 80 ou 90 g/L), qui ont une mauvaise observance aux comprimés de fer, qui ne tolèrent pas le fer par voie orale ou qui souffrent de malabsorption, il est indiqué d'utiliser le fer par voie intraveineuse ou intramusculaire[1].

Tableau IV
Données d'innocuité des médicaments utilisés pour la prévention ou le traitement de l'anémie durant l'allaitement

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Sels de fer		
Fer, sels (Fumarate, gluconate, sulfate)	• Le fer passe faiblement dans le lait maternel[29].	Les sels de fer peuvent être utilisés pendant l'allaitement s'ils sont requis pour traiter la mère. La concentration de fer dans le lait maternel ne semble pas être affectée par l'administration de fer à la mère : il n'y a donc pas de risque de toxicité ou de correction d'une anémie chez le bébé allaité[30]. L'allaitement peut être poursuivi et aucun suivi particulier du nourrisson n'est nécessaire.
Fer sucrose (saccharose)	• PM : 34 000 à 60 000 daltons. • Les concentrations de fer dans le colostrum de 10 femmes souffrant d'anémie ferriprive légère et ayant reçu 100 mg de fer saccharose par voie intraveineuse étaient comparables à celles de 5 femmes n'ayant pas reçu de fer[31].	

FER DEXTRAN	• PM : 180 000 daltons. • Une fois injecté, le fer dextran est libéré lentement pendant 3 semaines[29]. Le fer passe faiblement dans le lait maternel[29]. • Aucune donnée spécifique sur le passage dans le lait maternel du fer dextran n'a été recensée.	Compatible avec l'allaitement.
Autres traitements		
ACIDE FOLIQUE	• Excrété de manière active dans le lait maternel, mais aucun effet néfaste noté à des doses physiologiques[20].	Si nécessaire, l'acide folique peut être administré durant l'allaitement.
CYANOCOBALAMINE (vitamine B_{12})	• Vitamine hydrosoluble. • PM : 1 355 daltons. • BD : variable. • Niveaux dans le lait maternel varient selon les taux maternels sanguins[8].	Si nécessaire, la vitamine B_{12} peut être utilisée durant l'allaitement. Il est important de donner un supplément aux femmes végétariennes qui allaitent.
DARBÉPOÉTINE ALFA	• Le passage dans le lait maternel de la darbépoétine n'a pas été étudié. Toutefois, son poids moléculaire élevé (37 000 daltons) et sa biodisponibilité orale sans doute faible le rendent peu probable[8].	L'érythropoïétine ou la darbépoétine peuvent être administrées pendant l'allaitement si nécessaire.
ÉRYTHROPOÏÉTINE ALFA (époétine alfa)	• Le passage dans le lait maternel de l'érythropoïétine n'a pas été étudié. Son passage dans le lait maternel est cependant peu probable (PM : 30 000 daltons). Même si cette molécule était excrétée dans le lait maternel, elle serait inactivée dans le tractus digestif du nourrisson[8].	

PM : poids moléculaire ; BD : biodisponibilité

Références

1. Beucher G, Grossetti E, Simonet T, Leporrier M, Dreyfus M. « Anémie par carence martiale et grossesse. Prévention et traitement ». *J Gynecol Obstet Biol Reprod* (Paris) 2011;40:185-200.
2. ACOG Practice Bulletin No. 95. « Anemia in pregnancy ». *Obstet Gynecol* 2008;112:201-7.
3. Milman N. « Prepartum anemia: prevention and treatment ». *Ann Hematol* 2008;87:949-59.
4. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. « Maternal physiology: hematological changes ». In: *Williams Obstetrics*. 23rd ed. New York: McGraw Hill Medical; 2010:114-8.
5. Adamson J. « Chapter 103. Iron deficiency and other hypoproliferative anemias ». In : Fauci AS BE, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, ed. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed; 2011.
6. Bashiri A, Burstein E, Sheiner E, Mazor M. « Anemia during pregnancy and treatment with intravenous iron: review of the literature ». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110:2-7.
7. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. « Hematological disorders: anemias ». In: *Williams Obstetrics*. 23rd ed. New York: McGraw Hill Medical; 2010:1079-85.
8. Briggs G, Freeman R, Yaffe S. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011.

9. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. « Appendix: reference table of normal laboratory values in uncomplicated pregnancies ». In: *Williams Obstetrics.* 23rd ed. New York: McGraw Hill Medical; 2010:1259.
10. Santé Canada. *Valeur nutritive de quelques aliments usuels.* Ottawa : Ministre de Santé Canada; 2008.
11. Pena-Rosas JP, Viteri FE. « Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic acid supplementation for women during pregnancy ». *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD004736.
12. Alwan NA, Greenwood DC, Simpson NA, McArdle HJ, Godfrey KM, Cade JE. « Dietary iron intake during early pregnancy and birth outcomes in a cohort of British women ». *Hum Reprod* 2011;26:911-9.
13. Banhidy F, Acs N, Puho EH, Czeizel AE. « Iron deficiency anemia: pregnancy outcomes with or without iron supplementation ». *Nutrition* 2011;27:65-72.
14. Organisation mondiale de la santé. *Pregnancy, Childbirth, Postpartum and Newborn Care: A guide for essential practice.* Genève : OMS ; 2006.
15. Santé Canada. *Lignes directrices sur la nutrition pendant la grossesse à l'intention des professionnels de la santé.* Ottawa : Ministre de Santé Canada; 2009.
16. Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, et al. « Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies ». *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:1003-26.
17. Haute autorité de santé. *Comment mieux informer les femmes enceintes ?* Saint-Denis La Plaine : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé ; 2005.
www.nas-sante.fr
18. Reveiz L, Gyte GM, Cuervo LG. « Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy ». *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD003094.
19. Barut A, Harma M. « Intravenous iron treatment for iron deficiency anemia in pregnancy ». *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2009;10:109-15.
20. *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques.* Ottawa : Association des Pharmaciens du Canada ; 2011.
21. Krafft A, Bencaiova G, Breymann C. « Selective use of recombinant human erythropoietin in pregnant patients with severe anemia or nonresponsive to iron sucrose alone ». *Fetal Diagn Ther* 2009;25:239-45.
22. Krafft A, Breymann C. « Iron sucrose with and without recombinant erythropoietin for the treatment of severe postpartum anemia: a prospective, randomized, open-label study ». *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37:119-24.
23. Rioux FM, LeBlanc CP. « Iron supplementation during pregnancy: what are the risks and benefits of current practices? » *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32:282-8.
24. Hemminki E, Merilainen J. « Long-term follow-up of mothers and their infants in a randomized trial on iron prophylaxis during pregnancy ». *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:205-9.
25. Thomson Reuters. *Iron.* Teris. Greenwood Village, Colorado: Drugdex; 2011.
26. American Regent. *Monographie: Venofer.* Shirley, N.Y. : American Regent ; 2011.
27. Watson Laboratories. *Monographie: Ferrlecit.* Corona, CA : Watson Laboratories ; 2003.
28. Otten J, Hellwig J, Meyers L, eds. *Les apports nutrionnels de référence : le guide essentiel des besoins en nutriments.* Washington, DC: National Academies Press; 2006.
29. Hale TW. *Medications and Mothers' Milk.* 14th ed. Amarillo, Texas: Hale Publishing; 2010.
30. Bates CJ, Prentice A. « Vitamins, minerals and essential trace elements ». In: Bennet P, ed. *Drugs and Human Lactation.* 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 1996:588-9.
31. Breymann C, von Seefried B, Stahel M, Geisser P, Canclini C. « Milk iron content in breast-feeding mothers after administration of intravenous iron sucrose complex ». *J Perinat Med* 2007;35:115-8.

Chapitre 25

Anticoagulation

Évelyne Rey et Ema Ferreira

Pendant la grossesse, les anticoagulants peuvent être utilisés pour la prévention et le traitement d'événements thrombotiques ou emboliques, ainsi que pour la prévention des complications obstétricales. Durant le post-partum et l'allaitement, les anticoagulants sont utilisés pour prévenir ou traiter les événements thrombotiques ou emboliques.

Événements thrombo-emboliques

Effets des phénomènes thrombo-emboliques sur la grossesse

L'embolie pulmonaire est une cause importante de mortalité maternelle durant la grossesse et le post-partum. On estime à 60 % la proportion des décès qui pourraient être évités[1-3]. La thrombose d'une valve cardiaque peut entraîner une dysfonction cardiaque, une embolie artérielle, un décès maternel et une perte fœtale[4].

Effets de la grossesse sur les maladies thrombo-emboliques

Le risque de maladie veineuse thromboembolique (MVTE) augmente pendant la grossesse et le post-partum. Il atteint environ 1/1 000 grossesses[5-7]. L'incidence des MVTE est similaire au cours des trois trimestres, mais le risque journalier est

plus élevé pendant le post-partum[7,8]. Pendant la grossesse, la jambe gauche et les veines proximales (iliaques et fémorales) sont particulièrement affectées[9]. Pendant le post-partum, l'embolie pulmonaire semble plus fréquente que la thrombose veineuse profonde[5,6].

L'accroissement du risque de MVTE est attribué à l'augmentation des facteurs procoagulants (facteurs VII, VIII, IX, X et fibrinogène), à la diminution de l'activité anticoagulante (diminution de la protéine S et résistance accrue à la protéine C activée), à la diminution de la fibrinolyse et à des facteurs mécaniques (compression de l'utérus, stase veineuse, césarienne). Même si les facteurs de coagulation se normalisent quatre semaines après l'accouchement, l'augmentation du risque de MVTE persiste jusqu'à six semaines après celui-ci[3,5,6,8].

Thrombophilies et grossesse

Les thrombophilies sont des anomalies congénitales (déficience en antithrombine, en protéine C ou en protéine S, facteur V de Leiden et mutation de la prothrombine G20210A) ou acquises (syndrome des anticorps antiphospholipides) qui prédisposent un individu à une MVTE.

Effets des thrombophilies sur la grossesse

L'association entre les thrombophilies et certaines complications obstétricales comme les avortements à répétition et diverses présentations cliniques de dysfonction placentaire (prééclampsie, restriction de croissance intra-utérine, mort *in utero* et décollement placentaire) est très débattue dans la littérature médicale[10-15]. Les conclusions des différentes études varient en fonction du type de thrombophilie, de la population et de la complication étudiés. Il est possible qu'il existe une association sans qu'il y ait une relation de cause à effet. L'association entre le syndrome des anticorps antiphospholipides, les avortements à répétition et la mort *in utero* tardive semble être plus marquée chez les femmes caucasiennes[16,17].

Les opinions divergent quant à la nécessité de rechercher une thrombophilie chez les femmes qui ont souffert de complications obstétricales. Pour l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), seules les femmes qui ont eu une (ou plusieurs) perte fœtale tardive ou des avortements à répétition devraient être testées pour la présence d'anticorps antiphospholipides[16]. Pour l'American College of Chest Physicians (ACCP), seules les femmes qui ont eu des avortements à répétition ou une prééclampsie sévère ou précoce devraient être testées pour la présence de ces anticorps[4]. Enfin, la Société italienne d'hémostase et de thrombose (SISET) propose de rechercher la présence de thrombophilies héréditaires ou acquises dans tous les cas de dysfonction placentaire[18,29].

Effets de la grossesse sur les thrombophilies

La grossesse peut révéler la présence d'une thrombophilie par l'occurrence d'une thrombo-embolie. En effet, 20 % à 50 % des femmes qui présentent une MVTE durant la grossesse ont également une thrombophilie[19,20].

En dehors de la grossesse, la recherche de thrombophilie n'est généralement pas recommandée chez les individus qui présentent une MVTE. Elle est discutable chez les femmes qui présentent une MVTE pendant la grossesse, car sa présence ne modifie pas le traitement ou sa durée. Le Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) recommande de rechercher une thrombophilie chez les femmes qui ont des antécédents de MVTE associée à un facteur de risque mineur, car sa présence peut influencer le traitement ou la dose utilisée pendant la grossesse[21]. La présence de certaines thrombophilies sans MVTE antérieure peut aussi modifier la prescription d'anticoagulants en post-partum (voir section « Anticoagulation en post-partum »).

Traitement et prise en charge

Outils d'évaluation d'une MVTE aiguë

La suspicion clinique de MVTE requiert une investigation objective. Celle-ci est d'autant nécessaire que plusieurs symptômes (œdème, douleur, dyspnée et tachycardie) peuvent être attribués à la grossesse. Dans les cas de thrombose veineuse des membres inférieurs, on peut soupçonner la présence d'une MVTE lorsque la patiente enceinte est au premier trimestre, que la thrombose atteint le membre inférieur gauche et que la circonférence de la cuisse est supérieure de deux centimètres à celle de l'autre cuisse[22]. L'investigation diffère peu de celle proposée en dehors de la grossesse, sauf en ce qui concerne l'utilisation des D-dimères. Comme ceux-ci augmentent au cours de la grossesse et de l'accouchement, ils ne permettent pas d'identifier la présence d'une thrombo-embolie après 14 semaines de grossesse et aucune donnée ne permet d'exclure une MVTE sur la base de D-dimères négatifs en grossesse[23]. La spécificité des D-dimères pourrait être augmentée en utilisant des seuils plus élevés de normalité[23].

La scintigraphie de ventilation/perfusion et la tomodensitométrie hélicoïdale peuvent toutes deux être utilisées chez les femmes enceintes et la performance diagnostique des deux tests est similaire[24]. Certains auteurs ont observé des problèmes techniques avec la tomodensitométrie en raison d'une sous-opacification des artères pulmonaires[25]. La scintigraphie pulmonaire provoque plus d'irradiation pour le fœtus que la tomodensitométrie (0,1 à 0,8 mGy contre 0,01 à 0,66 mGy) sans que la dose soit problématique[25]. La tomodensitométrie expose quant à elle la mère à davantage de radiations (7,3 mSv contre 0,9 mSv)[26], surtout au niveau des seins, et pourrait théoriquement augmenter le risque de néoplasie[26].

Qui doit-on anticoaguler ?

MVTE AIGUË

Toute femme développant une thrombo-embolie pendant la grossesse doit être anticoagulée avec des doses thérapeutiques d'héparine de faible poids moléculaire (HFPM) plutôt qu'avec l'héparine non fractionnée (HNF)[4]. Les différents protocoles de traitement de la MVTE sont décrits dans le tableau I. La durée du traitement doit être d'au moins trois mois[4]. Il n'existe pas de données sur la stratégie thérapeutique à adopter si la grossesse n'est pas terminée après trois mois de traitement. La dose thérapeutique peut être maintenue ou diminuée à 75 % de la dose initiale ou à une dose intermédiaire ; la diminution de la dose pourrait diminuer les risques d'ostéoporose ou de saignements. Toute femme présentant une thrombo-embolie pendant la grossesse doit être anticoagulée après l'accouchement pour une durée de six semaines[4].

Tableau I
Traitement anticoagulant d'un épisode aigu de MVTE[4]

Traitement recommandé
• Dose thérapeutique d'HFPM par voie sous-cutanée ; ou • Dose thérapeutique d'HNF par voie sous-cutanée ; ou • Dose thérapeutique d'HNF par voie intraveineuse : bolus de 80 unités/kg (maximum de 5 000 unités) suivi d'une perfusion de 18 unités/kg/heure en visant un aPTT thérapeutique (1,5 à 2,5 fois le témoin), elle-même suivie d'une dose ajustée d'HFPM ou d'HNF ; • La dose peut être diminuée à 75 % de la dose initiale ou à une dose intermédiaire après 3 mois de traitement ; et • Anticoagulation en post-partum pendant au moins 6 semaines avec une durée minimale totale d'anticoagulation d'au moins 3 mois.

HFPM : héparine de faible poids moléculaire ; HNF : héparine non fractionnée ; aPTT : temps partiel de thromboplastine activée

FEMMES ANTICOAGULÉES EN DEHORS DE LA GROSSESSE

Les femmes anticoagulées en dehors de la grossesse doivent être informées du risque de tératogénicité de la warfarine (voir tableau VII). Si une grossesse est planifiée, des tests de grossesse doivent être faits régulièrement pour cesser dès que possible la warfarine et la remplacer par l'héparine par voie sous-cutanée. Une dose thérapeutique ou correspondant à 75 % de celle-ci doit être utilisée tout au long de la grossesse[4].

PRÉVENTION DES MVTE EN ANTE-PARTUM

La décision d'anticoaguler une femme enceinte doit être basée sur son risque **individuel** de thrombo-embolie et tenir compte des facteurs de risque de MVTE et du risque de saignement. Parmi les facteurs de risque les plus importants à considérer, on compte les antécédents personnels de thrombo-embolie, le nombre de thrombo-embolies antérieures, la présence d'une maladie thrombogène sous-jacente (certaines thrombophilies, syndrome néphrotique, infection, etc.)

et les antécédents familiaux de MVTE. D'autres facteurs augmentent le risque de MVTE, mais à un degré moindre. On peut notamment citer le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (lors des techniques de reproduction assistée), l'obésité, l'âge, la parité, les grossesses multiples, l'immobilisation, une chirurgie pendant la grossesse et le tabac[4,6,22].

En raison du manque d'études probantes, les recommandations diffèrent d'un organisme à l'autre. Tous s'accordent cependant sur la nécessité d'anticoaguler les femmes qui ont des antécédents de MVTE idiopathique ou liée à la prise de contraceptifs hormonaux combinés ou à une grossesse, ou celles qui ont eu plusieurs épisodes antérieurs de MVTE[4,22,27]. Les recommandations de l'ACCP et du RCOG sont présentées dans les tableaux II et III[4,22]. Une étude observationnelle récente suggère que les HFPM sont efficaces pour diminuer le risque de MVTE chez les femmes porteuses du facteur V de Leiden et/ou de la mutation G20210A du gène de la prothrombine[28].

Si l'anticoagulation est indiquée, elle doit être commencée le plus tôt possible au cours de la grossesse[4].

Toute femme à risque de MVTE doit en connaître les signes et symptômes. Elle doit aussi être avertie de cesser les injections en cas de saignement majeur.

Tableau II
Recommandations américaines et britanniques sur l'anticoagulation prophylactique pendant la grossesse[4,22]

	ACCP*	RCOG
Anticoagulation recommandée	• Épisode antérieur de thrombo-embolie liée à la prise de contraceptifs oraux ou à la grossesse	Épisode antérieur de thrombo-embolie liée à la prise de contraceptifs oraux ou à la grossesse
	• Épisode antérieur unique de thrombo-embolie idiopathique sans anticoagulation à long terme	Épisode antérieur unique de thrombo-embolie idiopathique sans anticoagulation à long terme
	• Plusieurs épisodes antérieurs de thrombo-embolie (≥ 2) idiopathique	Plusieurs épisodes antérieurs de thrombo-embolie (≥ 2)
	• Épisode antérieur de thrombo-embolie et présence d'un facteur de risque persistant	Épisode antérieur de thrombo-embolie et présence d'autres facteurs de risque
	• Homozygotie pour le facteur V de Leiden ou la mutation G20210A de la prothrombine sans antécédent de thrombo-embolie personnel, mais avec antécédent familial de MVTE	Épisode antérieur de thrombo-embolie et thrombophilie**
		Épisode antérieur de thrombo-embolie et antécédent familial de thrombophilie ou de MVTE
Anticoagulation à considérer		Épisode antérieur de thrombo-embolie sans antécédent familial de MVTE et sans thrombophilie

ANTICOAGULATION À CONSIDÉRER (suite)		Déficience en antithrombine ou plusieurs thrombophilies ou homozygotie pour le facteur V de Leiden sans antécédent personnel de thrombo-embolie
		Comorbidités : maladie cardiaque ou pulmonaire, néoplasie, maladie inflammatoire active, anémie falciforme, utilisation de drogues intraveineuses ou chirurgie
		Présence de ≥ 3 facteurs (≥ 2 si la patiente est hospitalisée) parmi : âge ≥ 35 ans, indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m^2, parité ≥ 3, tabagisme actif, veines variqueuses proximales symptomatiques, infection systémique, immobilité, paraplégie, voyage d'une durée > 4 heures, prééclampsie, déshydratation, syndrome d'hyperstimulation ovarienne et grossesse multiple

* Dose prophylactique ou intermédiaire
** Dose thérapeutique en présence d'une déficience en antithrombine ou d'anticorps antiphospholipides

Tableau III
Protocole d'anticoagulation en présence d'anticorps antiphospholipides[4,29]

Condition	Traitement
Anticorps antiphospholipides sans antécédent de MVTE ni de complications obstétricales	Surveillance ou aspirine à faible dose ou dose prophylactique d'HFPM ou d'HNF[29]
Syndrome des antiphospholipides avec antécédent de MVTE	Dose thérapeutique d'HFPM ou d'HNF et aspirine à faible dose et reprise de l'anticoagulation à long terme en post-partum[29]
Syndrome des antiphospholipides et avortements spontanés à répétition	Dose prophylactique d'HFPM ou d'HNF et aspirine à faible dose[4]

MVTE : maladie veineuse thromboembolique ; HFPM : héparine de faible poids moléculaire ; HNF : héparine non fractionnée

Prévention des complications obstétricales

L'efficacité de l'anticoagulant pour prévenir les complications obstétricales est débattue dans la littérature médicale. Elle a fait l'objet de plusieurs études dont les résultats sont contradictoires.

Contrairement à des études antérieures[32], deux études récentes ont observé que ce traitement était peu efficace pour la prévention des avortements spontanés à répétition chez les femmes sans thrombophilie[30,31]. L'HFPM à des doses prophylactiques semble efficace pour augmenter le taux de naissances vivantes (74 % contre 56 %)[33] chez les femmes qui présentent des anticorps antiphospholipides et qui ont des avortements spontanés à répétition. Pour les femmes qui présentent une autre thrombophilie, les données actuelles sont contradictoires et le débat est ouvert[34-37]. L'ACCP recommande un traitement anticoagulant à des doses prophylactiques chez les femmes qui présentent des anticorps antiphospholipides et qui ont des avortements spontanés à répétition[4].

L'utilité de l'anticoagulation dans la prévention des complications tardives de la grossesse chez les femmes porteuses d'une thrombophilie est elle aussi controversée. Si elle semble efficace pour diminuer les pertes fœtales chez les femmes porteuses du facteur V de Leiden, de la mutation G20210A de la prothrombine ou d'une déficience en protéine S[28,38], elle ne semble pas diminuer les taux de prééclampsie ou de restriction de croissance intra-utérine chez les femmes qui présentent des anticorps antiphospholipides ou qui sont porteuses du facteur V de Leiden ou de la mutation G20210A de la prothrombine[28,33]. Ainsi, l'ACCP ne recommande pas l'utilisation d'une anticoagulation pour prévenir les complications tardives de la grossesse, alors que la SISET propose une anticoagulation à toute femme porteuse d'une thrombophilie qui a déjà présenté une complication grave[4,18].

Des études récentes, mais de petite taille, suggèrent que l'anticoagulation à des doses prophylactiques est efficace pour diminuer le taux de complications liées à une dysfonction placentaire, particulièrement la prééclampsie chez les femmes sans thrombophilie qui ont déjà présenté ces complications[12,36,39].

Anticoagulation en post-partum

Le risque de MVTE augmente après l'accouchement. Les facteurs de risque les plus importants sont sans aucun doute l'immobilité et la césarienne d'urgence[6,22]. D'autres facteurs peuvent également accroître le risque de MVTE, tels que l'obésité, la prééclampsie, l'accouchement vaginal instrumenté, l'hémorragie du post-partum et une chirurgie[6,22].

Il est généralement admis que les femmes qui ont déjà présenté une MVTE doivent recevoir une prophylaxie pour une durée de six semaines en post-partum même si elles n'ont pas été anticoagulées pendant la grossesse[4,22]. Pour les autres femmes, le risque de MVTE doit être évalué de manière individuelle. En l'absence d'études probantes, les indications d'anticoagulation en post-partum peuvent être restreintes, comme recommandé par l'ACCP[4], ou libérales, comme recommandé par le RCOG[22]. Ces recommandations sont présentées dans le tableau IV. Il faut noter que le taux de décès maternels par embolie pulmonaire a diminué au Royaume-Uni depuis l'implantation du protocole du RCOG[3]. Il n'existe aucune étude sur la durée optimale de l'anticoagulation en post-partum.

Le traitement anticoagulant ne devrait être commencé que lorsque le risque de saignement utérin ou péridural est minimal, soit 6 à 24 heures après l'accouchement selon le type d'analgésie neuraxiale, les difficultés encourues lors de cette procédure, le mode d'accouchement et le risque de thrombose[40].

Si le traitement se prolonge pendant six semaines, on peut choisir d'administrer des doses prophylactiques ou intermédiaires d'HFPM ou de la warfarine pour obtenir un ratio international normalisé (RIN) entre 2 et 3[4]. Les héparines et la warfarine sont compatibles avec l'allaitement (voir tableaux VII et VIII)[4,41].

Tableau IV
Recommandations américaines et britanniques sur l'anticoagulation en post-partum[4,22]

ACCP	
Anticoagulation pendant 6 semaines	1. ≥ 1 épisode antérieur de thrombo-embolie 2. Anticoagulation en ante-partum pour la prévention de la MVTE 3. Facteur V de Leiden ou mutation G20210A du facteur II homozygote 4. Thrombophilie et antécédent familial de thrombo-embolie 5. Césarienne et facteurs de risque importants persistants de thrombo-embolie
Anticoagulation **ou** prophylaxie mécanique (par ex., bas antiemboliques) pendant l'hospitalisation	Césarienne **et** 1 facteur de risque majeur **ou** 2 facteurs de risque mineurs
Anticoagulation **et** prophylaxie mécanique (par ex., bas antiemboliques) pendant l'hospitalisation	Césarienne et risque élevé de thrombo-embolie ou multiples facteurs de risque de thrombo-embolie
Facteurs de risque majeurs : 1) Immobilité ≥ 7 jours en ante-partum 2) Hémorragie avec chirurgie 3) Prééclampsie et RCIU 4) Déficience en antithrombine 5) Facteur V de Leiden 6) Mutation G20210A du facteur II 7) Comorbidités : lupus érythémateux disséminé, maladie cardiaque, anémie falciforme 8) Transfusion 9) Infection post-partum **Facteurs de risque mineurs :** 1) IMC > 30 kg/m^2 2) Grossesse multiple 3) Hémorragie 4) Tabagisme 5) RCIU 6) Déficience en protéine C ou S 7) Prééclampsie	
RCOG	
Anticoagulation pendant 6 semaines	1. Un épisode antérieur de MVTE 2. Anticoagulation en ante-partum pour la prévention de la MVTE 3. Toute thrombophilie
Anticoagulation pendant 7 jours*	Présence d'un facteur de risque majeur ou présence de ≥ 2 facteurs de risque mineurs
Facteurs de risque majeurs : 1. Césarienne en travail 2. Thrombophilie asymptomatique 3. IMC en début de grossesse > 40 kg/m^2 4. Hospitalisation prolongée 5. Comorbidités : maladie cardiaque ou pulmonaire, lupus érythémateux disséminé, néoplasie, maladie inflammatoire, syndrome néphrotique, anémie falciforme, utilisation de drogues intraveineuses	

Facteurs de risque mineurs :

1. Maternel : âge > 35 ans, IMC en début de grossesse > 30 kg/m², parité ≥ 3, tabagisme, veines variqueuses proximales importantes et symptomatiques, paraplégie
2. Accouchement : césarienne élective, chirurgie en post-partum immédiat, accouchement vaginal instrumenté, durée du travail ≥ 24 heures, pertes sanguines > 1 litre, transfusion
3. Autres : prééclampsie, infection systémique, immobilité ≥ 3 jours, voyage > 4 heures

* La durée peut être augmentée si la condition de base persiste ou si 3 facteurs coexistent
RCIU : restriction de croissance intra-utérine ; IMC : indice de masse corporelle

Quel anticoagulant choisir ?

Il n'existe aucune étude comparant l'efficacité de l'HNF et des HFPM pour le traitement ou la prophylaxie d'une MVTE pendant la grossesse. L'HNF et les HFPM sont sécuritaires pour le fœtus et ne traversent pas le placenta. Il est cependant préférable de privilégier les HFPM pendant la grossesse en raison de leurs paramètres pharmacocinétiques et de leur innocuité pour la mère[4]. En effet, la pharmacocinétique de l'HNF varie en fonction du taux de liaison aux protéines plasmatiques et endothéliales et son effet sur l'aPTT peut être diminué durant la grossesse à cause des niveaux plus élevés de facteur VIII, de fibrinogène et de protéines pouvant se lier à l'héparine[42]. Ce phénomène peut s'atténuer aux alentours de l'accouchement[43]. Les diverses doses d'HFPM et d'HNF sont présentées dans le tableau V.

Traitements adjuvants

Les autres anticoagulants sont présentés aux tableaux VII et VIII. Leur utilisation est réservée à des cas très particuliers d'allergie à l'HNF ou aux HFPM. En cas de thrombocytopénie induite par l'héparine, les HFPM ne doivent pas être utilisées en raison d'une réaction croisée entre l'HNF et les HFPM[44]. Le danaparoïde est préférable au fondaparinux, car son utilisation durant la grossesse est mieux documentée (voir tableau VI). Il existe peu de données sur les inhibiteurs directs de la thrombine et de l'anti-Xa et leur utilisation n'est pas recommandée pendant la grossesse et l'allaitement (voir tableaux VII et VIII).

Bien qu'aucune étude n'ait été réalisée à ce sujet, l'aspirine à faible dose est généralement incluse dans le régime thérapeutique des femmes atteintes d'un syndrome des antiphospholipides[4]. Les données sur l'aspirine à faible dose sont résumées au chapitre 40 « Douleur ».

La thrombolyse ne doit être employée que dans les cas d'embolie pulmonaire menaçant le pronostic vital[4].

Il est recommandé aux femmes ayant déjà souffert d'une MVTE de porter des bas de support pendant la grossesse et 6 à 12 semaines après l'accouchement. Les bas à compression intermittente, quant à eux, sont une alternative valable à l'anticoagulation, surtout en cas de saignement actif[4].

Tableau V
Définition des traitements[4,45]

Héparines		
	Héparine non fractionnée	***Héparines de faible poids moléculaire***
DOSE PROPHYLACTIQUE - Les doses peuvent être ajustées pour les femmes qui ont un poids très faible ou très élevé.	5 000 unités par voie sous-cutanée toutes les 12 heures.	• Daltéparine 5 000 UI par voie sous-cutanée 1 fois par jour. • Énoxaparine 40 mg par voie sous-cutanée 1 fois par jour. • Nadroparine 2 850 UI par voie sous-cutanée 1 fois par jour. • Tinzaparine 4 500 UI par voie sous-cutanée 1 fois par jour.
DOSE INTERMÉDIAIRE	Administration sous-cutanée toutes les 12 heures en visant une activité anti-Xa de 0,1-0,3 unité/mL 6 heures post-injection.	• Daltéparine 5 000 UI par voie sous-cutanée toutes les 12 heures ou 100 unités/kg 1 fois par jour. • Énoxaparine 40 mg par voie sous-cutanée toutes les 12 heures. • Nadroparine 2 850 UI par voie sous-cutanée 2 fois par jour. • Tinzaparine 7 500 UI par voie sous-cutanée 1 fois par jour.
DOSE THÉRAPEUTIQUE - Il peut être nécessaire d'administrer les HFPM 2 fois par jour (clairance augmentée durant la grossesse).	Administration sous-cutanée toutes les 12 heures en visant un aPTT thérapeutique 6 heures post-dose.	• Si le niveau d'anti-Xa est utilisé, viser un niveau d'activité anti-Xa de 0,5 à 1,2 unités/mL 4 heures post-dose. • Daltéparine 200 unités/kg par voie sous-cutanée 1 fois par jour ou 100 unités/kg par voie sous-cutanée toutes les 12 heures. • Énoxaparine 1 mg/kg par voie sous-cutanée toutes les 12 heures. • Nadroparine 171 unités/kg 1 fois par jour ou 86 UI/kg toutes les 12 heures. • Tinzaparine 175 unités/kg par voie sous-cutanée 1 fois par jour.
Autres traitements		
DANAPAROÏDE	Prophylaxie : 750 unités par voie sous-cutanée 2 fois par jour. Traitement : 2 000 unités par voie sous-cutanée toutes les 12 heures.	
FONDAPARINUX	Prophylaxie : 1,5 à 2,5 mg par voie sous-cutanée 1 fois par jour. Traitement : 7,5 mg par voie sous-cutanée 1 fois par jour pour les patientes qui pèsent entre 50 et 100 kg.	
LÉPIRUDINE	• 0,4 mg/kg (maximum 44 mg) par voie intraveineuse en dose de charge suivie de 0,15 mg/kg par heure (maximum de 16,5 mg par heure) par voie intraveineuse pendant 2 à 10 jours. • Ajuster la dose selon l'aPTT.	
Anticoagulation en post-partum		
WARFARINE	Dose ajustée en visant un ratio international normalisé (RIN) de 2 à 3 pendant 6 semaines.	Chevauchement avec HNF ou HFPM en début de traitement jusqu'à obtention d'un RIN ≥ 2, 2 fois et à au moins 24 heures d'intervalle.
HFPM	Dose adaptée en fonction du risque de thrombose pendant au moins 6 semaines.	

Traitements adjuvants	
AAS à faible dose	80 mg (formulation régulière) ou 81 mg (formulation à enrobage entérique) par voie orale 1 fois par jour au coucher. Recommandée si : • syndrome des antiphospholipides • valve cardiaque mécanique (en association avec un anticoagulant) • prévention de la prééclampsie

UI : unités internationales anti-Xa ; HNF : héparine non fractionnée ; HFPM : héparine de faible poids moléculaire ; MVTE : maladie veineuse thromboembolique ; aPTT : temps partiel de thromboplastine activée

Effets secondaires des HFPM

Les tableaux VI et VII résument les données d'innocuité des différents agents durant la grossesse et l'allaitement.

Tous les anticoagulants exposent la mère aux risques suivants : thrombocytopénie immunologique, ostéoporose, saignement majeur, douleur, hématome et réaction allergique aux sites d'injection.

En dehors de la grossesse, le risque de thrombocytopénie immunologique est plus faible avec les HFPM (0,6 %) qu'avec l'HNF (0,1-1 %)[44]. Chez les femmes enceintes, le risque de thrombocytopénie immunologique est très faible (moins de 0,1 %)[44,46]. Le risque de fracture vertébrale symptomatique par ostéoporose est de 2 % avec l'HNF et de 0,04 % avec les HFPM[46,47]. Ce risque augmente lorsque la dose d'HNF est élevée (> 10 000 UI/jour) ou que le traitement est prolongé (> 25 semaines)[41,48]. Un supplément de calcium (500 mg) et de vitamine D (400 unités) peut être recommandé[48].

Le taux de saignements sous héparine dépend essentiellement de la dose utilisée. Le taux de saignements majeurs en ante-partum est évalué à 1 % avec l'HNF[49]. Les taux de saignements sous HFPM sont estimés à 0,43 % en ante-partum, 0,94 % en post-partum et 0,61 % pour les hématomes de plaie[46].

Une étude récente a observé une augmentation du taux de déhiscence des plaies de césarienne chez les femmes qui recevaient une anticoagulation en post-partum[50]. Cette étude présente néanmoins des incertitudes méthodologiques, notamment en ce qui concerne les techniques de césarienne.

Suivi de l'anticoagulation

Ajustement des doses et mesure des niveaux d'anti-Xa

Quelle que soit l'intensité de l'anticoagulation, la dose d'héparine doit tenir compte du poids de la patiente. À moins que la patiente ne souffre d'obésité morbide, le poids actuel devrait être utilisé comme poids de référence. Certains auteurs préconisent d'ajuster les doses thérapeutiques au gain de poids au cours de la grossesse, alors que d'autres suggèrent de mesurer les niveaux d'anti-Xa. Il n'existe aucune étude démontrant l'avantage de l'une ou l'autre de ces stratégies. La surveillance des

niveaux d'anti-Xa en présence de doses thérapeutiques d'HFPM pourrait être utile dans de rares occasions, notamment en présence d'une obésité morbide, d'un aPTT allongé de base (par ex., dans le syndrome des antiphospholipides), d'une résistance à l'héparine, d'une insuffisance rénale ou d'une valve cardiaque mécanique[4,51]. Le suivi des niveaux d'anti-Xa n'est pas nécessaire lorsque des doses prophylactiques ou intermédiaires d'HFPM sont utilisées[29].

Fréquence des injections

En raison des modifications pharmacocinétiques induites par la grossesse, certains auteurs préconisent deux injections d'HFPM par jour pendant la grossesse au lieu d'une seule[4]. Il n'existe cependant aucune étude comparant ces deux modalités de suivi tant au plan de l'efficacité qu'à celui des effets indésirables. Il est raisonnable de penser que deux injections par jour sont préférables à une seule lorsque la dose dépasse la dose journalière unique recommandée par le fabricant ou en présence d'une valve mécanique cardiaque[4].

Décompte plaquettaire

Le décompte plaquettaire vise essentiellement à détecter une thrombocytopénie immunologique à l'héparine, une complication qui touche moins de 0,1 % des femmes enceintes[44]. L'ACCP recommande d'effectuer un décompte plaquettaire si le risque de thrombocytopénie immunologique est évalué à 1 % ou plus[44]. Par conséquent, le décompte plaquettaire est très rarement indiqué pendant la grossesse, à moins d'antécédents de thrombopénie immunologique, gestationnelle ou auto-immune. Si le clinicien souhaite effectuer un décompte plaquettaire, celui-ci doit être fait tous les deux jours, du début du traitement jusqu'au 14e jour (ou avant si le traitement est plus court).

Suivi fœtal

Le suivi fœtal des femmes enceintes anticoagulées ne diffère pas de celui des femmes enceintes non anticoagulées, sauf pour les cas de prévention des dysfonctions placentaires. Le tableau VI présente le suivi recommandé.

Tableau VI
Suivi fœtal recommandé

Condition	Croissance fœtale	Étude de la circulation utéroplacentaire	Tocographie (monitorage fœtal ou *non stress test*)
MVTE aiguë	Au besoin selon la clinique	Au besoin	Au besoin selon la condition fœtale
Prévention de MVTE	Au besoin selon la clinique	Au besoin	Au besoin selon la condition fœtale
Prévention d'une complication obstétricale	Au besoin selon la clinique	• Recommandée à 24 semaines • Au besoin par la suite	Au besoin selon la condition fœtale

Accouchement et anticoagulation

Les femmes devraient être averties de cesser les injections en début de travail. Si la condition clinique de la patiente le permet, l'anticoagulation devrait être arrêtée juste avant l'accouchement afin de diminuer les risques de saignements et de permettre une analgésie neuraxiale régionale. Les doses prophylactiques d'HFPM et d'HNF devraient être arrêtées 12 heures avant le déclenchement du travail, l'analgésie péridurale ou l'accouchement et les doses thérapeutiques, 24 heures avant[40]. En cas de risque élevé d'événement thromboembolique, l'HNF ou les HFPM par voie sous-cutanée peuvent être cessées et remplacées par une perfusion intraveineuse d'HNF, qui peut être arrêtée au besoin.

Suivi néonatal

Les enfants nés de femmes anticoagulées ne nécessitent pas une surveillance particulière à la naissance. S'il n'est pas indiqué d'établir le profil thrombotique des enfants dont les mères sont porteuses d'une thrombophilie, un dépistage peut se révéler nécessaire plus tard selon l'évaluation clinique de ces enfants.

Thromboprophylaxie et valves cardiaques mécaniques

La présence d'une valve cardiaque mécanique pose un problème particulier, car, d'une part, la warfarine engendre des complications fœtales et, d'autre part, le risque de thrombose est plus élevé sous héparine que sous warfarine. Il existe plusieurs options de traitement pour ces femmes[4] :

1. Prendre de la warfarine durant toute la grossesse. Cette stratégie expose le fœtus aux effets tératogènes de la warfarine (6 à 10 % d'embryopathies), mais elle est associée à des taux moins élevés de thrombose des valves (4 %) et de mortalité maternelle (2 % contre 4 %).
2. Prendre de l'HNF ou une HFPM à des doses ajustées (tel que défini au tableau V) du début de la grossesse jusqu'à la fin de la 12e semaine de grossesse ; puis, prendre de la warfarine à des doses thérapeutiques jusqu'à quelques jours avant l'accouchement ; reprendre de l'HNF ou une HFPM pour l'accouchement. Le risque de thrombose est évalué à 7 %[4].
3. Prendre une HFPM à des doses ajustées durant toute la grossesse (2 fois par jour ; viser les niveaux d'anti-Xa 4 heures post-injection thérapeutique définis par le fabricant). Le risque de thrombose varie de 2 à 16,7 %[52,53].
4. Prendre de l'HNF pendant toute la grossesse (viser un aPTT à mi-intervalle d'au moins deux fois le contrôle ou des niveaux d'anti-Xa de 0,35 à 0,7 unité/mL). Le risque de thrombose est évalué à 25 %[54].

L'ajout d'aspirine à faible dose est recommandé chez les femmes porteuses de valves à haut risque de thrombose (valve mitrale et/ou de première génération)[4].

L'alcool benzylique

Les fioles multidoses d'HNF et d'HFPM contiennent toutes de l'alcool benzylique comme agent de conservation à des concentrations variant de 10 à 15 mg/mL et peuvent être utilisées chez la femme enceinte. Dans les années 1980, 16 cas de décès attribuables à l'exposition à cet agent chez des prématurés de moins de 2 500 g ont été rapportés. Les prématurés avaient été exposés par l'utilisation d'eau bactériostatique contenant 9 mg/mL d'alcool benzylique comme agent de rinçage des cathéters intravasculaires. La dose à laquelle ces enfants avaient été exposés dépassait souvent 100 mg/kg/jour[55]. À titre comparatif, une femme de 70 kg traitée avec 200 UI/kg de daltéparine par jour prélevée à partir de la fiole multidose de 25 000 UI/mL contenant 14 mg/mL d'alcool benzylique serait exposée à une quantité de 7,84 mg/jour. Cette quantité est donc négligeable lorsqu'on la compare à celle qui a provoqué les décès des prématurés. De plus, l'alcool benzylique est métabolisé par la mère et ne peut pas s'accumuler chez le fœtus.

Tableau VII
Données sur l'innocuité des anticoagulants au cours de la grossesse

Anticoagulant	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
ARGATROBAN	• PM : 526 daltons[56]. • Aucun effet tératogène n'a été observé chez 2 espèces animales à des doses équivalentes à 0,2 à 0,3 fois la dose utilisée chez l'humain[41]. • 3 notifications de cas d'exposition aux deuxième et troisième trimestres et durant l'accouchement : une naissance prématurée à 29 semaines (aucun détail supplémentaire sur l'enfant), un enfant de 3 kg né avec une communication interventriculaire (résolue à 6 mois de vie) et un foramen ovale (présent à 6 mois de vie) et un enfant de 3,8 kg sans complication hémorragique[41].	Les inhibiteurs directs de la thrombine ne devraient pas être utilisés durant la grossesse.
DABIGATRAN	• PM : 628 daltons[56]. • Aucune donnée sur son utilisation durant la grossesse n'a été retracée.	
DANAPAROÏDE	• PM : 6 500 daltons[45]. • 51 grossesses chez 49 femmes traitées avec 1 000 à 7 500 unités de danaparoïde par jour pendant 10 semaines (médiane) : 22 au premier trimestre, 13 au deuxième trimestre, 13 au troisième trimestre et trimestre inconnu pour 3 femmes. Les 37 femmes qui ont continué le danaparoïde jusqu'au terme ont donné naissance à des enfants en santé. Chez les 14 autres, le danaparoïde a été cessé prématurément ; on a observé 3 mortinaissances (non attribuées au danaparoïde) et les issues des 11 autres grossesses ne sont pas rapportées. Aucune activité anti-Xa au niveau du cordon ombilical (n=2)[57,58].	En présence de TIH, le danaparoïde est l'agent de première intention chez la femme enceinte[44,57].

Danaparoïde (suite)	• Une revue des cas publiés rapporte 91 grossesses chez 83 femmes enceintes traitées avec le danaparoïde. Le danaparoïde a été commencé au premier (60,2 %), deuxième (19,3 %) ou troisième trimestre (20,5 %) et la durée de traitement était de 105 jours (médiane ; 1-252 jours). En tout, 49 effets indésirables maternels (2 décès, 4 saignements non fatals, 6 nouvelles thromboembolies, 1 nécrose cutanée en post-partum, 25 réactions cutanées (dont 10 qui ont débuté avec une héparine et persisté avec le danaparoïde), 1 amputation sous le genou, 6 nouvelles prééclampsies, et 4 autres (non décrits), dont 13 attribuables au danaparoïde, ont été signalés. 5 avortements spontanés et 16 naissances prématurées ont été rapportés, mais aucune donnée sur les malformations congénitales n'est disponible[59]. • 2 rapports de cas de 2 femmes ayant conçu sous warfarine et traitées avec le danaparoïde pendant toute la grossesse ; aucune malformation observée chez les 2 enfants nés à 33 et 37 semaines[60].	
Fondaparinux	• Pentasaccharide[51]. • PM : 1 728 daltons[51]. • Un dixième de la concentration plasmatique maternelle mesurée dans le cordon ombilical (n=5, dose de 2,5 mg par jour)[61]. • Knol et al. rapportent 12 grossesses et 13 enfants dont les mères ont été traitées avec le fondaparinux par voie sous-cutanée à partir du premier (n=2), du deuxième (n=8) ou du troisième trimestre (n=2). Âge gestationnel médian à l'accouchement : 39 semaines (33 à 42 semaines). Aucune malformation congénitale ou saignement observé chez les enfants exposés *in utero*[62]. • 1 notification de cas d'une femme traitée avec des doses thérapeutiques entre la 34e et la 37e semaine de grossesse ; aucune malformation observée chez le bébé né par césarienne à 37 semaines[63]. • 1 notification de cas d'une femme traitée avec des doses thérapeutiques (7,5 mg par jour) entre la 26e et la 38e semaine de grossesse ; aucune malformation observée chez le bébé né à 38 semaines[64]. • Une étude rétrospective a évalué toutes les patientes qui ont reçu du fondaparinux pour des avortements spontanés à répétition. Les femmes prenaient aussi de l'aspirine 81 mg à partir de la conception jusqu'à l'accouchement. Le choix de prescrire le fondaparinux dépendait du médecin. De plus, chaque femme pouvait recevoir un traitement d'immunothérapie dépendant des tests de préconception, soit avec des immunoglobulines, de l'adalimumab ou des corticostéroïdes (prednisone ou dexaméthasone). Le fondaparinux était administré à partir du jour 6 du cycle jusqu'à 12 semaines de grossesse au moins. On a rapporté 29 grossesses, un taux de naissances de 59 % (17/29), un taux d'avortements spontanés de 38 % (11/29) et 1 grossesse ectopique. Aucun saignement sévère n'a été rapporté et aucune malformation n'a été observée chez les bébés exposés[65].	S'il existe peu de données sur l'utilisation du fondaparinux, les cas publiés ne semblent pas indiquer une association avec des issues défavorables. Il est préférable de réserver son utilisation aux patientes qui présentent une allergie à l'héparine et au danaparoïde.

FONDAPARINUX (suite)	• 1 notification de cas d'une femme souffrant d'un lupus sévère qui a commencé le fondaparinux et l'aspirine 81 mg avant la grossesse ; son bébé est né à 34 semaines avec une RCIU[66]. De plus, une faible activité anti-Xa et une quantité négligeable de fondaparinux ont été mesurées dans la circulation fœtale[66]. • 1 notification de cas d'une femme ayant reçu du danaparoïde, puis du fondaparinux pendant 150 jours (jusqu'à l'accouchement) ; aucun effet indésirable observé chez le bébé[67].	
HÉPARINE NON FRACTIONNÉE (HNF)	• PM moyen : 15 000 daltons[51]. • Ne traverse pas le placenta[41]. • Pas d'association avec une augmentation du risque de malformation majeure[41]. • Expérience clinique importante.	L'HNF est un anticoagulant de première intention durant la grossesse. Lorsque cela est possible, les HFPM sont préférées à l'HNF.
HÉPARINES DE FAIBLE POIDS MOLÉCULAIRE - Daltéparine - Énoxaparine - Nadroparine - Tinzaparine	• PM moyens : 4 000 à 6 000 daltons[51]. • Ne traversent pas le placenta[68]. • Pas d'association avec une augmentation du risque de malformation majeure[41]. • Expérience clinique importante.	Les HFPM sont des anticoagulants de première intention durant la grossesse. Meilleur profil de tolérance que l'HNF[4].
LÉPIRUDINE - Analogue de l'hirudine	• Polypeptide[51]. • PM : 7 000 daltons[69]. • 1 notification de cas d'une femme traitée avec la lépirudine par voie intraveineuse de 34 à 36 semaines de grossesse (cessée 6 heures avant le déclenchement du travail et reprise 5 heures après l'accouchement) ; aucune malformation ou complication observée chez le bébé[70]. • 1 notification de cas d'une femme présentant des thromboembolies récurrentes traitée par voie sous-cutanée du début de la grossesse jusqu'à 29 semaines, puis par voie intraveineuse pendant une semaine ; accouchement déclenché à 30 semaines pour des raisons maternelles (lupus et doses élevées de morphine) ; bébé de 1 050 g sans malformation[71]. • 1 notification de cas d'une femme utilisant la lépirudine par voie intraveineuse et sous-cutanée entre la 7e et la 15e semaine de grossesse, puis la warfarine jusqu'à 38 semaines de grossesse et la lépirudine juste avant la césarienne ; aucune complication ou malformation observée chez le bébé[72].	L'utilisation de la lépirudine et des dérivés de l'hirudine devrait être réservée aux femmes qui ont une réaction croisée aux anticorps induits par l'héparine ou dont la thrombocytopénie persiste avec le danaparoïde, ou encore aux femmes qui souffrent d'une allergie cutanée à l'héparine, au danaparoïde ou au fondaparinux.
WARFARINE ET AUTRES DÉRIVÉS COUMARINIQUES	• Risque augmenté d'embryopathie (syndrome fœtal de la warfarine), d'anomalie du SNC, d'avortement spontané, de mortinaissance, de prématurité, d'hémorragie néonatale et de saignements maternels[41,54]. • Prise de warfarine entre 6 et 9 semaines de grossesse : taux de syndrome fœtal de la warfarine variant entre 6 et 25 %[41,54,73]. - Dysplasie des épiphyses, hypoplasie des extrémités, scoliose et hypoplasie nasale augmentant le risque du syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né[41] ;	La warfarine et les dérivés coumariniques sont associés à un risque accru d'embryopathie. Il est recommandé d'arrêter de les prendre dès que la grossesse est confirmée et, idéalement, avant 6 semaines de grossesse[74].

Warfarine et autres dérivés coumariniques (suite)	- Faible poids à la naissance, défaut oculaire, retard du développement, perte auditive et malformation cardiaque menant potentiellement à des convulsions et à un décès[41]. - Plusieurs auteurs situent la fenêtre d'exposition critique entre la 6e et la 12e semaine d'aménorrhée[4,48]. • Tous les trimestres : risque d'anomalie hétérogène du développement du système nerveux central (SNC) < 5 % ; celles qui ont été observées sont probablement secondaires à une hémorragie fœtale[41,73]. Morbidité importante. • Utilisation lors de l'accouchement : risque significatif d'hémorragie chez la mère et le nouveau-né[41,73].	La prise en charge peut être différente dans certains cas, notamment pour les femmes avec valves cardiaques mécaniques (voir section « Thromboprophylaxie et valves cardiaques mécaniques »).

TIH : thrombocytopénie induite par l'héparine ; RCIU : restriction de croissance intra-utérine ; SNC : système nerveux central

Tableau VIII
Données sur l'innocuité des anticoagulants pendant l'allaitement

Anticoagulant	Données d'innocuité*	Recommandations, commentaires
Acénocoumarol	• LPP : 99 %[75]. • L'acénocoumarol n'a pas été détecté dans le lait maternel (n=20). Aucune altération des tests de coagulation chez les enfants allaités (n=7)[75].	L'acénocoumarol peut être administré pendant l'allaitement[75].
Argatroban	• BD orale : inconnue[56]. • LPP : 54 %[56]. • Aucune donnée sur son passage dans le lait maternel n'a été retracée. • Augmentation théorique du risque d'hémorragie gastro-intestinale chez l'enfant allaité[56].	L'argatroban ne devrait pas être utilisé pendant l'allaitement.
Dabigatran	• BD orale : 3-7 %[76]. • LPP : 35 %[76]. • Aucune donnée n'a été retracée.	Le dabigatran ne devrait pas être utilisé pendant l'allaitement.
Danaparoïde	• Aucune absorption orale[57]. • 3 cas publiés : activité anti-Xa négligeable ou nulle dans le lait maternel. Aucune complication chez le seul bébé allaité pendant le traitement[58].	En présence de TIH, le danaparoïde est l'agent de première intention chez la femme qui allaite.
Fondaparinux	• BD orale négligeable[56]. • Aucune donnée n'a été retracée.	Passage probablement minime (poids moléculaire) et effets sur le bébé improbables (absorption orale négligeable).
Héparine non fractionnée (HNF)	• Aucune absorption orale[56]. • Aucune donnée n'a été retracée.	Compatible avec l'allaitement étant donné son poids moléculaire élevé et son absorption orale nulle. La quantité d'**alcool benzylique** contenu dans les fioles multidoses est trop faible pour affecter l'enfant allaité.

HÉPARINES DE FAIBLE POIDS MOLÉCULAIRE - Daltéparine - Énoxaparine - Nadroparine - Tinzaparine	• Aucune absorption orale[56]. **Daltéparine** • La daltéparine n'a pas été détectée dans le lait maternel de 2 femmes qui recevaient entre 5 000 et 10 000 unités par jour[56]. • Chez 15 patientes recevant 2 500 unités par jour, la quantité estimée dans le lait maternel équivaudrait à une dose de 5,5 unités/kg/jour pour le bébé (toutefois la molécule n'est pas absorbée par voie orale)[56]. **Enoxaparine** • Aucun changement dans les niveaux d'anti-Xa n'a été observé chez les bébés allaités (n=12)[56]. **Nadroparine** • Aucune donnée n'a été retracée. **Tinzaparine** • Aucune donnée n'a été retracée.	Compatibles avec l'allaitement. La quantité d'alcool benzylique contenue dans les fioles multidoses est trop faible pour affecter l'enfant allaité.
LÉPIRUDINE	• Absorption orale négligeable[69]. • 1 rapport de cas : la lépirudine n'a pas été détectée dans le lait maternel 3 heures après une injection sous-cutanée de 50 mg administrée 2 fois par jour ; l'enfant a été allaité pendant 3 mois sans épisodes de saignement[69].	Peu de données. Son passage dans le lait maternel est probablement minime, car son poids moléculaire est élevé et son absorption orale, négligeable[77].
WARFARINE	• LPP : 99 %[56]. • Données chez 15 femmes : faible passage dans le lait maternel ; la warfarine n'a pas été détectée dans le plasma des enfants et aucune modification des paramètres de coagulation n'a été observée chez les enfants allaités (n=7)[56,77].	Compatible avec l'allaitement.

* Se référer au tableau VII pour les poids moléculaires
LPP : liaison aux protéines plasmatiques ; BD : biodisponibilité

Références

1. Santé Canada. *Rapport spécial sur la mortalité maternelle et la morbidité maternelle grave au Canada - Surveillance accrue : la voie de la prévention*. Ottawa : Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada ; 2004.
2. Knight M. « Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes ». *BJOG* 2008 ; 115 : 453-61.
3. Wilkinson H. « Saving mothers' lives. Reviewing maternal deaths to make motherhood safer 2006-2008 ». *BJOG* 2011 ; 118 : 1402-3 ; discussion 3-4.
4. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. « VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines ». *Chest* 2012 ; 141 : e691S-736S.
5. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. « Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study ». *Ann Intern Med* 2005 ; 143 : 697-706.
6. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. « Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium--a register-based case-control study ». *Am J Obstet Gynecol* 2008 ; 198 : 233 e1-7.

7. Lindqvist P, Dahlback B, Marsal K. « Thrombotic risk during pregnancy: a population study ». *Obstet Gynecol* 1999 ; 94 : 595-9.
8. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. « Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study ». *J Thromb Haemost* 2008 ; 6 : 632-7.
9. Chan WS, Spencer FA, Ginsbergm JS. « Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy ». *CMAJ* 2010 ; 182 : 657-60.
10. Facco F, You W, Grobman W. « Genetic thrombophilias and intrauterine growth restriction: a meta-analysis ». *Obstet Gynecol* 2009 ; 113 : 1206-16.
11. Kahn SR, Platt R, McNamara H, et al. « Inherited thrombophilia and preeclampsia within a multicenter cohort: the Montreal Preeclampsia Study ». *Am J Obstet Gynecol* 2009 ; 200 : 151 e1-9 ; discussion e1-5.
12. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. « Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis ». *Lancet* 2003 ; 361 : 901-8.
13. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. « Thrombophilia in pregnancy: a systematic review ». *Br J Haematol* 2006 ; 132 : 171-96.
14. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, et al. « The association of factor V leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies ». *PLoS Med* 2010 ; 7 : e1000292.
15. Zdoukopoulos N, Zintzaras E. « Genetic risk factors for placental abruption: a HuGE review and meta-analysis ». *Epidemiology* 2008 ; 19 : 309-23.
16. ACOG Practice Bulletin No. 118 : « Antiphospholipid syndrome ». *Obstet Gynecol* 2011;117:192-9.
17. Kist WJ, Janssen NG, Kalk JJ, Hague WM, Dekker GA, de Vries JI. « Thrombophilias and adverse pregnancy outcome - A confounded problem! » *Thromb Haemost* 2008 ; 99 : 77-85.
18. Lussana F, Dentali F, Abbate R, et al. « Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET) ». *Thromb Res* 2009 ; 124 : e19-25.
19. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, et al. « Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium ». *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 374-80.
20. McColl MD, Walker ID, Greer IA. « The role of inherited thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy ». *Br J Obstet Gynaecol* 1999 ; 106 : 756-66.
21. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). *Reducing the Risk of Thrombosis and Embolism During Pregnancy and the Puerperium (Green-top Guideline No. 37a)* ; London : RCOG ; 2009.
22. Chan WS, Lee A, Spencer FA, et al. « Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: out in "LEFt" field? » *Ann Intern Med* 2009 ; 151 : 85-92.
23. Chan WS, Lee A, Spencer FA, et al. « D-dimer testing in pregnant patients: towards determining the next "level" in the diagnosis of deep vein thrombosis ». *J Thromb Haemost* 2010 ; 8 : 1004-11.
24. Shahir K, Goodman LR, Tali A, Thorsen KM, Hellman RS. « Pulmonary embolism in pregnancy: CT pulmonary angiography versus perfusion scanning ». *AJR Am J Roentgenol* 2010 ; 195 : W214-20.
25. Ridge CA, McDermott S, Freyne BJ, Brennan DJ, Collins CD, Skehan SJ. « Pulmonary embolism in pregnancy: comparison of pulmonary CT angiography and lung scintigraphy ». *AJR Am J Roentgenol* 2009 ; 193 : 1223-7.
26. Revel MP, Cohen S, Sanchez O, et al. « Pulmonary embolism during pregnancy: diagnosis with lung scintigraphy or CT angiography? » *Radiology* 2011 ; 258 : 590-8.
27. Lindqvist PG, Hellgren M. « Obstetric thromboprophylaxis: the Swedish guidelines ». *Adv Hematol* 2011 ; ID : 157483.
28. Tormene D, Grandone E, De Stefano V, et al. « Obstetric complications and pregnancy-related venous thromboembolism: the effect of low molecular weight heparin on their prevention in carriers of factor V leiden or prothrombin G20210A mutation ». *Thromb Haemost* 2012 ; 107.
29. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. « Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy, 8th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines ». *Chest* 2008 ; 133 : 844S-86S.
30. Clark P, Walker ID, Langhorne P, et al. « SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage ». *Blood* 2010 ; 115 : 4162-7.

31. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, et al. « Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage ». *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1586-96.
32. Fawzy M, Shokeir T, El-Tatongy M, Warda O, El-Refaiey AA, Mosbah A. « Treatment options and pregnancy outcome in women with idiopathic recurrent miscarriage: a randomized placebo-controlled study ». *Arch Gynecol Obstet* 2008 ; 278 : 33-8.
33. Mak A, Cheung MW, Cheak AA, Ho RC. « Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression ». *Rheumatology* (Oxford) 2010 ; 49 : 281-8.
34. Brenner B, Hoffman R, Carp H, Dulitsky M, Younis J. « Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study ». *J Thromb Haemost* 2005 ; 3 : 227-9.
35. Carp H, Dolitzky M, Inbal A. « Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia ». *J Thromb Haemost* 2003 ; 1 : 433-8.
36. Gris JC, Chauleur C, Molinari N, et al. « Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial ». *Thromb Haemost* 2011 ; 106 : 1053-61.
37. Middeldorp S. « Low-molecular-weight heparins have no place in recurrent miscarriage: debate--for the motion ». *Thromb Res* 2011 ; 127 Suppl 3 : S105-9.
38. Gris JC, Mercier E, Quere I, et al. « Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder ». *Blood* 2004 ; 103 : 3695-9.
39. Gris JC, Chauleur C, Faillie JL, et al. « Enoxaparin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with abruptio placentae. The pilot randomised controlled NOH-AP trial ». *Thromb Haemost* 2010 ; 104 : 771-9.
40. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, et al. « Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition) ». *Reg Anesth Pain Med* 2010 ; 35 : 64-101.
41. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk*. 9th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2011.
42. Chunilal SD, Young E, Johnston MA, et al. « The APTT response of pregnant plasma to unfractionated heparin ». *Thromb Haemost* 2002 ; 87 : 92-7.
43. Anderson DR, Ginsberg JS, Burrows R, Brill-Edwards P. « Subcutaneous heparin therapy during pregnancy: a need for concern at the time of delivery ». *Thromb Haemost* 1991 ; 65 : 248-50.
44. Linkins L-A, In : AL, Moores LK, et al. « Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia ». *Chest* 2012 ; 141 : e495S-e530S.
45. Anderson P, Knoben J, Troutman W, eds. *Handbook of Clinical Drug Data.* 10th ed : McGraw-Hill ; 2002.
46. Greer I, Hunt BJ. « Low molecular weight heparin in pregnancy: current issues ». *Br J Haematol* 2005 ; 128 : 593-601.
47. Dahlman TC. « Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin ». *Am J Obstet Gynecol* 1993 ; 168 : 1265-70.
48. Bowles L, Cohen H. « Inherited thrombophilias and anticoagulation in pregnancy ». *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003 ; 17 : 471-89.
49. Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J, Brill-Edwards P, Burrows R. « Heparin therapy during pregnancy. Risks to the fetus and mother ». *Arch Intern Med* 1989 ; 149 : 2233-6.
50. Ferres MA, Olivarez SA, Trinh V, Davidson C, Sangi-Haghpeykar H, Aagaard-Tillery KM. « Rate of wound complications with enoxaparin use among women at high risk for postpartum thrombosis ». *Obstet Gynecol* 2011 ; 117 : 119-24.
51. Garcia DA, BaglinT TP, Weitz JI, Samama MM. « Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines ». *Chest* 2012 ; 141 : e24S-43S.
52. Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J. « Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy ». *Thromb Haemost* 2004 ; 92 : 747-51.

53. Yinon Y, Siu SC, Warshafsky C, et al. « Use of low molecular weight heparin in pregnant women with mechanical heart valves ». *Am J Cardiol* 2009 ; 104 : 1259-63.

54. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. « Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature ». *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 191-6.

55. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. « "Inactive" ingredients in pharmaceutical products: update (subject review) ». *Pediatrics* 1997 ; 99 : 268-78.

56. Hale TW. *Medications and Mothers' Milk*. 15th ed. Amarillo : Hale Publishing ; 2012.

57. Lindhoff-Last E, Bauersachs R. « Heparin-induced thrombocytopenia-alternative anticoagulation in pregnancy and lactation ». *Semin Thromb Hemost* 2002 ; 28 : 439-46.

58. Lindhoff-Last E, Kreutzenbeck HJ, Magnani HN. « Treatment of 51 pregnancies with danaparoid because of heparin intolerance ». *Thromb Haemost* 2005 ; 93 : 63-9.

59. Magnani HN. « An analysis of clinical outcomes of 91 pregnancies in 83 women treated with danaparoid (Orgaran) ». *Thromb Res* 2010 ; 125 : 297-302.

60. Gerhardt A, Scharf RE, Zotz RB. « Successful use of danaparoid in two pregnant women with heart valve prosthesis and heparin-induced thrombocytopenia Type II (HIT) ». *Clin Appl Thromb Hemost* 2009 ; 15 : 461-4.

61. Dempfle CE. « Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo ». *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1914-5.

62. Knol HM, Schultinge L, Erwich JJ, Meijer K. « Fondaparinux as an alternative anticoagulant therapy during pregnancy ». *J Thromb Haemost* 2010 ; 8 : 1876-9.

63. Ciurzynski M, Jankowski K, Pietrzak B, et al. « Use of fondaparinux in a pregnant woman with pulmonary embolism and heparin-induced thrombocytopenia ». *Med Sci Monit* 2011 ; 17 : CS56-9.

64. Hajj-Chahine J, Jayle C, Tomasi J, Corbi P. « Successful surgical management of massive pulmonary embolism during the second trimester in a parturient with heparin-induced thrombocytopenia ». *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010 ; 11 : 679-81.

65. Winger EE, Reed JL. « A retrospective analysis of fondaparinux versus enoxaparin treatment in women with infertility or pregnancy loss ». *Am J Reprod Immunol* 2009 ; 62 : 253-60.

66. Harenberg J. « Treatment of a woman with lupus and thromboembolism and cutaneous intolerance to heparins using fondaparinux during pregnancy ». *Thromb Res* 2007 ; 119 : 385-8.

67. Mazzolai L, Hohlfeld P, Spertini F, Hayoz D, Schapira M, Duchosal MA. « Fondaparinux is a safe alternative in case of heparin intolerance during pregnancy ». *Blood* 2006 ; 108 : 1569-70.

68. Laurent P, Dussarat GV, Bonal J, et al. « Low molecular weight heparins: a guide to their optimum use in pregnancy ». *Drugs* 2002 ; 62 : 463-77.

69. Lindhoff-Last E, Willeke A, Thalhammer C, Nowak G, Bauersachs R. « Hirudin treatment in a breast-feeding woman ». *Lancet* 2000 ; 355 : 467-8.

70. Chapman ML, Martinez-Borges AR, Mertz HL. « Lepirudin for treatment of acute thrombosis during pregnancy ». *Obstet Gynecol* 2008 ; 112 : 432-3.

71. Harenberg J, Jorg I, Bayerl C, Fiehn C. « Treatment of a woman with lupus pernio, thrombosis and cutaneous intolerance to heparins using lepirudin during pregnancy ». *Lupus* 2005 ; 14 : 411-2.

72. Mehta R, Golichowski A. « Treatment of heparin induced thrombocytopenia and thrombosis during the first trimester of pregnancy ». *J Thromb Haemost* 2004 ; 2 : 1665-6.

73. Ramin SM, Ramin KD, Gilstrap LC. « Anticoagulants and thrombolytics during pregnancy ». *Semin Perinatol* 1997 ; 21 : 149-53.

74. Walfisch A, Koren G. « The "warfarin window" in pregnancy: the importance of half-life ». *JOGC* 2010 ; 32 : 988-9.

75. De Schuiteneer B, De Coninck D. *Médicaments et allaitement : guide de prescription des médicaments en période d'allaitement*. 2e éd. Paris : Arnette Blackwell ; 1996.

76. Lexi-Comp, Inc. *(Lexi-Drugs™)*. Lexi-Comp, Inc. ; January 29, 2011.

77. *Drugs and Lactation Database (LactMed)*. US National Library of Medicine. http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT [consulté le 7 mai 2012]

Chapitre 26

Rhinite allergique

Josianne Malo

Généralités

Définitions

Les manifestations cliniques de l'allergie incluent la rhinite, la conjonctivite, l'asthme et les réactions cutanées. Ce chapitre traitera principalement des manifestations de la rhinite allergique. Les troubles de la peau sont abordés au chapitre 13 « Affections cutanées » et l'asthme, au chapitre 27 « Asthme ».

La rhinite se définit comme une inflammation de la muqueuse nasale[1,2]. Tous les types de rhinite connus peuvent survenir durant la grossesse, mais les plus couramment rencontrés chez la femme enceinte sont la rhinite allergique, la rhinite de la grossesse, la rhinite médicamenteuse et la rhinosinusite bactérienne[3].

Épidémiologie

Les troubles allergiques, dont la rhinite allergique, surviennent chez 20 à 30 % des femmes en âge de procréer[4]. Selon quatre études réalisées auprès d'un petit nombre de patientes, la prévalence de la rhinite de la grossesse oscille entre 18 et 30 %[5].

Étiologie

La rhinite allergique est causée par une réponse aux immunoglobulines E (IgE) au niveau de la muqueuse nasale à la suite de l'inhalation d'allergènes comme le pollen, les moisissures, les acariens, les insectes et les phanères d'animaux[1-3].

La rhinite de la grossesse se définit comme une congestion nasale apparaissant au plus tard durant les six dernières semaines de grossesse sans autre signe d'infection des voies respiratoires et sans cause allergique connue, et dont les symptômes se résolvent complètement dans les deux semaines suivant l'accouchement[5]. Considérée comme une rhinite hormonale, l'étiologie de la rhinite de la grossesse n'est pas bien connue. Il est possible que les œstrogènes, la progestérone, la prolactine, certains neuropeptides et l'hormone de croissance placentaire contribuent au développement de la rhinite de la grossesse, mais les données disponibles sur le sujet sont peu convaincantes[5].

La rhinite médicamenteuse est le résultat de l'utilisation prolongée de décongestionnants intranasaux. Le délai d'apparition de cette condition est peu précis et varie entre 3 et 10 jours[1,3]. La rhinite médicamenteuse complique souvent une rhinite sous-jacente chez la femme enceinte. Cette observation s'explique probablement par la chronicité de la rhinite de la grossesse, de même que par la tendance spontanée des femmes à favoriser les décongestionnants intranasaux en vente libre plutôt que les traitements systémiques afin de protéger leur fœtus[5,6]. Malgré une utilisation plus fréquente de décongestionnants intranasaux, les patientes qui développent ce type de rhinite obtiennent un soulagement moindre.

Enfin, la rhinosinusite bactérienne semble être causée par les mêmes pathogènes chez les femmes enceintes que chez les patientes non enceintes (voir le chapitre 36 « Infections des voies respiratoires »)[6].

Facteurs de risque

La rhinite allergique est une maladie multifactorielle induite par des interactions gène-environnement[1]. Parmi les facteurs de risque, on peut citer un antécédent familial ou personnel d'atopie ou de rhinite, un statut socio-économique élevé, un test d'allergie cutané positif et des niveaux d'IgE élevés avant l'âge de 6 ans[1-3]. L'exposition aux allergènes constitue un autre facteur de risque[1,3].

Le tabagisme et une hypersensibilité aux acariens sont des facteurs de risque probables pour la rhinite de la grossesse[5].

Effets de la grossesse sur la rhinite allergique

La rhinite est souvent un problème chez la femme enceinte, car la congestion nasale peut être amplifiée par la grossesse elle-même[1]. Les symptômes de la rhinite allergique s'aggravent chez environ un tiers des femmes enceintes[3]. Il n'y a pas de preuve que la grossesse affecte l'incidence des allergies.

Effets de la rhinite allergique sur la grossesse

S'il semble improbable que la rhinite allergique nuise directement au fœtus, elle pourrait cependant lui nuire indirectement en ayant des effets néfastes

sur le sommeil, l'alimentation et la stabilité émotionnelle de la mère[6]. En plus de l'inconfort qu'elle cause, la rhinite non traitée peut exacerber un asthme préexistant ou prédisposer à une sinusite[2,3]. Pour ces raisons, le traitement de la rhinite devrait être optimisé durant la grossesse.

Outils d'évaluation

Symptômes

Les symptômes de la rhinite ne sont pas spécifiques chez la femme enceinte. La rhinite se caractérise par des rhinorrhées, des éternuements, de la congestion et du prurit nasal[1-3]. La rhinite allergique est la forme la plus courante de rhinite non infectieuse et s'accompagne souvent de symptômes oculaires[1,3]. La conjonctivite allergique se manifeste par des rougeurs, du prurit oculaire et des larmoiements[1,3].

La rhinite allergique peut être intermittente (symptômes présents moins de quatre jours par semaine ou durant moins de quatre semaines consécutives) ou persistante (symptômes présents plus de quatre jours par semaine ou durant plus de quatre semaines consécutives). La rhinite allergique est qualifiée de légère lorsque les symptômes sont présents, mais peu gênants (pas de problème de sommeil ni d'interférence avec les activités quotidiennes, les loisirs, l'école ou le travail) et de modérée ou grave lorsque les symptômes sont plus importants (insomnie ou interférence avec les activités quotidiennes, les loisirs, l'école ou le travail)[1].

La rhinite de la grossesse se caractérise par une congestion nasale significative et une augmentation des sécrétions[3,5].

Dosages biologiques

Les tests d'allergie cutanés ne sont habituellement pas effectués durant la grossesse en raison du risque faible, mais présent, d'anaphylaxie associée à ces procédures[3,6]. Lorsqu'une allergie spécifique doit être diagnostiquée en cours de grossesse, les tests sanguins *in vitro*, comme le dosage des IgE sériques spécifiques, sont recommandés[3,6].

Traitements recommandés pendant la grossesse

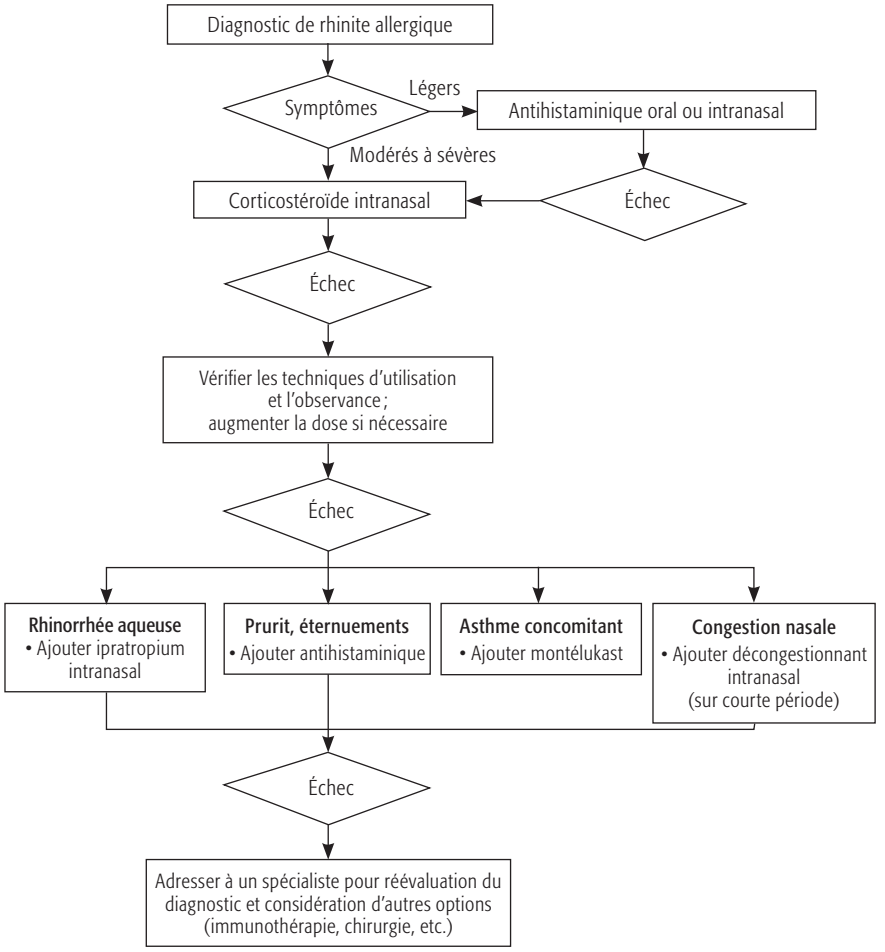
Traitements recommandés pour la rhinite allergique

Il existe plusieurs modalités pour traiter la rhinite allergique, notamment l'éducation sur la maladie et son traitement, la diminution de l'exposition aux allergènes, la pharmacothérapie et l'immunothérapie[1-3].

Dans certains cas, il existe des mesures efficaces pour réduire l'exposition aux allergènes. Ces mesures doivent idéalement être mises en place avant la grossesse.

Pour certaines patientes, il est particulièrement important d'éviter les allergènes, car cette précaution peut permettre de prévenir le recours aux agents pharmacologiques durant la grossesse. Par exemple, éviter les animaux domestiques est clairement bénéfique pour les personnes qui y sont allergiques[1-3]. En revanche, plusieurs mesures visant à limiter l'exposition aux acariens n'ont pas démontré les bienfaits attendus[1,2]. Il peut par ailleurs être difficile et contraignant de limiter l'exposition au pollen[1-3]. Il est généralement recommandé de limiter l'exposition aux irritants comme la fumée de cigarette et les odeurs fortes[1-3].

Figure 1
Algorithme suggéré pour le traitement de la rhinite allergique chez la femme enceinte ou qui allaite (adapté et reproduit avec la permission de Scadding G.K. et al[2])



La diminution de l'exposition aux allergènes et aux irritants est une mesure pouvant s'ajouter au plan de traitement. En cas de conjonctivite, il est possible d'ajouter une solution saline ophtalmique, du cromoglycate ophtalmique ou un antihistaminique ophtalmique ou oral. Une solution saline intranasale peut également être utilisée en traitement adjuvant. Se référer au chapitre 27 « Asthme » pour les lignes directrices relatives au traitement de l'asthme.

Au cours des dernières années, plusieurs lignes directrices ont été publiées pour encadrer la prise en charge de la rhinite allergique dans la population générale[1-3]. L'algorithme de traitement suggéré par les autorités de santé anglaises est particulièrement attrayant en raison de sa facilité d'utilisation en pratique[2]. La figure 1 présente une adaptation de cet algorithme pour les femmes enceintes ou qui allaitent. Le tableau I présente les traitements recommandés et leurs posologies. Le tableau II résume les données d'innocuité de chacune des options de traitement durant la grossesse.

En vue de minimiser l'exposition médicamenteuse, le traitement est commencé avec une dose minimale efficace qui pourra être majorée au besoin afin d'obtenir le résultat thérapeutique désiré[6].

Tableau I
Traitements recommandés pour la rhinite allergique pendant la grossesse et l'allaitement

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie	Recommandations, commentaires
Première intention	***Antihistaminiques ophtalmiques ou intranasaux***		
	Émédastine	1 goutte dans les yeux 4 fois par jour.	Comparativement aux antihistaminiques oraux, les antihistaminiques ophtalmiques sont plus efficaces et agissent plus rapidement pour soulager la conjonctivite ; ils peuvent être employés en tout temps pour soulager ce symptôme[1,3]. Les antihistaminiques intranasaux soulagent localement le prurit, l'éternuement et la rhinorrhée et ont un léger effet sur la congestion nasale[1,2]. Il est possible de limiter l'exposition systémique aux antihistaminiques ophtalmiques en effectuant une légère occlusion des canaux lacrymaux après leur instillation.
	Kétotifène	1 goutte dans les yeux 2 fois par jour.	
	Lévocabastine	2 vaporisations (100 µg) dans chaque narine 2 fois par jour.	
	Olopatadine	1 goutte dans les yeux 2 fois par jour.	
	Antihistaminiques oraux de deuxième génération		
	Cétirizine	5 à 10 mg par voie orale 1 fois par jour.	Les antihistaminiques oraux sont principalement efficaces contre le prurit (nasal et ophtalmique), l'éternuement et la rhinorrhée[1,2]. Les antihistaminiques de deuxième génération sont maintenant préférés à ceux de première génération en raison de leur profil de tolérance favorable et des données d'innocuité disponibles[1-3]. La plupart des nouveaux antihistaminiques ont un début d'action rapide (1 à 2 heures) et leur profil pharmacocinétique permet une administration uniquotidienne[1].
	Loratadine	10 mg par voie orale 1 fois par jour.	

Première intention	***Corticostéroïdes intranasaux***		
	BÉCLOMÉTHASONE	1 à 2 vaporisation(s) (50 à 100 µg) dans chaque narine 2 fois par jour.	Les corticostéroïdes intranasaux constituent la classe thérapeutique la plus efficace pour contrôler les 4 principaux symptômes de la rhinite allergique : le prurit, l'éternuement, la rhinorrhée et la congestion nasale[1-3]. Même lorsqu'ils sont administrés par voie nasale, les corticostéroïdes ont un effet comparable aux antihistaminiques oraux sur la conjonctivite allergique[1,2]. En général, l'efficacité clinique semble comparable d'un corticostéroïde à l'autre[2,3]. Le délai d'action rapporté est de 6 à 12 heures, mais quelques jours peuvent être nécessaires avant de remarquer une amélioration clinique. L'effet maximal est observé environ 2 semaines après le début du traitement[1-3]. Une administration uniquotidienne est suffisante dans la plupart des cas, ce qui favorise l'observance thérapeutique. Les corticostéroïdes intranasaux disponibles sont généralement bien tolérés. L'irritation du nez et de la gorge, la sécheresse nasale et l'épistaxis mineure sont des effets indésirables associés à leur usage[2].
	BUDÉSONIDE	2 vaporisations (128 µg) dans chaque narine 2 fois par jour. 2 vaporisations (200 µg) dans chaque narine 1 fois par jour.	
	CICLÉSONIDE	2 vaporisations (100 µg) dans chaque narine 1 fois par jour.	
	FLUTICASONE	2 vaporisations (100 µg) dans chaque narine 1 fois par jour.	
	MOMÉTASONE	2 vaporisations (100 µg) dans chaque narine 1 fois par jour.	
	Solution saline physiologique ophtalmique ou intranasale		
	CHLORURE DE SODIUM 0,9 %	1 vaporisation dans chaque narine au besoin.	Ce traitement est sécuritaire et abordable ; il peut être utilisé en tout temps, entre autres pour améliorer le confort avant les repas et au coucher[1,2]. L'efficacité du chlorure de sodium intranasal pour le traitement de la rhinite a été démontrée en monothérapie pour les symptômes légers ou en adjuvant pour les cas plus sévères[3]. Chez la femme enceinte, le chlorure de sodium intranasal permet une amélioration des symptômes de la rhinite allergique et une consommation moindre d'antihistaminiques oraux[7].
	CHLORURE DE SODIUM 0,9 % ET BICARBONATE DE SODIUM	120 à 240 mL en irrigation dans chaque narine au besoin.	
	CHLORURE DE SODIUM 0,9 %	1 goutte dans les yeux au besoin.	Une solution saline de qualité ophtalmique peut être utilisée en tout temps pour soulager les symptômes légers de la conjonctivite allergique[1-3].
	Stabilisateur de mastocytes ophtalmique		
	CROMOGLYCATE	1 à 2 goutte(s) dans chaque œil 4 fois par jour.	Peut être utilisé en tout temps pour soulager les symptômes de la conjonctivite ; doit idéalement être commencé avant l'exposition aux allergènes[1,2]. La posologie (instillation plusieurs fois par jour) est un obstacle à l'observance thérapeutique.

Deuxième intention	***Anticholinergique intranasal***		
	Ipratropium	2 vaporisations (42 µg) dans chaque narine 2 à 3 fois par jour.	Réserver ce traitement aux cas de rhinorrhée réfractaire aux autres options de traitement.
	Antileucotriène		
	Montélukast	10 mg par voie orale 1 fois par jour.	Réserver ce traitement aux patientes qui présentent un asthme concomitant. Se référer au chapitre 27 « Asthme » pour les lignes directrices relatives au traitement de l'asthme.
	Décongestionnants intranasaux		
	Oxymétazoline 0,05 %	1 vaporisation dans chaque narine 2 fois par jour au besoin, maximum 3 à 5 jours.	Préférer les vaporisateurs aux gouttes nasales afin de minimiser l'absorption.
	Xylométazoline 0,05 % ou 0,1 %		
	Immunothérapie		
	Plusieurs allergènes possibles selon le contexte clinique	Doses non standardisées.	Poursuivre ce traitement seulement s'il a été commencé avant la grossesse[3,6].

Traitements recommandés pour la rhinite de la grossesse

La rhinite de la grossesse est une condition toute particulière et son traitement diffère de celui de la rhinite allergique. Selon l'expérience clinique de certains auteurs, les solutions salines physiologiques sont utiles pour plusieurs femmes souffrant de la rhinite de la grossesse. Ce traitement sécuritaire procure un soulagement temporaire, réduit la quantité de sécrétions et enlève les croûtes qui nuisent au passage de l'air[5]. Les décongestionnants intranasaux offrent un soulagement temporaire de la rhinite de la grossesse. Toutefois, comme les symptômes sont persistants, les patientes ont tendance à utiliser les décongestionnants intranasaux pendant de longues périodes et développent une rhinite médicamenteuse. Il est donc préférable de les utiliser en deuxième ligne de traitement et pour une courte période[3,5]. Les décongestionnants oraux n'ont pas été étudiés pour le traitement de la rhinite de la grossesse et ils ne sont pas recommandés pour cette indication[5]. Enfin, si l'efficacité des corticostéroïdes intranasaux est bien établie pour le traitement de la rhinite allergique, il en est autrement en ce qui concerne le traitement de la rhinite de la grossesse. Des auteurs ont évalué l'effet d'un traitement de 8 semaines à la fluticasone par voie intranasale chez 53 femmes souffrant de la rhinite de la grossesse dans le cadre d'une étude prospective, randomisée et à double insu. Ils n'ont trouvé aucun effet additionnel, thérapeutique ou indésirable, chez les femmes qui avaient utilisé le corticostéroïde par rapport à celles du groupe placebo[8].

En règle générale, on peut recommander au moins un des médicaments de chaque classe thérapeutique pour soulager les symptômes de la rhinite chez la femme enceinte.

Tableau II
Données sur l'innocuité des médicaments utilisés pour le traitement de la rhinite allergique au cours de la grossesse

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Anticholinergique intranasal		
IPRATROPIUM	• Voir le chapitre 27 « Asthme ».	L'ipratropium intranasal peut être utilisé durant la grossesse pour traiter la rhinorrhée réfractaire.
Antihistaminiques oraux de première génération		
• Pas d'augmentation du taux de malformations chez les enfants exposés à des antihistaminiques de première génération au premier trimestre comparativement à ceux du groupe témoin dans une méta-analyse incluant plus de 200 000 femmes, dont environ 30 000 femmes exposées[9]. • Les données du *Swedish Medical Birth Registry*, portant sur plus de 17 000 femmes traitées avec des antihistaminiques au premier trimestre, rapportent un taux de malformations comparable à la population générale[10]. • Une étude rétrospective de type cas-témoins n'a pas trouvé d'association entre l'exposition aux antihistaminiques au premier trimestre et les anomalies congénitales en général. Des associations de faible ampleur ont été rapportées pour certains agents avec certaines anomalies, mais il est probable que ces résultats soient le fruit du hasard étant donné le grand nombre de tests statistiques effectués[11]. Les résultats de cette étude constituent une piste pour des recherches subséquentes et ne réfutent pas les données épidémiologiques rassurantes cumulées chez des milliers de femmes enceintes. • Dans une ancienne étude multicentrique, la prise d'antihistaminiques durant les deux dernières semaines de la grossesse a été associée à une rétinopathie du prématuré[12]. Or, les agents spécifiques utilisés par les mères ne sont pas détaillés et plusieurs facteurs de risque reconnus de la rétinopathie du prématuré n'ont pas été pris en compte lors de l'analyse statistique. Cette association n'est donc pas très convaincante.		
CHLORPHÉNIRAMINE	• Pas d'augmentation du taux de malformations majeures ou mineures dans une étude de surveillance réalisée auprès de 1 070 femmes ayant utilisé la chlorphéniramine au premier trimestre[13]. • Pas d'augmentation du taux d'anomalies majeures après une exposition à la chlorphéniramine au premier trimestre dans 3 études de surveillance ($n > 335$) et une étude de cohortes prospective ($n = 23$)[13-16].	En raison de données animales et humaines rassurantes ainsi que d'une longue expérience clinique attestant leur innocuité, les antihistaminiques de première génération ont longtemps été recommandés en première ligne pour le traitement de la rhinite allergique chez la femme enceinte. Toutefois, ces agents ne sont plus conseillés pour la population générale en raison de la sédation et des effets anticholinergiques qu'ils causent[1-3]. Les données d'innocuité de certains agents de deuxième génération chez la femme enceinte sont maintenant suffisantes pour envisager leur utilisation, ce qui rend les agents de première génération moins attrayants[3]. Pour une patiente qui tolérait bien la chlorphéniramine par le passé, il est raisonnable de poursuivre cet agent durant la grossesse. À cause de leurs effets sédatifs marqués, la diphenhydramine et l'hydroxyzine sont réservés aux cas de prurit important. Si l'effet sédatif peut être attrayant pour induire le sommeil, une prise au coucher peut aussi entraîner de la somnolence et une diminution de la vigilance et de la productivité le lendemain[3].
DIPHENHYDRAMINE	• Près de 2 700 expositions au premier trimestre cumulées dans plusieurs études de surveillance sans augmentation du risque malformatif[13-15]. • Pas d'augmentation du taux de malformations notée à la suite de l'exposition au premier trimestre de 80 femmes traitées au dropéridol et à la diphenhydramine pour hyperémèse gravidique[17]. • Moins de malformations chez des enfants exposés aux antihistaminiques au premier trimestre que chez les autres enfants dans une étude rétrospective (deuxième antihistaminique le plus souvent utilisé : diphenhydramine)[13].	

Diphenhydramine (suite)	• Une vieille étude de type cas-témoins rapporte une association entre la prise de diphenhydramine au premier trimestre et les fentes orales et une étude de surveillance rapporte un taux augmenté de polydactylie chez des enfants exposés au premier trimestre[13,18] ; ces résultats sont limités par l'absence d'ajustement pour plusieurs facteurs confondants ; l'ensemble des données n'est pas en faveur d'un risque malformatif augmenté. • Cas de sevrage notifié chez un nourrisson exposé à 150 mg par jour de diphenhydramine tout au long de la grossesse. Symptômes de sevrage, notamment des tremblements et de la diarrhée, survenus au cinquième jour de vie[13].	Le kétotifène n'est pas bien connu durant la grossesse ; ce traitement est acceptable par voie ophtalmique, mais d'autres options devraient être privilégiées pour la voie orale. Certains auteurs recommandent de cesser les antihistaminiques quelques jours avant l'accouchement afin d'éviter un sevrage chez le nouveau-né. En pratique, les antihistaminiques peuvent être utilisés jusqu'au moment de l'accouchement.
Hydroxyzine	• Plus de 1 000 cas d'exposition à l'hydroxyzine au premier trimestre sans augmentation du taux de malformations[13,16].	
Kétotifène	• Dans 2 vieilles études de surveillance, aucun risque supplémentaire apparent chez 55 femmes enceintes traitées (peu de détails sur le moment de l'exposition)[19,20].	
Antihistaminiques oraux de deuxième génération		
Cétirizine	• Métabolite actif de l'hydroxyzine. • Pas d'augmentation du taux de malformations majeures observée dans une étude de surveillance suédoise réalisée auprès de 917 femmes traitées par la cétirizine en début de grossesse[10]. • Dans 3 études de cohortes prospectives menées par des centres d'information en tératologie, pas d'augmentation du taux d'anomalies rapportée pour 377 femmes traitées au premier trimestre[13,21,22].	La cétirizine et la loratadine sont considérées comme des agents de première intention et peuvent être utilisées à tout moment de la grossesse. En raison des données rassurantes sur la loratadine, il est raisonnable qu'une patiente qui était sous desloratadine avant de tomber enceinte poursuive ce traitement durant la grossesse. Les données disponibles pour la terfénadine sont suffisantes pour rassurer une patiente traitée par inadvertance à la fexofénadine en début de grossesse.
Desloratadine	• Métabolite actif principal de la loratadine. • Aucun effet tératogène observé dans les études animales lorsque la desloratadine est administrée à des doses très élevées[13].	
Fexofénadine	• Métabolite actif de la terfénadine. • Pas d'augmentation du taux de malformations décelée dans 4 études totalisant près de 2 400 expositions à la terfénadine en début de grossesse[13,16]. • Aucune malformation majeure rapportée chez 23 enfants exposés au premier trimestre à la fexofénadine[23].	
Loratadine	• Pas d'augmentation du taux de malformations majeures dans le *Swedish Medical Birth Registry* comprenant 1 769 femmes traitées par la loratadine au premier trimestre[10].	

LORATADINE (suite)	• Les premières données du registre suédois publiées sur l'utilisation de la loratadine au premier trimestre (n = 2 780) suggéraient une association avec l'hypospadias, une anomalie congénitale du méat urinaire caractérisée par une ouverture de l'urètre sur la face inférieure du pénis ; une publication des données subséquentes du registre (n = 1911) ne trouve plus cette association[24] ; enfin, une récente revue systématique avec méta-analyse montre que l'utilisation de la loratadine au premier trimestre n'est pas associée à un risque augmenté d'hypospadias[25]. • Dans 2 études de cohortes menées par des centres d'information en tératologie, pas d'augmentation du risque malformatif chez plus de 250 enfants exposés *in utero* au premier trimestre[13,16].	
Antihistaminiques topiques		
• Aucune donnée épidémiologique sur les antihistaminiques utilisés par voie topique durant la grossesse n'a été retracée, à l'exception du kétotifène et de la phéniramine. En tant que classe, les antihistaminiques sont peu inquiétants durant la grossesse (voir antihistaminiques oraux de première génération). • Les gouttes ophtalmiques sont généralement peu absorbées, surtout si l'on effectue une légère occlusion des canaux lacrymaux après leur administration[26].		
ANTAZOLINE	• Aucune donnée n'a été retrouvée dans la littérature médicale.	Puisque l'exposition systémique à ces agents est généralement limitée, les risques pour le fœtus semblent faibles. Les formulations disponibles en vente libre associent souvent un antihistaminique avec un décongestionnant topique. Cette association n'est pas souhaitée pour le traitement d'une condition persistante.
ÉMÉDASTINE	• Biodisponibilité ophtalmique minime[27]. • Aucune donnée épidémiologique n'a été retracée pour cet agent.	
KÉTOTIFÈNE	• Biodisponibilité ophtalmique minime[27]. • Données épidémiologiques limitées (voir plus haut la partie du tableau sur les antihistaminiques oraux de première génération).	
LÉVOCABASTINE	• Biodisponibilité minime par voie intranasale[27,28]. • Aucune donnée épidémiologique n'a été retracée pour cet agent.	
OLOPATADINE	• Biodisponibilité ophtalmique minime[27,28]. • Aucune donnée épidémiologique n'a été retracée pour cet agent.	
PHÉNIRAMINE	• Pas d'augmentation du risque de malformation détectée chez les enfants de 831 femmes ayant utilisé la phéniramine au premier trimestre ou de 2 422 femmes ayant utilisé la phéniramine à un certain moment durant leur grossesse[13].	
Antileucotriènes		
MONTÉLUKAST **ZAFIRLUKAST**	• Voir le chapitre 27 « Asthme ».	Le montélukast peut être envisagé comme adjuvant pour une rhinite réfractaire chez une patiente enceinte asthmatique. Le zafirlukast est moins bien documenté.

Corticostéroïdes intranasaux		
• Il existe peu de données sur l'utilisation des corticostéroïdes intranasaux durant la grossesse dans la littérature médicale. La béclométhasone et le budésonide ont été largement utilisés en inhalation orale chez les femmes enceintes asthmatiques sans être associés à des effets néfastes sur le fœtus (voir le chapitre 27 « Asthme »). Puisque les doses de corticostéroïdes intranasaux sont plus faibles que celles utilisées en inhalation orale, on estime que les corticostéroïdes intranasaux comportent eux aussi peu de risques durant la grossesse. • Dans une récente étude de surveillance de type cas-témoins, les corticostéroïdes intranasaux n'ont pas été associés à un risque accru de fentes orales[29]. Cette étude est rassurante lorsqu'on sait que les corticostéroïdes systémiques ont été associés à ce type d'anomalies (voir le chapitre 20 « Maladies inflammatoires de l'intestin » et le chapitre 27 « Asthme »). Il est aussi rassurant d'observer que l'utilisation des corticostéroïdes intranasaux aux doses recommandées n'est pas associée à des effets systémiques cliniquement significatifs[1,3]. L'exposition de l'embryon et du fœtus à ces agents est donc probablement très faible.		
Béclométhasone	• Biodisponibilité par voie intranasale : 44 %[30]. • Béclométhasone intranasale utilisée chez 157 femmes pendant la grossesse : pas d'augmentation du taux de malformations majeures chez les enfants par rapport au groupe non exposé[31]. Ces notifications de cas incluent aussi 21 femmes dont le corticostéroïde topique n'est pas spécifié.	Malgré le peu de données disponibles pour plusieurs agents spécifiques, ces vaporisateurs nasaux peuvent être utilisés tous les trimestres de la grossesse. Les corticostéroïdes topiques ou inhalés les mieux documentés chez la femme enceinte sont la béclométhasone et le budésonide, tandis que le ciclésonide, la fluticasone et la mométasone bénéficient d'une biodisponibilité intranasale négligeable. Ces 5 agents sont donc les options de première intention dans cette classe. Il serait toutefois logique de poursuivre un autre corticostéroïde qui soulageait bien la patiente avant sa grossesse même si son innocuité est moins bien attestée.
Budésonide	• Biodisponibilité par voie intranasale : 31 %[30].	
Ciclésonide	• Biodisponibilité par voie intranasale : inconnue (très faible)[30].	
Flunisolide	• Biodisponibilité par voie intranasale : 40-50 %[30].	
Fluticasone	• Biodisponibilité par voie intranasale : 0,42-0,51 %[30]. • Issues de grossesse (âge gestationnel, poids de naissance, croissance fœtale, score d'Apgar) similaires entre 26 femmes ayant reçu à un traitement de 8 semaines à la fluticasone intranasale pendant le deuxième trimestre et un groupe placebo[8].	
Mométasone	• Biodisponibilité par voie intranasale : 0,46 %[30].	
Triamcinolone	• Biodisponibilité par voie intranasale : 46 %[30].	
Décongestionnants intranasaux		
Oxymétazoline **Xylométazoline**	• Voir le chapitre 38 « Rhume et grippe ».	Peuvent être administrées par voie nasale durant une courte période pour traiter la congestion réfractaire chez la femme enceinte.
Décongestionnants oraux		
Pseudoéphédrine	• Voir le chapitre 38 « Rhume et grippe ».	Si un décongestionnant oral est requis pendant quelques doses aux deuxième et troisième trimestres, la pseudoéphédrine est préférée aux autres agents. On évitera son utilisation pendant le premier trimestre. Les décongestionnants intranasaux sont généralement favorisés en raison de leur exposition systémique moindre et de leur efficacité.

Immunothérapie		
ALLERGÈNES SPÉCIFIQUES	• Plusieurs cas rapportés de femmes enceintes ayant eu recours à l'immunothérapie sans effet indésirable rapporté[4]. • Pas d'augmentation du risque de malformation mise en évidence avec l'utilisation de l'immunothérapie sous-cutanée durant le premier trimestre dans une étude de surveillance et 2 études rétrospectives (environ 300 expositions)[4]. • Parmi 185 grossesses exposées à l'immunothérapie sublinguale (traitement commencé durant la grossesse ou poursuivi une fois la grossesse confirmée), pas d'association avec un risque augmenté d'anomalie congénitale, d'avortement spontané ni d'autres issues défavorables[3,4]. Dans la population générale, le traitement sublingual est mieux toléré que celui par voie sous-cutanée[1,2].	En raison d'un faible risque de réaction anaphylactique, l'immunothérapie ne devrait pas être commencée durant la grossesse. Ce traitement n'est toutefois pas contre-indiqué chez la femme qui l'utilisait avant de devenir enceinte, à condition que les doses utilisées demeurent stables. L'augmentation de la dose est effectivement associée à un risque faible, mais possible, de réaction systémique[3,6].
Stabilisateur de mastocytes		
CROMOGLYCATE	• Voir le chapitre 27 « Asthme ».	Le cromoglycate est l'agent le mieux documenté de sa classe et peut être utilisé en tout temps pour soulager les symptômes de la conjonctivite.

Traitements recommandés pour la rhinite allergique pendant l'allaitement

Le traitement de la rhinite allergique est le même pour la femme qui allaite et pour la femme enceinte (voir figure I et tableau I).

Tableau III
Données sur l'innocuité des médicaments utilisés pour le traitement de la rhinite allergique au cours de l'allaitement

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Anticholinergique intranasal		
IPRATROPIUM	• Voir le chapitre 27 « Asthme ».	Peut être utilisé durant l'allaitement pour traiter la rhinorrhée réfractaire.
Antihistaminiques oraux de première génération		
CHLORPHÉNIRAMINE **DIPHENHYDRAMINE** **HYDROXYZINE** **KÉTOTIFÈNE**	• Estimation de la dose de diphenhydramine reçue par l'enfant allaité exclusivement : maximum de 0,3 % de la dose pédiatrique[28]. • Passage dans le lait maternel inconnu pour la chlorphéniramine, l'hydroxyzine et le kétotifène.	Si les antihistaminiques de première génération sont compatibles avec l'allaitement, ceux de deuxième génération sont généralement préférés pour traiter la femme qui allaite.

Chlorphéniramine **Diphenhydramine** **Hydroxyzine** **Kétotifène** (suite)	• Dans une étude de suivi téléphonique menée par un centre d'information en tératologie, des effets indésirables mineurs et non spécifiques (irritabilité, sédation, diarrhée) ont été rapportés chez seulement 8 nourrissons sur 85 enfants exposés à des antihistaminiques par le lait (9,4 %)[32] ; une étude similaire menée par le même groupe de chercheurs rapporte des effets indésirables mineurs (irritabilité, sédation, sommeil diminué) chez 53 nourrissons sur 234 enfants exposés par le lait (22,6 %)[33] ; aucun des effets indésirables n'a justifié une consultation médicale. • Lorsqu'ils sont administrés à forte dose par voie parentérale, les antihistaminiques sont associés à une diminution des niveaux de base de prolactine. Il existe donc un risque théorique que les antihistaminiques entraînent une diminution de la production de lait. Les impacts des antihistaminiques sur la production de lait et le succès de l'allaitement maternel n'ont cependant pas été étudiés[27].	S'il n'y a pas vraiment d'inquiétude pour les enfants allaités, il est cependant recommandé de surveiller l'apparition d'effets sédatifs ou d'irritabilité chez le nourrisson. Si la mère observe une diminution de sa production lactée, l'arrêt de l'antihistaminique est recommandé.
Antihistaminiques oraux de deuxième génération		
Cétirizine	• Passage dans le lait maternel inconnu. • Comme pour la majorité des médicaments, le poids moléculaire est suffisamment faible pour permettre un passage dans le lait maternel[13]. • Médicament utilisé dans la première année de vie chez les enfants.	La cétirizine présente peu de risques pour l'enfant allaité. Il est cependant recommandé de surveiller l'apparition d'effets sédatifs chez le nourrisson.
Desloratadine	• Passage dans le lait maternel inconnu ; la loratadine, prodrogue de la desloratadine, est bien connue en allaitement. • Médicament utilisé dans la population pédiatrique.	La desloratadine présente peu de risques pour l'enfant allaité.
Fexofénadine	• Passage dans le lait maternel inconnu ; le passage de la terfénadine, prodrogue de la fexofénadine, mène à une exposition pour le nourrisson correspondant à moins de 1 % de la dose maternelle ajustée au poids[27,28]. • Médicament utilisé dans la première année de vie chez les enfants.	La fexofénadine présente peu de risques pour l'enfant allaité.
Loratadine	• Au maximum, un nourrisson allaité exclusivement reçoit environ 1 % de la dose maternelle ajustée au poids[27,28]. • Médicament utilisé dans la population pédiatrique.	La loratadine présente peu de risques pour l'enfant allaité.
Antihistaminiques topiques		
Antazoline **Émédastine** **Kétotifène** **Lévocabastine** **Olopatadine** **Phéniramine**	• Le fabricant rapporte que la lévocabastine a été mesurée dans le lait d'une mère qui utilisait cet agent par voie ophtalmique ; la dose reçue par le nourrisson est estimée à environ 5 µg/jour (minime)[27,28].	Ces agents peuvent être utilisés aux doses usuelles par la femme qui allaite.

ANTAZOLINE **ÉMÉDASTINE** **KÉTOTIFÈNE** **LÉVOCABASTINE** **OLOPATADINE** **PHÉNIRAMINE** (suite)	• Aucune donnée en allaitement n'a été retrouvée pour les autres antihistaminiques topiques ; compte tenu de leur faible biodisponibilité lorsqu'administrés par voie topique (voir le tableau II), il est peu probable que ces agents se retrouvent dans le lait maternel en quantité cliniquement significative[27,28].	
Antileucotriènes		
MONTÉLUKAST **ZAFIRLUKAST**	• Voir le chapitre 27 « Asthme »	Les données pharmacocinétiques suggèrent un faible transfert de ces molécules dans le lait ; la poursuite de l'allaitement n'est pas contre-indiquée en cas de prise d'un antileucotriène en adjuvant pour une rhinite réfractaire.
Corticostéroïdes intranasaux		
BÉCLOMÉTHASONE **BUDÉSONIDE** **CICLÉSONIDE** **FLUNISOLIDE** **FLUTICASONE** **MOMÉTASONE** **TRIAMCINOLONE**	• Aucune donnée sur l'usage des corticostéroïdes topiques durant l'allaitement n'a été retrouvée dans la littérature médicale. • Compte tenu de leur faible biodisponibilité lorsqu'administrés par voie intranasale (voir le tableau II), il est peu probable que ces agents se retrouvent dans le lait maternel en quantité cliniquement significative[27,28]. • Aucun effet indésirable n'a été rapporté chez les enfants allaités dont les mères utilisaient des corticostéroïdes topiques[27,28].	Ces agents peuvent être utilisés aux doses usuelles par la femme qui allaite.
Décongestionnants intranasaux		
OXYMÉTAZOLINE **XYLOMÉTAZOLINE**	• Voir le chapitre 38 « Rhume et grippe ».	Peuvent être administrées par voie nasale durant une courte période pour traiter la congestion réfractaire chez la femme qui allaite.
Décongestionnants oraux		
PSEUDOÉPHÉDRINE	• Voir le chapitre 38 « Rhume et grippe ».	Si un décongestionnant oral est requis, la pseudoéphédrine est l'agent de première intention même si son utilisation peut être associée à une diminution de la production lactée. Les décongestionnants intranasaux sont généralement favorisés en raison de leur exposition systémique moindre et de leur efficacité.
Immunothérapie		
ALLERGÈNES SPÉCIFIQUES	• Aucune donnée sur l'usage de l'immunothérapie durant l'allaitement n'a été retracée dans la littérature médicale.	Il est peu probable que ces produits se retrouvent dans le lait maternel.
Stabilisateur de mastocytes		
CROMOGLYCATE	• Voir le chapitre 27 « Asthme ».	Ces agents peuvent être utilisés en tout temps pour soulager les symptômes de la conjonctivite.

Références

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. « Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) ». *Allergy* 2008 ;63 Suppl 86:8-160.
2. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, et al. « BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis ». *Clin Exp Allergy* 2008 ;38:19-42.
3. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. « The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter ». *J Allergy Clin Immunol* 2008 ;122:S1-84.
4. Gilbert C, Mazzotta P, Loebstein R, Koren G. « Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis: a critical review ». *Drug Saf* 2005 ;28:707-19.
5. Ellegard EK. « Pregnancy rhinitis ». *Immunol Allergy Clin North Am* 2006 ;26:119-35, vii.
6. Incaudo GA. « Diagnosis and treatment of allergic rhinitis and sinusitis during pregnancy and lactation ». *Clin Rev Allergy Immunol* 2004 ;27:159-77.
7. Garavello W, Somigliana E, Acaia B, Gaini L, Pignataro L, Gaini RM. « Nasal lavage in pregnant women with seasonal allergic rhinitis: a randomized study ». *Int Arch Allergy Immunol* 2010 ;151:137-41.
8. Ellegard EK, Hellgren M, Karlsson NG. « Fluticasone propionate aqueous nasal spray in pregnancy rhinitis ». *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2001 ; 26:394-400.
9. Seto A, Einarson T, Koren G. « Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis ». *Am J Perinatol* 1997 ;14:119-24.
10. Kallen B. « Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome ». *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002 ;11:146-52.
11. Gilboa SM, Strickland MJ, Olshan AF, Werler MM, Correa A. « Use of antihistamine medications during early pregnancy and isolated major malformations ». *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2009 ;85:137-50.
12. Zierler S, Purohit D. « Prenatal antihistamine exposure and retrolental fibroplasia ». *Am J Epidemiol* 1986 ;123:192-6.
13. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk.* 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins ; 2011:243-4, 58-9, 386-7, 428-30, 707-9, 850-1, 1153, 407-8.
14. Jick H, Holmes LB, Hunter JR, Madsen S, Stergachis A. « First-trimester drug use and congenital disorders ». *JAMA* 1981 ;246:343-6.
15. Aselton P, Jick H, Milunsky A, Hunter JR, Stergachis A. « First-trimester drug use and congenital disorders ». *Obstet Gynecol* 1985 ;65:451-5.
16. Diav-Citrin O, Shechtman S, Aharonovich A, et al. « Pregnancy outcome after gestational exposure to loratadine or antihistamines: a prospective controlled cohort study ». *J Allergy Clin Immunol* 2003 ;111:1239-43.
17. Nageotte MP, Briggs GG, Towers CV, Asrat T. « Droperidol and diphenhydramine in the management of hyperemesis gravidarum ». *Am J Obstet Gynecol* 1996 ;174:1801-5.
18. Saxen I. « Letter: Cleft palate and maternal diphenhydramine intake ». *Lancet* 1974 ;1:407-8.
19. Maclay WP, Crowder D, Spiro S, Turner P. « Postmarketing surveillance: practical experience with ketotifen ». *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984 ;288:911-4.
20. Purello d'Ambrosio F, Tigano V, Lombardo G, Garroccio G, Marcazzò A. « Ketotifen use for allergic asthma during pregnancy ». *Arch Med Interna* (pharma) 1986 ;38:277-86 (résumé).
21. Wolfgang P, Sabine S, Karl S, Frank S. « Pregnancy outcome after exposure to cetirizine/levocetirizine in the first trimester - A prospective controlled study ». *Reprod Toxicol* 2004 ;19:258.
22. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. « The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study ». *Reprod Toxicol* 2008 ;26:19-23.
23. Craig-McFeely PM, Acharya NV, Shakir SA. « Evaluation of the safety of fexofenadine from experience gained in general practice use in England in 1997 ». *Eur J Clin Pharmacol* 2001 ;57:313-20.
24. Kallen B, Olausson PO. « No increased risk of infant hypospadias after maternal use of loratadine in early pregnancy ». *Int J Med Sci* 2006 ;3:106-7.

25. Schwarz EB, Moretti ME, Nayak S, Koren G. « Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis ». *Drug Saf* 2008 ;31:775-88.

26. Salminen L. « Review: systemic absorption of topically applied ocular drugs in humans (résumé) ». *J Ocul Pharmacol* 1990 ;6:243-9.

27. Anderson P, Sauberan J. *LactMed: Drugs and Lactation Database.* US National Library of Medicine http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT [consulté le 23 avri 2012]

28. Hale TW. *Medications and Mothers' Milk.* 14th ed. Amarillo: Hale Publishing; 2010:106-7, 33-4, 220, 312, 408-9, 22, 37-8, 591-2, 617-8, 714-5, 74, 1018-9.

29. Hviid A, Molgaard-Nielsen D. « Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts ». *CMAJ* 2011 ;183:796-804.

30. Salib RJ, Howarth PH. « Safety and tolerability profiles of intranasal antihistamines and intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis ». *Drug Saf* 2003 ;26:863-93.

31. Schatz M, Zeiger RS, Harden K, Hoffman CC, Chilingar L, Petitti D. « The safety of asthma and allergy medications during pregnancy ». *J Allergy Clin Immunol* 1997 ;100:301-6.

32. Ito S, Blajchman A, Stephenson M, Eliopoulos C, Koren G. « Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication ». *Am J Obstet Gynecol* 1993 ;168:1393-9.

33. Moretti ME, Liau-Chu M, Taddio A, Ito S, Koren G. « Adverse events in breastfed infants exposed to antihistamines in maternal milk ». *Reprod Toxicol* 1995 ;9:588.

34. Shaikh WA, Shaik SW. « A prospective study on the safety of sublingual immunotherapy in pregnancy ». *Allergy* 2012 ;67(6):741-3.

Chapitre 27

Asthme

Marie-France Beauchesne et Francine Morin

Généralités

Définition

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes qui entraîne chez les individus prédisposés une hyperréactivité bronchique à divers stimuli avec une obstruction bronchique réversible d'intensité variable[1]. Les symptômes sont la dyspnée, la toux, la respiration sifflante et l'oppression thoracique[1]. Ces symptômes varient dans le temps et peuvent être déclenchés par certains facteurs, dont l'exposition à l'air froid, à l'exercice, aux allergènes, à la fumée de cigarette, ainsi que par l'apparition d'une infection des voies respiratoires (facteur aggravant)[1].

Épidémiologie

L'asthme fait partie des maladies chroniques les plus fréquemment rencontrées pendant la grossesse. Il touche en effet entre 3,7 et 8,4 % des femmes enceintes[2].

Étiologie et facteurs de risque

L'asthme se caractérise par une inflammation chronique qui s'accompagne d'un remodelage des voies aériennes. Elle peut être allergique ou non allergique, mais dans les deux cas, les voies aériennes sont infiltrées par des lymphocytes T

auxiliaires (T-helper) sécrétant des cytokines telles que l'interleukine-4 (IL-4), IL-5 et IL-13. Ces cytokines stimulent les mastocytes, causent une éosinophilie et une leucocytose et augmentent la production d'IgE par les lymphocytes B. Pour développer un phénotype asthmatique, il faut être exposé à un certain stimulus et y être génétiquement prédisposé. Les facteurs déclencheurs les plus fréquents sont les allergènes et les virus[3]. Chez la femme enceinte, la sinusite, la rhinite et les reflux gastro-œsophagiens peuvent aggraver les symptômes de l'asthme. Le traitement de la sinusite et de la rhinite est donc essentiel pour en assurer une bonne maîtrise (se référer aux chapitres 26 « Rhinite allergique » et 36 « Infections des voies respiratoires » pour les traitements recommandés)[2].

Effets de la grossesse sur la maîtrise de l'asthme

Plusieurs études ont examiné l'influence de la grossesse sur l'asthme. Ces études étaient souvent rétrospectives et n'offraient pas une mesure totalement objective de la maîtrise de l'asthme. Selon une étude prospective réalisée en 2003, la condition asthmatique des femmes enceintes s'améliore dans 23 % des cas et se détériore dans 30 % des cas[4]. Il est difficile d'expliquer cette variation de la maîtrise de l'asthme puisque la maladie elle-même varie dans le temps. Toutefois, les changements semblent bien être reliés à la grossesse[5]. Parmi les nombreux facteurs potentiels qui pourraient améliorer la maîtrise de l'asthme, on suggère l'effet anti-inflammatoire du cortisol, dont le taux augmente en grossesse, ainsi que la bronchodilatation médiée par la progestérone. Certains autres facteurs pourraient expliquer la détérioration de l'asthme, notamment la bronchoconstriction médiée par la prostaglandine F2-alpha et l'inhibition compétitive du récepteur des glucocorticoïdes par la progestérone[5]. Le degré de sévérité semble aussi influencer l'évolution de la maladie pendant la grossesse. Dans l'étude prospective citée précédemment, les femmes atteintes d'asthme modéré ont obtenu un taux d'exacerbation de 26 % et un taux d'hospitalisation de 7 %, contre 52 % et 27 % respectivement pour celles atteintes d'asthme sévère[4]. Les exacerbations de l'asthme surviennent plus fréquemment à la fin du deuxième trimestre. Elles sont plus rares après la 37e semaine et à l'accouchement, mais elles peuvent tout de même se produire à n'importe quel moment de la grossesse[6]. Finalement, la maîtrise de l'asthme apparaît semblable d'une grossesse à l'autre. Outre les infections virales respiratoires et l'absence de traitement approprié de corticostéroïdes inhalés (CSI)[7], l'asthme sévère semble être le principal facteur de risque associé aux exacerbations de l'asthme pendant la grossesse.

Effets de l'asthme sur la grossesse

Lorsqu'il est bien maîtrisé, l'asthme présente peu de risque pour la femme enceinte et son fœtus[6]. Un asthme mal maîtrisé pendant la grossesse peut cependant être associé à un risque accru de complications pour la mère et le bébé. Plusieurs études démontrent un lien entre l'asthme, l'hypertension artérielle de grossesse

et la prééclampsie. Il semble que la sévérité de l'asthme soit, plutôt que les exacerbations, un facteur associé à la prééclampsie[6]. Une étude rétrospective récente portant sur 223 512 accouchements (base de données de dossiers médicaux électroniques) a démontré un risque accru de prééclampsie, diabète gestationnel, décollement placentaire, placenta *prævia*, hémorragie et embolie pulmonaire. Cependant, il n'y avait aucune information disponible sur la maîtrise de l'asthme et les traitements utilisés[53]. Les études sur les risques de l'asthme n'arrivent pas toutes aux mêmes conclusions ; plusieurs sont rétrospectives et on peut souvent leur reprocher l'absence de classification de la sévérité et de la maîtrise de l'asthme ainsi que d'une mesure objective du contrôle de la maladie. Selon une revue des études évaluant les issues de grossesse chez la femme enceinte asthmatique, l'asthme léger à modéré peut être associé à une grossesse sans complication, surtout si le traitement de la maladie est conforme aux lignes directrices[6]. Par ailleurs, l'asthme non maîtrisé et les exacerbations sévères sont non seulement associés à un risque accru de morbidité et de mortalité chez la femme enceinte, mais également chez les autres patients.

Effets de l'asthme sur la morbidité fœtale et néonatale

Une augmentation de l'incidence du faible poids à la naissance semble être reliée au nombre et à la sévérité des exacerbations maternelles, à l'asthme sévère[8] et à l'utilisation réduite des corticostéroïdes inhalés[6,8]. Certaines études ont démontré un risque accru de naissance prématurée chez les femmes hospitalisées pour un asthme exacerbé et chez les patientes atteintes d'asthme sévère, en particulier lorsque celui-ci est mal maîtrisé en début de grossesse. Les études de cohortes plus récentes évaluant la mortalité périnatale n'ont cependant pas permis de démontrer une augmentation[6]. Une étude canadienne réalisée en 2009 a noté une incidence plus élevée, mais le rapport de cote n'était plus significatif après l'ajustement pour le poids et l'âge gestationnel à la naissance[9]. Par ailleurs, certaines études ont associé l'utilisation des corticostéroïdes oraux à un plus grand risque de prématurité et de faible poids à la naissance. Il est cependant difficile de séparer les effets des corticostéroïdes des effets de l'asthme sévère ou exacerbé[6,8]. Une augmentation de l'incidence des malformations congénitales a été notée lors d'études récentes[6,10]. L'une d'elles a démontré que le risque n'était pas accru chez les utilisatrices de doses modérées de corticostéroïdes inhalés, mais qu'il était augmenté chez celles traitées avec des doses élevées (> 500 µg/jour en équivalent fluticasone)[11]. Une autre étude a démontré un risque plus élevé de malformation chez les patientes qui présentaient une exacerbation sévère au premier trimestre[12], mais une autre étude menée au Royaume-Uni n'a pas réussi à démontrer cette association[13]. Il est difficile d'évaluer si la cause de l'association est l'asthme ou les médicaments utilisés[6].

Effets à long terme

Les enfants de mère asthmatique ont plus de risques de développer de l'asthme que les autres, en particulier si l'asthme de la mère est mal maîtrisé pendant la grossesse[14]. Ils présentent également un risque accru de dermatite atopique[15].

Outils d'évaluation

Le diagnostic et l'évaluation de la sévérité de l'asthme reposent sur l'évaluation des symptômes et de la fonction pulmonaire (mesure du volume expiratoire maximal en une seconde [VEMS] par spirométrie). On peut également mesurer le débit expiratoire de pointe (DEP) à l'aide d'un débitmètre[1]. On recommande de procéder à une spirométrie lors de la visite initiale, puis d'évaluer mensuellement les symptômes à l'aide d'une spirométrie ou d'un débitmètre, la première étant généralement préférée pour sa fiabilité[2]. Il ne faut pas confondre la dyspnée associée à la grossesse à un symptôme de l'asthme. La dyspnée associée à l'asthme s'accompagne généralement d'une toux, d'une respiration sifflante, de symptômes nocturnes ou d'une oppression thoracique[1]. La spirométrie est une mesure objective et essentielle pour évaluer la maîtrise de l'asthme en grossesse. Si l'asthme n'était pas connu antérieurement, son diagnostic repose sur l'anamnèse et l'examen clinique accompagné de tests de fonction respiratoire avec test de réversibilité aux agonistes bêta-2 à courte durée d'action[16]. Les tests de provocation à la métacholine sont déconseillés en grossesse[17]. La surveillance fœtale est surtout recommandée lors d'exacerbations sévères. Dans les autres cas, l'intensité de la surveillance est déterminée en fonction de la sévérité de l'asthme et de la présence d'autres facteurs de risque. En plus de mesurer le VEMS et/ou le DEP, il faut rechercher les symptômes nocturnes, la fréquence d'utilisation d'agonistes bêta-2 à courte durée d'action et la présence de limitations dans les activités quotidiennes. Il faut également se questionner sur la présence de symptômes tels que la congestion nasale et le reflux gastro-œsophagien[2].

Traitements recommandés pendant la grossesse et l'allaitement

L'asthme doit être traité de façon optimale pendant toute la durée de la grossesse afin de réduire le risque de complication chez la mère et son bébé[2]. Les objectifs généraux de traitement sont les mêmes que ceux hors grossesse (tableau I).

La thérapie repose sur l'éducation, l'établissement d'un plan d'autogestion, le contrôle des facteurs environnementaux et les traitements pharmacologiques[2].

Tableau I
Objectifs de traitement de l'asthme en grossesse (adapté de Lougheed et al.[16])

Critères de maîtrise de l'asthme	
Caractéristique	***Fréquence ou valeur***
Symptômes diurnes	< 4 jours/semaine
Symptômes nocturnes	< 1 nuit/semaine
Activité physique	Normale
Exacerbations	Légères et peu fréquentes
Absentéisme (travail/école)	Aucun
Utilisation d'agonistes bêta-2 à action rapide	< 4 doses/semaine
VEMS ou DEP	≥ 90 % valeur personnelle maximale
Variation diurne DEP *	< 10 % à 15 %

* DEP maximal – DEP minimal divisé par DEP maximal fois 100 pour matin et soir (moyenne sur une période de 2 semaines)

Mesures non pharmacologiques

La patiente doit éviter tout allergène ou irritant susceptible d'aggraver son asthme. L'arrêt du tabac est une mesure très importante et la grossesse est un bon moment pour motiver la patiente à cesser de fumer. Il est dès lors important d'offrir aux patientes concernées un plan de sevrage tabagique et d'éliminer l'exposition au tabac et aux autres sources de fumée[16]. Pour les patientes allergiques aux acariens, on peut conseiller l'utilisation de housses de matelas antiacariens, le lavage à l'eau chaude des draps et l'élimination des tapis. En cas d'allergies aux animaux, il faut éviter le contact. L'utilisation de filtres à air ou le lavage des animaux ne sont pas des mesures efficaces[16]. Toutes les patientes et tous les intervenants doivent être informés des modes d'autogestion et disposer d'un plan d'action écrit. Les patientes doivent par ailleurs recevoir un enseignement sur l'asthme et l'utilisation appropriée des différents dispositifs d'inhalation tels que l'aérosol-doseur, les chambres d'espacement (par ex., l'Aérochambre[MD], le Turbuhaler[MD] et le Diskus[MD]). La vaccination annuelle contre l'influenza est également recommandée.

Mesures pharmacologiques

Il est plus sécuritaire pour la femme enceinte asthmatique de recevoir les médicaments appropriés que d'avoir des symptômes et des exacerbations de l'asthme[2]. Les corticostéroïdes inhalés (CSI) sont la pierre angulaire du traitement pharmacologique. L'approche thérapeutique se présente sous la forme d'étapes ou d'un continuum de traitement qui varie en fonction de la sévérité de l'asthme et de sa maîtrise[2,16] (tableau II). Avant de modifier la pharmacothérapie en raison d'une maîtrise sous-optimale, il convient de vérifier l'adhésion au traitement, la

technique d'inhalation, les mesures d'assainissement de l'environnement et la présence de comorbidités pouvant influencer la maîtrise de l'asthme (par ex., rhinite, sinusite)[2,9,16].

Les exacerbations légères peuvent être traitées en augmentant la dose de CSI (par ex., quadrupler la dose de CSI) tout en poursuivant la prise d'agonistes bêta-2 à courte durée d'action au besoin. Pour le traitement des exacerbations modérées à sévères, une corticothérapie systémique (par ex., prednisone 30-60 mg par voie orale 1 fois par jour pendant 5 jours) doit être instaurée. Une exacerbation sévère peut nécessiter une hospitalisation avec utilisation de corticostéroïdes systémiques, l'administration par voie intraveineuse de sulfate de magnésium, l'ajout d'ipratropium (par ex., dans les 24 premières heures) et, dans certains cas, une antibiothérapie. Il est alors important de maintenir une saturation d'oxygène supérieure à 95 % et d'instaurer une surveillance fœtale.

Les traitements antiasthmatiques recommandés ainsi que les données d'innocuité sur les médicaments antiasthmatiques utilisés pendant la grossesse et l'allaitement sont résumés dans les tableaux suivants (tableaux II, III et IV). La plupart des médicaments antiasthmatiques sont administrés par voie inhalée, ce qui minimise la quantité qui se retrouve dans la circulation systémique de la mère. De nos jours, les antiallergiques et la théophylline sont rarement utilisés pour le traitement de l'asthme.

Une étude de cohortes a évalué les issues de grossesse auprès de femmes exposées aux médicaments antiasthmatiques pendant la grossesse (n=9 971 sous agonistes bêta-2 à courte durée d'action, n=3 133 sous agonistes bêta-2 à longue durée d'action, 12 288 sous CSI, n=172 sous ipratropium, n=571 sous cromolyn, n=152 sous théophylline, n=129 sous montélukast)[18,19]. L'étude a révélé que le risque de prééclampsie, de prématurité (< 37 semaines) et de faible poids pour l'âge gestationnel augmentait avec le nombre de médicaments antiasthmatiques (risque plus élevé lorsque ≥ 3 médicaments), ce qui pourrait être le reflet d'un asthme plus sévère et/ou moins bien maîtrisé[18,19]. Le risque de malformation congénitale était légèrement plus élevé chez les utilisatrices de médicaments (RC : 1,09 ; IC95 % : 1,03-1,15)[20], en particulier pour les malformations cardiaques, les fentes labiales ou palatines et l'atrésie anale. L'analyse de l'incidence de ces trois malformations par médicament a révélé que seule l'association entre le salbutamol et les malformations cardiaques était statistiquement significative (92 cas, RC : 1,38 ; IC95 % : 1,12-1,70), mais le rapport de cote était plus élevé pour d'autres médicaments dont l'augmentation n'était pas statistiquement significative[20]. Une légère augmentation du risque de fente labiopalatine a également été observée chez les patientes utilisant des CSI (RC : 1,39 ; IC95 % : 1,04-1,87), mais ce résultat pourrait être dû au hasard puisque de nombreuses analyses statistiques ont été effectuées[20].

Tableau II
Médicaments antiasthmatiques recommandés durant la grossesse et l'allaitement (adapté du NAEPP Report[2])

Classification de la sévérité et traitement de l'asthme				
Sévérité	***Symptômes diurnes/ nocturnes***	***VEMS/ variabilité du DEP***	***Médicament et posologie***	***Suivi recommandé, commentaires***
Intermittent	≥ 2 jours/ semaine ≤ 2 nuits/ mois	≥ 80 % < 20 %	**Salbutamol** - 200 µg (2 inhalations) prn. **Terbutaline** - 500 µg (1 inhalation) prn.	• Le salbutamol est l'agoniste bêta-2 à courte durée d'action de première intention chez la femme enceinte. Si le salbutamol ou la terbutaline sont utilisés plus de 2 fois par semaine, on doit envisager l'introduction d'un CSI.
Persistant léger	> 2 jours/ semaine mais < 1 fois/jour 3-4 nuits/ mois	≥ 80 % 20-30 %	**Béclométhasone** - 100-200 µg/jour (1 ou 2 fois par jour) (+ salbutamol prn). **Budésonide** - 200-400 µg/jour (1 ou 2 fois par jour) (+ salbutamol ou terbutaline prn). **Fluticasone** - 100-250 µg/jour (1 ou 2 fois par jour) (+ salbutamol prn).	• Le budésonide est le CSI de première intention chez la femme enceinte. La béclométhasone ou le fluticasone peuvent être poursuivis s'ils étaient utilisés avant la grossesse. • Le montélukast est mentionné comme alternative à une faible dose de CSI, mais il existe encore peu de données sur son utilisation pendant la grossesse.
Persistant modéré	Quotidiens > 1 nuit semaine mais < 1 fois/nuit	60-80 % > 30 %	**Béclométhasone** - 100-500 µg/jour + salmétérol 50 µg 2 fois par jour ou formotérol 6-12 µg 2 fois par jour (+ salbutamol prn). **Budésonide** - 200-800 µg/jour + formotérol + 6-12 µg 2 fois par jour (+ salbutamol ou terbutaline prn). **Fluticasone** - 100-500 µg/jour + salmétérol 50 µg 2 fois par jour (+ salbutamol prn).	• Formotérol/salmétérol ne doivent pas être utilisés en monothérapie sans CSI. • À cette étape-ci, le traitement de première intention est d'ajouter le formotérol/salmétérol à une faible dose de CSI (celle spécifiée pour l'asthme persistant léger). • En alternative, on peut poursuivre le CSI en monothérapie et doubler la dose. • Si l'asthme n'est pas suffisamment maîtrisé par une faible dose de CSI associée au salmétérol/formotérol, on doit augmenter la dose de CSI et poursuivre le formotérol/salmétérol. • Le montélukast pourrait être utilisé en thérapie d'ajout aux CSI, mais il existe encore peu de données sur son utilisation en grossesse.

Persistant sévère	Continuels Fréquents	≤ 60 % > 30 %	**BÉCLOMÉTHASONE** - 500-1 000 µg/jour + salmétérol 50 µg 2 fois par jour ou formotérol 6-12 µg 2 fois par jour (+ salbutamol prn) **BUDÉSONIDE** - 800-1 600 µg/jour + formotérol 6-12 µg 2 fois par jour (+ salbutamol ou terbutaline prn) **FLUTICASONE** - 500-1 000 µg/jour + salmétérol 50 µg 2 fois par jour (+ salbutamol prn) **CORTICOSTÉROÏDE ORAL**	• Un corticostéroïde oral doit être considéré dans certains cas d'asthme très sévère. Il sera utilisé à la plus petite dose possible pour conserver la maîtrise de l'asthme ou à dose plus élevée pendant une courte durée (par ex., prednisone 30-60 mg/jour pour 5 jours) pour rétablir la maîtrise de l'asthme. • Certains experts recommandent d'utiliser le budésonide lorsque des doses élevées de CSI sont requises. • La théophylline (200-400 mg/jour pour atteindre une concentration sérique de 30 à 60 µmol/L) peut être envisagée si la maîtrise de l'asthme demeure insuffisante malgré l'utilisation de doses élevées de CSI en association avec le formotérol/salmétérol. Toutefois, cette thérapie nécessite un suivi rigoureux des effets indésirables et des interactions médicamenteuses potentielles.

prn : au besoin

Tableau III

Données sur l'innocuité des antiasthmatiques pendant la grossesse

Médicament	Données d'innocuité	Commentaires
Agonistes bêta-2		
AGONISTES BÊTA-2 (analyse par classe)	• Pas d'augmentation du risque de malformation congénitale, de faible poids à la naissance, de prématurité ou d'hypertension de grossesse dans une étude de cohortes incluant 303 femmes asthmatiques traitées avec des agonistes bêta-2[21]. • Diminution du risque d'hypertension de grossesse observée chez les utilisatrices d'agonistes bêta-2 à courte durée d'action dans une étude cas-témoins[22]. • Augmentation du risque de gastroschisis (RC : 1,94 ; IC95 % : 1,14 à 3,29) chez les femmes asthmatiques traitées avec des bronchodilatateurs dans une étude cas-témoins (n=12 cas et 85 contrôles sous salbutamol ; 2 cas et 11 contrôles sous salmétérol), mais pas d'ajustement pour le niveau de maîtrise ou de sévérité de l'asthme[23]. • Pas d'augmentation du risque de malformation congénitale dans une étude cas-témoins menée auprès de femmes asthmatiques (n=375 cas et 2 085 contrôles sous agonistes-bêta-2 à courte durée d'action ; n=25 cas et 131 contrôles sous agonistes bêta-2 à longue durée d'action)[13].	Le nombre de femmes traitées au premier trimestre n'est pas toujours spécifié dans les études.

	• Pas d'augmentation du risque de retard de croissance intra-utérine et de prématurité dans une étude de suivi prospective menée auprès de 529 femmes asthmatiques traitées avec des agonistes bêta-2 à courte durée d'action et 64 femmes traitées avec des agonistes bêta-2 à longue durée d'action[24].	
Agonistes bêta-2 à courte durée d'action		
SALBUTAMOL	• Pas d'augmentation du risque de malformation congénitale chez les femmes asthmatiques traitées au salbutamol dans une étude de cohortes (n=1 753[25]) et 2 études de suivi prospectives (n=99[26] et n=129[27]). • Une étude cas-témoins révèle une augmentation du risque de malformation cardiaque de type obstructif chez les femmes traitées au salbutamol (n=9 cas et 14 contrôles, dont seulement un sous traitement anti-inflammatoire concomitant; RC : 4,62 ; IC95 % : 1,66 à 12,85), mais ceci peut s'expliquer par la présence d'un asthme mal maîtrisé[28]. • Une étude de cohortes révèle une augmentation du risque de malformation cardiaque liée à l'utilisation de salbutamol (92 cas, 4 560 femmes traitées), mais ceci pourrait être dû au hasard. • Pas d'augmentation du risque de retard de croissance intra-utérine, de faible poids à la naissance et de prématurité dans une étude de cohortes (n=1 753)[25]. • Pas d'augmentation du risque de faible poids à la naissance, de prématurité et de prééclampsie dans 2 études de suivi prospectives (n=98[26] et n=129[27]).	Les agonistes bêta-2 à courte durée d'action sont le traitement de première intention chez la femme enceinte. Ils ne doivent pas être utilisés en monothérapie, sans traitement anti-inflammatoire concomitant pour le traitement de l'asthme persistant.
TERBUTALINE	• Pas d'augmentation du risque de malformation congénitale, de faible poids à la naissance, de prématurité ou de prééclampsie dans 2 études de suivi prospectives (n=5[26] et n=392[27]).	
Agonistes bêta-2 à longue durée d'action		
FORMOTÉROL	• Dans une étude de surveillance sur l'utilisation du formotérol, 33 femmes enceintes ont utilisé le formotérol (dont 30 pendant le premier trimestre). Parmi les 25 naissances, 5 naissances prématurées et 2 malformations congénitales (cardiaque et sténose pylorique) ont été rapportées[29].	Les agonistes bêta-2 à longue durée d'action ne doivent pas être utilisés sans CSI en concomitance. Ils seront utilisés pendant la grossesse lorsque les risques associés à un asthme mal maîtrisé surpassent le faible risque d'effets indésirables potentiels liés à l'administration de cette classe de médicaments.

SALMÉTÉROL	• Une étude de surveillance rapporte que parmi les 65 femmes traitées au salmétérol au premier trimestre, une seule malformation congénitale a été rapportée sur les 47 naissances (« syndrome d'Aarskog »)[30]. • Pas d'augmentation du risque de malformation congénitale, de retard de croissance intra-utérine, de faible poids à la naissance et de prématurité dans une étude de cohortes (n=77)[25]. • Pas d'augmentation du risque de malformation congénitale, de faible poids à la naissance, de prématurité et de prééclampsie dans une étude de suivi prospective (n=11)[26].	
Antiallergiques		
ANTIALLERGIQUE	• Pas d'augmentation du risque de malformation congénitale, de retard de croissance intra-utérine, de faible poids à la naissance et de naissance prématurée dans une étude de cohortes (n=60 femmes exposées au cromolyn ou au nédocromil)[25]. • Augmentation du risque de malformation au niveau du système musculo-squelettique chez les enfants nés de mères traitées aux cromones dans une étude cas-témoins, mais basée sur 5 cas exposés uniquement[13].	Parmi les antiallergiques, le cromolyn est celui pour lequel on possède le plus de données. Il devrait dès lors être préféré au nédocromil si l'un de ces agents est requis. De nos jours, les cromones sont rarement utilisés pour le traitement d'entretien de l'asthme, notamment en raison de l'efficacité mitigée de cette thérapie.
CROMOLYN (cromoglycate)	• Le cromoglycate n'est pas absorbé au niveau des muqueuses[50]. • Pas d'augmentation du risque de malformation majeure dans une étude de surveillance réalisée auprès de 191 enfants exposés au premier trimestre[32]. • Pas d'augmentation du risque de malformation congénitale dans 2 études de suivi (n=158 femmes traitées, dont 151 au premier trimestre[27], et n=296 femmes exposées[31]). • Pas d'augmentation du risque de faible poids à la naissance, de prématurité et de prééclampsie dans une étude de suivi (n=158, dont 151 au premier trimestre[27]).	
NÉDOCROMIL	• Le nédocromil n'est pas absorbé au niveau des muqueuses[50]. • Un rapport mentionne 3 femmes traitées en début de grossesse : 1 avortement spontané et 2 grossesses normales[32]. • Une étude de surveillance basée sur 35 femmes traitées au premier trimestre rapporte 1 cas de malformation congénitale et aucune naissance prématurée[30].	

Anticholinergiques à courte durée d'action		
Ipratropium	• Parmi 37 femmes traitées au premier trimestre, on rapporte 1 cas de malformation congénitale[32]. • Médicament peu absorbé par les muqueuses du fait de sa faible liposolubilité[32].	Peu de données sur son utilisation pendant la grossesse. Généralement réservé au traitement des exacerbations modérées à sévères de l'asthme.
Antileucotriènes		
Montélukast **Zafirlukast**	• 6 cas d'anomalies des membres chez des enfants exposés *in utero* au montélukast dans le suivi post-marketing du fabricant[51] mais aucun autre cas retracé dans la littérature médicale et ce risque spécifique n'a pas été identifié dans les études. Une étude de cohortes rétrospective effectuée sur des réclamations d'assurance n'a pas identifié de cas similaire parmi 1 535 enfants exposés[51]. • Pas d'augmentation du risque de malformation congénitale dans une étude de surveillance (n=230 femmes traitées, dont 182 au premier trimestre ; 7 cas de malformations congénitales)[33]. • Une étude de cohortes a révélé qu'il n'y avait pas d'augmentation du risque de malformation congénitale lorsque les utilisatrices de montélukast (n=180, dont 166 au premier trimestre) étaient comparées aux femmes asthmatiques non exposées, mais que le risque était plus élevé comparativement aux femmes non asthmatiques[34]. De plus, le poids à la naissance était plus faible chez les enfants nés de mères asthmatiques ayant utilisé le montélukast[34]. • Une étude de cohortes menée auprès de 96 femmes asthmatiques traitées aux antileucotriènes (72 au montélukast, 22 au zafirlukast et 2 aux 2 agents, dont 89,6 % au premier trimestre et 50 % pendant toute la durée de la grossesse) a révélé qu'il n'y avait pas d'augmentation du risque de prématurité, de faible poids pour l'âge gestationnel et de prééclampsie. Le risque d'anomalie structurelle majeure (5 cas) était plus élevé lorsque les utilisatrices étaient comparées aux femmes non asthmatiques, mais pas lorsqu'elles étaient comparées aux femmes asthmatiques non exposées[35]. • Pas d'augmentation du risque de retard de croissance intra-utérine ou de prématurité dans une étude de suivi prospective (n= 9, dont 6 sous montélukast)[24].	Les antileucotriènes ne sont pas des agents de première intention pour le traitement de l'asthme chez les femmes enceintes. Ils peuvent toutefois être utilisés si les autres traitements mieux attestés ne maîtrisent pas la condition.

Corticostéroïdes inhalés		
CORTICOSTÉROÏDES INHALÉS (CSI)	• Pas d'augmentation du risque de malformation congénitale dans une étude de cohortes (3 505 mères, 4 561 grossesses, 40 % d'utilisatrices de CSI au premier trimestre)[36], ainsi que dans une étude cas-témoins (n=220 cas et 1 209 témoins exposés aux CSI)[13]. • Une étude de cohortes rapporte une augmentation du risque de malformation congénitale chez les utilisatrices de CSI à dose élevée seulement (n=154), soit plus de 500 µg/jour en équivalent fluticasone, mais ceci pourrait s'expliquer par la présence d'un asthme plus sévère[11]. • Pas d'augmentation du risque de mortalité périnatale dans une étude de cohortes comparant les utilisatrices de CSI (n=5 280) aux non utilisatrices (n= 7 724)[37]. • Poids néonatal semblable lorsque les utilisatrices de CSI (n=72) étaient comparées aux femmes enceintes non asthmatiques[38]. • Pas d'augmentation du risque de retard de croissance intra-utérine (n=136) et de prématurité (n=176) dans une étude de suivi prospective[24]. • Pas d'augmentation du risque d'hypertension de grossesse dans une étude de cohortes[39]. • Aucune donnée sur l'utilisation de la béclométhasone-HFA (QVAR[MD]) et du ciclésonide (Alvesco) chez la femme enceinte n'a été retracée dans la documentation scientifique.	Les corticostéroïdes inhalés sont des agents de première intention pour le traitement d'entretien de l'asthme persistant chez la femme enceinte. Les agents les mieux documentés sont le budésonide et la béclométhasone.
BÉCLOMÉTHASONE CFC	• Pas d'augmentation du risque de malformation congénitale et de prématurité dans une étude de cohortes (n=485)[25]. • Dans un essai clinique randomisé visant à comparer l'efficacité de la béclométhasone (n=194) à celle de la théophylline (n=191) chez des femmes enceintes asthmatiques, les risques de malformation congénitale, de prématurité, de prééclampsie, ainsi que le poids moyen à la naissance étaient similaires entre les 2 groupes[40]. • Pas d'augmentation du risque de faible poids pour l'âge gestationnel dans 2 études de cohortes (n=201[41] et n= 485[25]) et une étude de suivi prospective (n=131[26]).	
BUDÉSONIDE	• Pas d'augmentation du risque de malformation congénitale dans une étude de cohortes (n=2 014[42]) et un essai contrôlé randomisé (n=196[43]). • Pas d'augmentation du risque de mortinaissance dans une étude de cohortes (n=2 968[44]). • Pas d'augmentation du risque de faible poids pour l'âge gestationnel dans 2 études de cohortes (n=2 968[44] et n=43[41]) et une étude de suivi prospective (n=96[26]).	

Licence enqc-10-USR-21169-CMD-21169 accordée le 26 octobre 2022
à Javiera Munoz - Lieu Ressource Parents

Fluticasone	• Pas d'augmentation du risque de faible poids pour l'âge gestationnel dans une étude de suivi prospective (n=233)[26] et une étude de cohortes (n=132)[41].	
Corticostéroïdes systémiques : voir chapitre 20 « Maladies inflammatoires de l'intestin »		
Corticostéroïdes systémiques	• Un risque augmenté de fente labiopalatine associé à la prise de corticostéroïdes lors du premier trimestre a été identifié[32]. Se référer au chapitre 20 « Maladies inflammatoires de l'intestin » pour les données complètes sur le risque. • Pas d'augmentation du risque de malformation congénitale dans une étude de cohortes (n=185)[25] et une étude cas-témoins (n=46 cas et 216 témoins exposés aux corticostéroïdes oraux)[13]. • Augmentation du risque d'hypertension de grossesse dans une étude de cohortes (n=139 femmes traitées aux « corticostéroïdes » en général)[21]. • Augmentation du risque de prééclampsie dans une étude de suivi (n=13 027), mais pas d'ajustement pour le niveau de sévérité de l'asthme. • Augmentation du risque de prématurité et de faible poids à la naissance dans une étude de cohortes (n=185)[25]. • Augmentation du risque de prématurité et de faible poids à la naissance chez les utilisatrices de corticostéroïdes oraux dans une étude de suivi prospective (n=113)[26].	Pour le traitement de l'asthme, la prednisone est l'agent de première intention puisque les enzymes placentaires métabolisent une portion importante de la prednisolone (le métabolite actif) en dérivés peu ou non actifs, ce qui résulte en de faibles concentrations fœtales, soit environ 10 % des concentrations plasmatiques maternelles de prednisolone[45]. Le risque tératogène doit être contrebalancé avec le besoin de traitement pour la santé de la mère. Se référer au chapitre 20 « Maladies inflammatoires de l'intestin ».
Xanthines		
Théophylline	• Pas d'augmentation du risque de malformation congénitale dans une étude de cohortes (n=273)[25] et une étude cas-témoins où 212 femmes asthmatiques sous théophylline (dont 121 au premier trimestre) ont été comparées à 292 femmes asthmatiques sans théophylline[46]. • Pas d'augmentation du risque de prématurité et de faible poids pour l'âge gestationnel dans une étude de cohortes (n=273)[25]. • Augmentation du risque de prééclampsie lorsque les femmes asthmatiques sous théophylline étaient comparées aux femmes non asthmatiques seulement (les patientes sous théophylline avaient un asthme plus sévère et ont reçu plus de corticostéroïdes systémiques)[46]. Pas d'augmentation du risque de prééclampsie dans une autre étude (n=85)[47].	La théophylline peut être utilisée durant la grossesse si la condition de la patiente le justifie. Un suivi étroit des effets indésirables et des concentrations sériques est recommandé.

Autres médicaments		
OMALIZUMAB	• Anticorps anti-IgE humanisé, administré par voie sous-cutanée chez les asthmatiques sévères. • Chez les animaux, à des doses allant jusqu'à 12 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, il n'y a pas eu de tératogénicité, d'embryotoxicité ou de toxicité maternelle[32]. • Des données du fabricant indiquent un taux d'avortements spontanés chez 29 femmes traitées en début de grossesse comparable à la population générale (14 %) ; les données sur les bébés ne sont pas connues[32]. • Une affiche présentée dans un congrès mentionne 136 enfants exposés à l'omalizumab, majoritairement au premier trimestre. Le taux de malformations majeures était similaire à celui attendu dans la population générale, pas de patron d'anomalies identifié[52].	Innocuité non établie. L'omalizumab n'est pas un traitement de première intention durant la grossesse, mais le traitement ne devrait pas être cessé si la mère en a besoin pour maîtriser son asthme[32].

Tableau IV
Données sur l'innocuité des antiasthmatiques pendant l'allaitement[48,49]

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Agonistes bêta-2 à courte durée d'action		
SALBUTAMOL	• Données pharmacocinétiques : - PM : 239 daltons ; - BP : < 10 % ; - BO : 100 %. • Aucune étude évaluant l'innocuité du salbutamol au cours de l'allaitement n'a été retracée dans la documentation scientifique.	Les agonistes bêta-2 à courte durée d'action par voie inhalée sont compatibles avec l'allaitement. Si le salbutamol est utilisé par voie orale, il est possible que de l'agitation et des tremblements soient observés chez le nourrisson.
TERBUTALINE	• Données pharmacocinétiques : - PM : 225 daltons ; - BO : 33-55 % ; - LPP : 20 %. • Si la voie orale est employée, la dose relative chez le nourrisson est estimée à 0,2-0,7 % de la DMAP ; concentration indétectable dans le sérum d'un enfant.	
Agonistes bêta-2 à longue durée d'action		
FORMOTÉROL	• Données pharmacocinétiques : - PM : 840 daltons ; - LPP : 64 % ; - Faible concentration plasmatique maternelle lorsqu'inhalé. • Aucune étude évaluant l'innocuité du formotérol au cours de l'allaitement n'a été retracée.	Puisque ces agents ont une faible biodisponibilité pulmonaire, on les considère compatibles avec l'allaitement.

Salmétérol	• Données pharmacocinétiques : - PM : 416 daltons ; - LPP : 98 % ; - Faible concentration plasmatique maternelle lorsqu'inhalé. • Aucune étude évaluant l'innocuité du formotérol au cours de l'allaitement n'a été retracée.	
Antiallergiques		
Cromolyn (cromoglycate)	• Données pharmacocinétiques : - PM : 468 daltons ; - BO : < 1 % ; - BP : 8 % ; - LPP : 76 %. • Aucune étude évaluant l'innocuité du cromolyn au cours de l'allaitement n'a été retracée.	Puisque ces agents ont une faible biodisponibilité systémique, on les considère compatibles avec l'allaitement.
Nédocromil	• Données pharmacocinétiques : - PM : 371 daltons ; - BO : < 8-17 % ; - LPP : 89 %. • Aucune étude évaluant l'innocuité du nédocromil au cours de l'allaitement n'a été retracée.	
Anticholinergiques à courte durée d'action		
Ipratropium	• Ammonium quaternaire. • Données pharmacocinétiques : - PM : 412 daltons ; - BP : 0,03-10 % ; - BO : 0-2 %. • Aucune étude évaluant l'innocuité de cet agent au cours de l'allaitement n'a été retracée.	En raison de la structure moléculaire (ammonium quaternaire), il est peu probable que le passage dans le lait maternel soit important.
Antileucotriènes		
Montélukast	• Données pharmacocinétiques : - PM : 608 daltons ; - BO : 64 % ; - LPP : 99 %. • Aucune étude évaluant l'innocuité du montélukast au cours de l'allaitement n'a été retracée dans la documentation scientifique.	En raison de la forte liaison aux protéines plasmatiques, il est peu probable que le passage dans le lait maternel soit important.
Zafirlukast	• Données pharmacocinétiques : - PM : 575 daltons ; - BO : faible ; - LPP : > 99 %. • Données du fabricant : la dose théorique à laquelle est exposé le nourrisson correspond 0,65 % de la DMAP.	Le passage dans le lait maternel semble faible.

Corticostéroïdes inhalés		
CORTICOSTÉROÏDES INHALÉS - Béclométhasone - Budésonide - Ciclésonide - Fluticasone	• Données pharmacocinétiques : - PM béclométhasone : 409 daltons ; - PM budésonide : 430 daltons ; - PM ciclésonide : 450 daltons ; - PM fluticasone : 500 daltons ; - BP : faible. • La dose relative pour le budésonide chez le nourrisson est estimée à 0,3 % de la DMAP.	Puisque ces agents ont une faible biodisponibilité pulmonaire, on les considère compatibles avec l'allaitement.
Corticostéroïdes systémiques		
CORTICOSTÉROÏDES SYSTÉMIQUES (prednisone)	Voir chapitre 20 « Maladies inflammatoires de l'intestin ».	
Xanthines		
THÉOPHYLLINE	• Données pharmacocinétiques : - PM : 180 daltons ; - BO : 76 % ; - LPP : 56 %. • Concentrations dans le lait maternel similaires aux concentrations plasmatiques chez la mère. • La dose théorique reçue par le nourrisson est estimée à 5,8 % de la DMAP. • Le temps de demi-vie est prolongé chez le nouveau-né.	Si le passage dans le lait maternel semble faible, il est cependant prudent de surveiller l'apparition de signes de toxicité (irritabilité, nausées, vomissements, tachycardie) chez l'enfant. Un cas d'irritabilité et de sommeil perturbé a été rapporté chez un nourrisson allaité, les jours où la mère prenait la théophylline.
Autres médicaments		
OMALIZUMAB	• Données pharmacocinétiques : - PM : 149 000 daltons. • Il n'existe aucune étude sur le passage de l'omalizumab dans le lait maternel.	Vu son poids moléculaire élevé, le passage de l'omalizumab dans le lait maternel doit être faible.

PM : poids moléculaire ; BO : biodisponibilité orale ; BP : biodisponibilité pulmonaire ; LPP : liaison aux protéines plasmatiques ; DMAP : dose maternelle ajustée au poids

Références

1. Dombrowski MP, Schatz M. « Asthma in pregnancy ». *Clin Obstet Gynecol* 2010;53:301-10.
2. NAEPP expert panel report. « Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update ». *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:34-46.
3. Murphy DM, O'Byrne PM. « Recent advances in the pathophysiology of asthma ». *Chest* 2010;137:1417-26.
4. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, et al. « Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification ». *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:283-8.
5. Gluck JC, Gluck PA. « The effect of pregnancy on the course of asthma ». *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:63-80.
6. Murphy VE, Gibson PG. « Asthma in pregnancy ». *Clin Chest Med* 2011;32:93-110, ix.
7. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. « Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes ». *Thorax* 2006;61:169-76.
8. Firoozi F, Lemiere C, Ducharme FM, et al. « Effect of maternal moderate to severe asthma on perinatal outcomes ». *Respir Med* 2010;104:1278-87.
9. Breton MC, Beauchesne MF, Lemiere C, Rey E, Forget A, Blais L. « Risk of perinatal mortality associated with asthma during pregnancy ». *Thorax* 2009;64:101-6.

10. Blais L, Kettani FZ, Elftouh N, Forget A. « Effect of maternal asthma on the risk of specific congenital malformations: A population-based cohort study ». *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2010;88:216-22.
11. Blais L, Beauchesne MF, Lemiere C, Elftouh N. « High doses of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and congenital malformations ». *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1229-34 e4.
12. Blais L, Forget A. « Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women ». *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1379-84, 84 e1.
13. Tata LJ, Lewis SA, McKeever TM, et al. « Effect of maternal asthma, exacerbations and asthma medication use on congenital malformations in offspring: a UK population-based study ». *Thorax* 2008;63:981-7.
14. Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF, et al. « Control and severity of asthma during pregnancy are associated with asthma incidence in offspring: two-stage case-control study ». *Eur Respir J* 2009;34:579-87.
15. Martel MJ, Beauchesne MF, Malo JL, et al. « Maternal asthma, its control and severity in pregnancy, and the incidence of atopic dermatitis and allergic rhinitis in the offspring ». *J Pediatr* 2009;155:707-13 e1.
16. Lougheed MD, Lemiere C, Dell SD, et al. « Canadian Thoracic Society Asthma Management Continuum--2010 Consensus Summary for children six years of age and over, and adults ». *Can Respir J* 2010;17:15-24.
17. Schatz M, Dombrowski MP. « Clinical practice. Asthma in pregnancy ». *N Engl J Med* 2009;360:1862-9.
18. Kallen B, Otterblad Olausson P. « Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 1. Maternal characteristics, pregnancy and delivery complications ». *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:363-73.
19. Kallen B, Otterblad Olausson P. « Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 2. Infant characteristics excluding congenital malformations ». *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:375-81.
20. Kallen B, Otterblad Olausson P. « Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 3. Congenital malformations in the infants ». *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:383-8.
21. Alexander S, Dodds L, Armson BA. « Perinatal outcomes in women with asthma during pregnancy ». *Obstet Gynecol* 1998;92:435-40.
22. Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF, et al. « Use of short-acting beta2-agonists during pregnancy and the risk of pregnancy-induced hypertension ». *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:576-82.
23. Lin S, Munsie JP, Herdt-Losavio ML, et al. « Maternal asthma medication use and the risk of gastroschisis ». *Am J Epidemiol* 2008;168:73-9.
24. Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Saftlas A, Beckett WS, Leaderer BP. « Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies ». *Obstet Gynecol* 2003;102:739-52.
25. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, et al. « The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes ». *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1040-5.
26. Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, Johnson D, Chambers CD. « Asthma medication use in pregnancy and fetal growth ». *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:503-9.
27. Schatz M, Zeiger RS, Harden K, Hoffman CC, Chilingar L, Petitti D. « The safety of asthma and allergy medications during pregnancy ». *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:301-6.
28. Lin S, Herdt-Losavio M, Gensburg L, Marshall E, Druschel C. « Maternal asthma, asthma medication use, and the risk of congenital heart defects ». *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2009;85:161-8.
29. Wilton LV, Shakir SA. « A post-marketing surveillance study of formoterol (Foradil): its use in general practice in England ». *Drug Saf* 2002;25:213-23.
30. Wilton LV, Pearce GL, Martin RM, Mackay FJ, Mann RD. « The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England ». *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:882-9.
31. Wilson J. « Utilisation du chromoglycate de sodium au cours de la grossesse ». *Acta Ther* 1982;8:45-51.
32. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation.* 9th ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins; 2011, .
33. Merck Research Laboratories. *Tenth annual report on exposure during pregnancy from the Merck pregnancy registry for Singulair™ (montelukast sodium) covering the period from U.S. approval (February 20, 1998) through July 31,* 2008. Merck Research Labs, West Point, PA.
34. Sarkar M, Koren G, Kalra S, et al. « Montelukast use during pregnancy: a multicentre, prospective, comparative study of infant outcomes ». *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:1259-64.
35. Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, et al. « Safety of leukotriene receptor antagonists in pregnancy ». *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:618-25.
36. Blais L, Beauchesne MF, Rey E, Malo JL, Forget A. « Use of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among women with asthma ». *Thorax* 2007;62:320-8.

37. Breton MC, Beauchesne MF, Lemiere C, Rey E, Forget A, Blais L. « Risk of perinatal mortality associated with inhaled corticosteroid use for the treatment of asthma during pregnancy ». *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:772-7 e2.

38. Murphy VE, Zakar T, Smith R, Giles WB, Gibson PG, Clifton VL. « Reduced 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity is associated with decreased birth weight centile in pregnancies complicated by asthma ». *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1660-8.

39. Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF, et al. « Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case-control study ». *BMJ* 2005;330:230.

40. Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, et al. « Randomized trial of inhaled beclomethasone dipropionate versus theophylline for moderate asthma during pregnancy ». *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:737-44.

41. Namazy J, Schatz M, Long L, et al. « Use of inhaled steroids by pregnant asthmatic women does not reduce intrauterine growth ». *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:427-32.

42. Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. « Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy ». *Obstet Gynecol* 1999;93:392-5.

43. Silverman M, Sheffer A, Diaz PV, et al. « Outcome of pregnancy in a randomized controlled study of patients with asthma exposed to budesonide ». *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:566-70.

44. Norjavaara E, de Verdier MG. « Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2,968 pregnant women exposed to budesonide ». *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:736-42.

45. Guillonneau M, Jacqz-Aigrain E. « Corticothérapie à visée maternelle. Pharmacologie et retentissement fœtal ». *J Gynecol Obstet Biol Reprod* (Paris) 1996;25:160-7.

46. Stenius-Aarniala B, Riikonen S, Teramo K. « Slow-release theophylline in pregnant asthmatics ». *Chest* 1995;107:642-7.

47. Dombrowski MP, Bottoms SF, Boike GM, Wald J. « Incidence of preeclampsia among asthmatic patients lower with theophylline ». *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:265-7.

48. De Schuiteneer B. De Coninck B. *Médicaments et allaitement.* Paris: Arnette Blackwell S.A.; 1996.

49. Hale TW. *Medications and Mothers' Milk.* 14th ed. Amarillo:Hale Publishing; 2010.

50. Demoly P, Piette V, Daures JP. « Treatment of allergic rhinitis during pregnancy ». *Drugs* 2003 ; 63 (17) : 1813-1820.

51. Nelsen LM, Shields KE, Cunningham ML, Stoler JM, Bamshad MJ, Eng PM, et al. « Congenital malformations among infants born to women receiving montelukast, inhaled corticosteroids, and other asthma medications ». *J Allergy Clin Immunol* 2012 ; 129 : 251-4.e1-6.

52. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle A, Thorp JM Jr., Chen H, Miller MK, et al. « The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): An observational study of the safety of omalizumab during pregnancy in women with asthma ». Présenté à l'American Thoracic Society International Conference [18-23 Mai 2012] San Francisco. *Am J Respir Crit Care Med* 185;2012:A4221.

53. Mendola P, Laughan SK, Nönnistö TI et al. « Obstetric complications among US Women with asthma ». *Am J Obstet Gynecol.* 2013 ; 208 (2) : 127. e1-8.

Chapitre 28

Anti-infectieux durant la grossesse

Lauriane Ginefri et Ema Ferreira

Tableau I
Données d'innocuité des antibiotiques durant la grossesse

Antibiotique	Bio-disponibilité	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Acide fusidique	Percutanée : environ 2 %[1]. Ophtalmique : pas élucidée, mais probablement négligeable.	• Aucun effet tératogène observé chez une espèce animale[2]. • Aucune étude sur l'utilisation chez la femme enceinte n'a été retrouvée.	L'absorption par voie percutanée est faible et une utilisation sur une petite surface peut être envisagée.
Aminosides			
Amikacine **Capréomycine** (disponible au Canada par le Programme d'accès spécial) **Framycétine** **Gentamicine** **Kanamycine** (disponible au Canada par le Programme d'accès spécial)	**Framycétine** Topique : négligeable en application sur une peau intacte[3]. **Gentamicine** Cutanée : 5 %[3]. Aérosol : 1,5 à 34 %[3].	• Pas d'association avec une augmentation du taux de malformations congénitales dans une étude cas-témoins (gentamicine, streptomycine, spectinomycine, tobramycine par voie parentérale et néomycine par voie orale)[4]. • Pas d'augmentation du taux de malformations majeures dans 2 études de surveillance cumulant 246 expositions à des aminosides au premier trimestre (néomycine, streptomycine, tobramycine)[5].	Lorsque la situation clinique le justifie, les aminosides peuvent être utilisés au cours de la grossesse. Le risque d'un effet ototoxique en cas d'exposition *in utero* semble faible d'après les résultats d'études récentes. Éviter le recours à la kanamycine et à la streptomycine par voie systémique du fait des cas d'ototoxicités rapportés. Des dosages des taux sériques d'aminosides administrés par voie systémique sont recommandés chez la mère pour assurer l'efficacité et prévenir la toxicité associée au traitement.

Aminosides (suite)			
NÉOMYCINE **PAROMOMYCINE** **RIBOSTAMYCINE** **STREPTOMYCINE** **TOBRAMYCINE**	**Néomycine** Orale et rectale : négligeables 0,6-0,8 %[3] Percutanée : indécelable (sérum et urine)[3]. **Paromomycine** Orale : minimale[3]. **Tobramycine** Orale : négligeable[3]. Ophtalmique : inconnue, mais probablement faible . Inhalation : 1-17 %[3].	• Aucune différence dans les issues de grossesse (naissance prématurée, poids à la naissance, transfert en unité de soin néonatal spécialisé) entre 57 patientes traitées pour une pyélonéphrite aiguë par une association ampicilline/gentamicine intraveineuse et 62 femmes traitées par céphalosporines. Traitement effectué avant 24 semaines de gestation[6]. • 2 cas isolés de malformations rénales publiés à la suite d'une exposition *in utero* à la gentamicine au cours du premier trimestre[7,8]. • 2 cas d'exposition *in utero* à la capréomycine chez des patientes atteintes de tuberculose multirésistante, une jusqu'à 14 semaines de gestation et l'autre toute la grossesse : l'enfant exposé jusqu'à 14 semaines a présenté une ototoxicité modérée[9]. • 10 cas d'ototoxicité rapportés à la suite d'une exposition *in utero* à la kanamycine[5]. • Quelques cas isolés d'ototoxicité chez des enfants exposés à la streptomycine au cours de la grossesse[5,10]. • Une étude de cohortes n'a pas mis en évidence de toxicité auditive parmi 40 enfants exposés à la gentamicine au cours du deuxième ou du troisième trimestre[11]. • Aucune différence significative en termes de malformations majeures, ototoxicité néonatale, anomalies mineures, prématurité et poids de naissance entre 85 enfants exposés à la ribostamycine au premier trimestre et 170 contrôles[12].	Effectuer l'évaluation des fonctions auditives de routine chez les nouveau-nés exposés *in utero.* Une évaluation rénale une semaine après la naissance peut également être envisagée selon les signes cliniques. Les aminosides par voie topique ont une absorption négligeable et les quantités présentes dans les formes ophtalmiques, otiques ou rectales sont faibles. Leur utilisation ne devrait donc pas comporter de risque pour l'enfant exposé. Les données sur l'utilisation des aminosides en doses uniquotidiennes durant la grossesse sont très limitées.
BACITRACINE	Orale : négligeable[3]. Mucocutanée : négligeable[13]. Ophtalmique et otique : inconnues, mais probablement faibles.	• Aucune étude animale répertoriée. • Étude de surveillance réalisée auprès de 18 femmes traitées au premier trimestre (voie d'administration non précisée) : pas d'augmentation du risque de malformation mise en évidence[5].	En dépit de la faible quantité de données disponibles, l'utilisation topique de la bacitracine peut être envisagée en raison de son absorption négligeable.

Carbapénems			
DORIPÉNEM **ERTAPÉNEM** **IMIPÉNEM** **MÉROPÉNEM**		• Études animales : aucun effet tératogène observé avec l'ertapénem, l'imipénem/cilastatin et le méropénem chez au moins 2 espèces animales[2,5]. • Aucune donnée sur son utilisation chez la femme enceinte au premier trimestre n'a été retrouvée.	La structure et le mécanisme d'action des carbapénems sont similaires à ceux des pénicillines. Les carbapénems ne sont pas des antibiotiques de première intention pendant la grossesse. Cependant, la gravité des situations nécessitant leur utilisation justifie leur emploi au cours de la grossesse.
Céphalosporines			
Première génération : **CÉFADROXIL** **CÉPHALEXINE** **CÉPHALOTINE** **CÉFAZOLINE** Deuxième génération : **CÉFACLOR** **CÉFOTÉTANE** **CÉFOXITINE** **CEFPROZIL** **CÉFUROXIME** Troisième génération : **CÉFIXIME** **CÉFOTAXIME** **CEFTAZIDIME** **CEFTIZOXIME** **CEFTRIAXONE** Quatrième génération : **CÉFÉPIME**		• Plus de 6300 cas d'exposition aux céphalosporines au premier trimestre rapportés (davantage de données avec les céphalosporines de première génération : céphalexine) : pas d'augmentation du taux de malformations congénitales[5,14,15]. • Aucun effet observé sur le développement physique ou mental de 80 enfants exposés au céfuroxime à un moment de la grossesse avec un suivi pouvant aller jusqu'à 18 mois de vie[15]. • Études cas-témoins : pas d'association entre l'utilisation de céphalosporines pendant la grossesse et une augmentation du taux de malformations congénitales[16,17].	Les céphalosporines peuvent être utilisées tous les trimestres de la grossesse.
CHLORAMPHÉNICOL	Ophtalmique : pas élucidée, mais probablement faible.	• Pas d'augmentation du taux de malformations majeures chez 98 nouveau-nés exposés au chloramphénicol au premier trimestre[5]. • Pas de lien entre une exposition au chloramphénicol par voie orale en début de grossesse et la survenue de malformations congénitales dans une étude cas-témoins[18]. • Aucune issue de grossesse défavorable décrite dans plusieurs séries et notifications de cas (trimestre d'exposition non précisé)[5].	L'utilisation du chloramphénicol devrait être réservée à des infections ne répondant pas à d'autres antibiotiques.

CHLORAMPHÉNICOL (suite)		• Un rapport a décrit la survenue de collapsus cardiovasculaire (*gray baby syndrom*e) chez des bébés exposés en fin de grossesse (pas de détails disponibles). Le *gray baby syndrome* est bien décrit chez des nouveau-nés qui reçoivent directement du chloramphénicol[5].	
CLINDAMYCINE	Cutanée : 4-5 %[3]. Vaginale : 0,6-11 %[3].	• Expérience clinique importante. • Pas d'augmentation du risque de malformation majeure chez 647 nouveau-nés exposés au premier trimestre à la clindamycine par voie orale ou topique dans une étude de surveillance[5]. • 169 expositions rapportées dans 2 études (une pour évaluer l'effet sur le poids à la naissance et l'autre pour le traitement du paludisme en association avec la quinine) au deuxième ou troisième trimestre. Pas d'augmentation de l'incidence des anomalies congénitales[19,20].	La clindamycine peut être utilisée tous les trimestres et est le traitement de première intention de la vaginose bactérienne (par voie orale) chez la femme enceinte.
COLISTIMÉTHATE	Par nébulisation : concentrations très inférieures à celles obtenues par voie intraveineuse[21].	• Aucun effet tératogène mis en évidence chez 3 espèces animales[2]. • Aucun cas d'exposition chez la femme enceinte n'a été retrouvé dans la littérature médicale.	Le colistiméthate en nébulisation peut être utilisé si nécessaire durant la grossesse, car son absorption ne semble pas cliniquement significative. En l'absence de données sur son utilisation chez la femme enceinte, son administration par une autre voie devrait être évitée.
DAPTOMYCINE		• Pas d'effet tératogène identifié chez plusieurs espèces animales[5]. • 3 cas rapportés d'utilisation de la daptomycine pendant le deuxième ou le troisième trimestre de la grossesse : une issue inconnue et 2 enfants sans malformations majeures identifiées[5].	Les données sont insuffisantes pour évaluer l'innocuité de la daptomycine.
Fluoroquinolones			
BÉSIFLOXACINE **CIPROFLOXACINE** **GATIFLOXACINE** **LÉVOFLOXACINE** **MOXIFLOXACINE** **NORFLOXACINE** **OFLOXACINE**	Ophtalmique ou otique : concentrations sériques basses ou indécelables[22]. La lévofloxacine est l'énantiomère S de l'ofloxacine.	• La ciprofloxacine et la norfloxacine sont les 2 molécules les plus étudiées de la classe. Quelques données disponibles également sur l'ofloxacine. Aucun cas d'exposition à une autre fluoroquinolone n'a été retrouvé.	Il faut privilégier des antibiotiques dont l'utilisation pendant la grossesse est mieux documentée et réserver les fluoroquinolones au traitement des infections résistantes ou compliquées. Si la ciprofloxacine et la norfloxacine sont les molécules de la classe les plus étudiées, l'utilisation des autres quinolones ne semble cependant pas contre-indiquée lorsque nécessaire

Bésifloxacine **Ciprofloxacine** **Gatifloxacine** **Lévofloxacine** **Moxifloxacine** **Norfloxacine** **Ofloxacine** (suite)		• Risque théorique de fœtotoxicité selon les études animales effectuées chez des chiens, des souris et des rats qui ont présenté des arthropathies à la suite de la prise de quinolones[5]. Aucune preuve d'augmentation de l'incidence des arthralgies chez les enfants ayant reçu des fluoroquinolones[23]. Aucun cas d'arthropathie chez les enfants exposés *in utero* à des quinolones n'a été retrouvé jusqu'à présent. Aucune différence significative observée dans le développement de 204 enfants exposés durant la grossesse par rapport à un groupe témoin[24,25]. • Environ 1 400 expositions aux fluoroquinolones au premier trimestre dans plusieurs études : pas d'augmentation du taux de malformations majeures mise en évidence ni de patron d'anomalies décrit[5,24-29]. • Méta-analyse regroupant 5 études réalisées auprès de 984 femmes traitées au premier trimestre (certaines données communes avec les expositions ci-dessus) : pas d'augmentation significative du risque de malformation majeure, de prématurité, de petit poids à la naissance ou de mortinaissance[30]. • Pas d'association entre une exposition périconceptionelle aux quinolones et un risque augmenté de malformation majeure dans une étude cas-témoins[17].	L'exposition aux quinolones durant la grossesse ne requiert pas de suivi obstétrical particulier.
Fosfomycine		• Aucun effet tératogène mis en évidence chez 2 espèces animales[2]. • Bien que l'efficacité de la fosfomycine en dose unique dans les cystites non compliquées ait été évaluée dans différentes études, peu de données sont cependant disponibles sur les issues de grossesse, en particulier en cas d'exposition au premier trimestre[5].	La fosfomycine est réservée au traitement des infections urinaires non compliquées à partir du deuxième trimestre. Toutefois, une exposition accidentelle au premier trimestre ne requiert pas de suivi obstétrical particulier.
Gramicidine	Cutanée, oculaire, muqueuses : négligeable[3].	• Aucune étude animale répertoriée. • Étude de surveillance réalisée auprès de 61 femmes traitées au premier trimestre : pas d'augmentation du risque de malformation majeure mise en évidence[5].	Si les données limitées ne permettent pas d'évaluer précisément les risques, l'utilisation topique de la gramicidine peut malgré tout être envisagée en raison de son absorption négligeable.

LINCOMYCINE		• Pas d'augmentation du taux de malformations rapportée ni de trouble du développement chez 302 enfants exposés à la lincomycine par voie orale à différents moments de la grossesse[5].	Une exposition à la lincomycine au cours du premier trimestre ne requiert pas de suivi obstétrical particulier. Cependant, en raison du nombre limité de données, il est recommandé de privilégier des traitements mieux documentés.
LINÉZOLIDE		• Aucun effet tératogène observé chez 2 espèces animales pour des doses entraînant une toxicité maternelle[5]. • Un cas d'exposition au linézolide chez une patiente de 14 semaines d'aménorrhée, 600 mg 2 fois par jour pendant 4 semaines, aucune malformation rapportée[31].	Le linézolide n'est pas un agent de première intention pendant la grossesse et devrait être utilisé uniquement en l'absence d'autres options de traitement et si la condition maternelle le justifie.
Macrolides			
AZITHROMYCINE		• Pas d'augmentation du risque d'anomalie congénitale observée parmi plus de 2 430 expositions au premier trimestre[26,32-34,136] et 2 500 au cours de la grossesse[35]. • Plusieurs études ont évalué l'efficacité de l'azithromycine en dose unique dans le traitement de la chlamydiose aux deuxième et troisième trimestres principalement, sans toutefois étudier les issues de grossesse (voir chapitre 32 « Infections transmissibles sexuellement »)[36-39].	L'azithromycine peut être utilisée tous les trimestres de la grossesse.
CLARITHROMYCINE		• Pas d'augmentation du taux de malformations congénitales notée chez plus de 760 femmes traitées au cours du premier trimestre dans plusieurs études[5,33,34,40,41,136].	Une exposition à la clarithromycine au cours de la grossesse ne semble pas inquiétante et ne requiert pas de suivi obstétrical particulier.
ÉRYTHROMYCINE		• Pas d'augmentation du risque de malformation congénitale parmi plus de 13 700 expositions au premier trimestre dans 3 études de cohortes et 4 études de surveillance (sels d'érythromycine non précisés) [5,26,34,42-44]. • Aucun effet tératogène observé après une exposition pendant les deuxième et troisième mois de grossesse ou pendant la période périconceptionelle dans 2 études cas-témoins[17,45].	L'érythromycine peut être utilisée tous les trimestres de la grossesse. Les sels d'estolate doivent être évités à cause du risque d'hépatotoxicité maternelle. Le risque de sténose du pylore a été identifié par une seule équipe et n'a pas été confirmé dans plusieurs autres études. Si le risque existe, il est probablement faible.

Érythromycine (suite)		• Augmentation du taux de malformations cardiaques et de sténose du pylore dans une étude prospective réalisée à partir de registres de naissances (1 844 bébés exposés à l'érythromycine en début de grossesse)[46]. Pas de confirmation du risque de sténose du pylore avec la prise de macrolides pendant la grossesse dans une étude cas-témoins et 2 études rétrospectives[47-49]. Pas de confirmation du risque de malformation majeure dans 2 études de cohortes publiées sous forme de résumés[43,44]. • Risque augmenté de déficience motrice légère (1,2 fois, faiblement significatif) et de paralysie cérébrale (1,9 fois) dans une étude de suivi au long cours d'enfants exposés à l'érythromycine pendant la grossesse pour travail prétermе[50]. Ce risque n'a pas été confirmé par une étude du même groupe pour le traitement de la rupture prématurée des membranes[51]. • Hépatotoxicité réversible décrite avec l'estolate d'érythromycine chez la femme enceinte[52].	
Spiramycine		• Aucune donnée animale. • Pas d'association entre l'exposition à un macrolide (spiramycine, roxithromycine, oleadomycine ou josamycine) au premier trimestre et des anomalies congénitales dans une étude cas-témoins[53]. • Pas de patron de malformations rapporté ni d'issue de grossesse défavorable dans différents cas publiés visant à étudier l'efficacité du traitement de la toxoplasmose[5].	On ne s'attend pas à ce que la spiramycine soit associée à un risque augmenté d'anomalies. Elle est recommandée pour la prévention de la toxoplasmose congénitale.
Télithromycine		• Aucun effet tératogène mis en évidence chez 2 espèces animales[5]. • Aucune donnée sur son utilisation chez la femme enceinte n'a été retrouvée.	L'utilisation de la télithromycine pendant la grossesse est à éviter en raison du manque de données et de l'existence d'options de traitement mieux connues.
Méthénamine		• Pas d'augmentation du risque de malformations majeures parmi 258 enfants exposés au premier trimestre dans 2 études de surveillance[5]. • 2 études ont rapporté l'utilisation de la forme mandelate et hippurate chez 120 et 70 patientes enceintes respectivement, pas d'augmentation du risque d'anomalies congénitales ni d'autres complications identifiées[5].	Les données limitées n'indiquent pas un effet tératogène majeur de la methénamine. Une option de traitement mieux documentée devrait toutefois être privilégiée.

MÉTRONIDAZOLE	Vaginale : 2-56 %[3]. Cutanée : minime[3].	• Bonne expérience clinique. • Mutagène chez la bactérie et cancérogène chez les rongeurs[5]. Chez l'homme : aucun effet oncogène démontré, pas d'association à un risque augmenté de cancers infantiles dans une étude rétrospective[54]. • Pas d'augmentation du risque de malformation majeure dans différentes études cumulant plus de 5 300 femmes traitées au premier trimestre par voie orale ou topique[5,42,55-58]. • Pas de lien entre une exposition au métronidazole au cours des deuxième et troisième mois et la survenue de malformations congénitales dans une étude cas-témoins[59]. • Association entre une exposition au métronidazole par voie vaginale durant le deuxième ou troisième mois et une hydrocéphalie congénitale dans une étude cas-témoins ; faiblement significatif et nombre limité de cas[60]. • Lien entre une exposition à l'association métronidazole et miconazole par voie intravaginale au cours du deuxième ou troisième mois de la grossesse et la survenue de polysyndactylie ; exposition concomitante à d'autres médicaments, lien à confirmer[61]. • Une méta-analyse a soulevé la possibilité que l'utilisation du métronidazole par une population à risque élevé de travail prétermé au deuxième trimestre puisse augmenter le risque d'accouchement prématuré[62,63].	Le métronidazole peut être utilisé tous les trimestres de la grossesse. Chez les femmes qui présentent un risque élevé d'accouchement prématuré, les études d'efficacité du métronidazole ont montré des résultats contradictoires. Dans ce contexte, la clindamycine par voie orale pourrait donc être privilégiée pour le traitement de la vaginose bactérienne (voir chapitre 34 « Infections vaginales »).
MUPIROCINE	Cutanée : 0,3 % (peau intacte)[3] Intranasale : 3,3 %[3]	• Aucun effet tératogène observé chez 2 espèces animales[2]. • Aucun cas d'exposition durant la grossesse n'a été retracé dans la littérature médicale.	Étant donné son faible passage systémique, un traitement par mupirocine peut être envisagé si l'indication le justifie.
NITROFURANTOÏNE		• Pas d'augmentation du taux de malformations majeures observée chez plus de 1 400 femmes traitées au premier trimestre dans 2 études de surveillance, une étude rétrospective et une méta-analyse[5,64]. Pas d'association avec un risque de malformation congénitale dans une étude cas-témoins[65].	Les données d'innocuité et le recul clinique d'utilisation de la nitrofurantoïne sont rassurants pour une utilisation au cours de la grossesse tous les trimestres.

Nitrofurantoïne (suite)		• Taux d'anomalies congénitales dans les valeurs attendues de la population générale parmi 714 nouveau-nés dont les mères ont reçu un traitement par nitrofurantoïne entre la 12e et la 32e semaine de grossesse (364 en traitement de 1 jour et 350 en traitement de 7 jours) dans une étude d'efficacité. Aucune différence significative entre les 2 groupes concernant le taux de naissances prématurées, le poids à la naissance et le taux d'anomalies congénitales[66]. • Certains auteurs recommandent d'éviter la nitrofurantoïne en fin de grossesse puisque 10 cas d'anémie hémolytique ont été rapportés chez des bébés après exposition en fin de grossesse. Dans 8 cas sur 10, aucun dosage de Glucose-6 phosphodéshydrogénase (G6PD) documenté chez la mère ou le nouveau-né. Pas de déficience en G6PD chez le bébé ou la mère dans les 2 autres cas[68,69]. Le lien de causalité entre l'anémie hémolytique chez le nouveau-né et la prise de nitrofurantoïne par la mère est incertain. • Mort fœtale *in utero* à la suite d'une hémorragie rétroplacentaire chez un fœtus, après la survenue d'une anémie hémolytique sévère chez la femme déficiente en G6PD lors d'un traitement par nitrofurantoïne[69]. • Un cas de toxicité hépatique et un autre de toxicité pulmonaire rapportés chez 2 femmes traitées par nitrofurantoïne au troisième trimestre[70,71].	
Pénicillines			
Amoxicilline **Ampicilline** **Bacampicilline** **Cloxacilline** **Oxacilline** **Pénicilline G** **Pénicilline V** **Pipéracilline** **Pivampicilline** **Ticarcilline**		• Pas d'augmentation du risque de malformation majeure chez plus de 26 000 femmes traitées avec une pénicilline au premier trimestre dans 2 études de surveillance[5]. • Études cas-témoins : - Pas d'association entre l'utilisation d'oxacilline (non commercialisée au Canada) au premier trimestre et la survenue de malformations congénitales[72] ; - Pas d'association entre un risque augmenté d'anomalie et l'exposition aux pénicillines au premier trimestre[17].	Les pénicillines sont les antibiotiques dont l'innocuité chez la femme enceinte est la mieux connue. Elles peuvent être utilisées tous les trimestres et représentent la première intention de traitement parmi les antibiotiques.

AMOXICILLINE **AMPICILLINE** **BACAMPICILLINE** **CLOXACILLINE** **OXACILLINE** **PÉNICILLINE G** **PÉNICILLINE V** **PIPÉRACILLINE** **PIVAMPICILLINE** **TICARCILLINE** (suite)		• Pas d'augmentation significative du risque de malformation majeure chez 7 216 enfants exposés à l'amoxicilline au premier trimestre ou chez 14 534 enfants exposés à n'importe quel moment de la grossesse dans une étude de cohortes rétrospective[26]. • Voir « acide clavulanique » pour les données sur l'association amoxicilline/clavulanate.	
Inhibiteurs des bêta-lactamases			
ACIDE CLAVULANIQUE		• Pas d'augmentation du risque d'anomalie congénitale chez 556 nouveau-nés exposés au premier trimestre dans une étude de surveillance[5]. • Pas d'anomalies observées chez les enfants de 31 patientes traitées avec l'association amoxicilline/acide clavulanique dans une étude comparative du traitement de la bactériurie chez la femme enceinte[73]. • Pas d'association entre l'utilisation d'amoxicilline/acide clavulanique au cours du deuxième et du troisième mois de grossesse et un risque augmenté d'anomalie congénitale dans une étude cas-témoins[74]. • Aucune différence significative entre le taux de malformations majeures chez 191 patientes ayant reçu l'association amoxicilline/clavulanate au premier trimestre et un groupe témoin exposé à l'amoxicilline seule. Aucune différence non plus entre les taux d'avortements spontanés, de naissances vivantes, de prématurité et poids à la naissance[75]. • Augmentation du risque d'entérocolite nécrosante mise en évidence chez des nouveau-nés exposés à l'association amoxicilline/acide clavulanique en fin de grossesse chez des mères traitées pour rupture prématurée des membranes[76,77]. Une étude de cohortes rétrospective (même indication)[78] ainsi qu'une étude cas-témoins (pas d'indication précisée)[79] n'ont cependant pas permis de confirmer ce risque.	L'acide clavulanique peut être utilisé tous les trimestres de la grossesse. Un risque d'entérocolite nécrosante chez les nouveau-nés exposés en fin de grossesse dans le cadre de rupture prématurée des membranes a été rapporté par une équipe. Ce risque semble cependant limité et n'a pas été reproduit dans 2 autres études. L'utilisation d'autres antibiotiques tels que l'amoxicilline et l'érythromycine est préférable pour cette indication.

Acide clavulanique (suite)		• Une étude n'a pas trouvé d'impact sur le développement des enfants avec un suivi jusqu'à 7 ans après une exposition au cours de la grossesse pour rupture prématurée des membranes[51]. Risque augmenté de paralysie cérébrale dans une étude du même groupe chez des enfants exposés pendant la grossesse pour travail prétermе (risque augmenté de 1,5 fois, faiblement significatif)[50].	
Tazobactam		• Aucun effet tératogène mis en évidence chez 2 espèces animales avec le tazobactam seul et associé à la pipéracilline[2]. • Aucune donnée humaine.	Vu l'absence de données, l'utilisation du tazobactam n'est pas recommandée pendant la grossesse. Il peut cependant être employé si la condition maternelle le justifie.
Pentamidine		• La pentamidine inhibe la synthèse de l'ADN et de l'ARN, et serait un inhibiteur de la dihydrofolate réductase, d'après des tests *in vitro*[5]. • Pas d'effet tératogène identifié chez le rat pour des doses similaires aux doses humaines[5]. • Quelques cas rapportés de traitement par pentamidine à différents stades de la grossesse chez des patientes atteintes du VIH sans évidence d'un effet tératogène majeur[5].	Les données sont limitées pour évaluer le risque tératogène. Cependant, lorsque son utilisation est justifiée par la condition maternelle les bénéfices sont probablement plus importants que les risques.
Polymyxine B	Cutanée et oculaire : négligeable[13]. Poids moléculaire élevé.	• Aucun effet tératogène observé chez 2 espèces animales[2]. • Étude de surveillance rapportant 7 cas d'exposition au premier trimestre : pas d'augmentation du risque de malformation notée, mais le nombre limité d'expositions ne permet pas de formuler des conclusions[5]. • Pas de lien entre une exposition à la polymyxine par voie parentérale et la survenue de malformations congénitales dans une étude cas-témoins ; le nombre de femmes traitées était toutefois très limité[80].	En raison de sa faible biodisponibilité par voies cutanée et oculaire ainsi que de son poids moléculaire élevé, l'utilisation de la polymyxine B au cours de la grossesse ne fait pas attendre à un risque augmenté d'anomalie, en dépit du nombre limité de données disponibles.
Sulfamides			
Sulfacétamide **Sulfadiazine** **Sulfisoxazole**	Sulfacétamide topique : 4 %[3]. Ophtalmique : absorbés, mais proportion inconnue[3] ; probablement limitée.	• Pas d'augmentation de la survenue de malformations majeures dans 2 études de surveillance rapportant plus de 2 700 expositions à un sulfamide (dont 1 138 à la sulfabenzamide sous forme de crème vaginale, non commercialisée au Canada) pendant le premier trimestre[5].	Les sulfamides administrés par voie oculaire peuvent être utilisés pendant la grossesse, car les concentrations plasmatiques qu'ils entraînent sont probablement négligeables.

SULFACÉTAMIDE **SULFADIAZINE** **SULFISOXAZOLE** (suite)		• Association entre une exposition pendant les deuxième et troisième mois à différents sulfamides (non commercialisés au Canada) et un risque augmenté de malformation cardiaque (3,5 fois) et de pied bot (2,6 fois) dans une étude cas-témoins[81]. • Association entre une exposition au triméthoprime/sulfamides pendant les deuxième et troisième mois de la grossesse et la survenue de malformations cardiovasculaires[82] (voir « triméthoprime »). • Association entre une exposition périconceptionnelle aux sulfamides et un risque augmenté d'anomalie spécifique dans une étude cas-témoins[17]. Les valeurs présentées sont toutefois évaluées sur un nombre de cas très limité. Les pathologies décrites sont rares et leur incidence dans la population générale n'est pas toujours établie. Dans l'absolu, si le risque existe, il doit être relativement faible : - Anencéphalie (risque augmenté de 3,4 fois ; taux de base 0,9/10 000 naissances)* ; - Anomalies cardiaques : hypoplasie du cœur gauche (taux de base 2,8/10 000 naissances)*, coarctation de l'aorte (risque augmenté de 2,9 fois) ; - Atrésie des choanes (risque augmenté de 8 fois) ; - Hernie diaphragmatique (risque augmenté de 2,4 fois ; taux de base de 1/3 000 à 1/5 000 naissances)**. • Les sulfamides peuvent déplacer la bilirubine de ses sites de liaison à l'albumine, ce qui entraîne une augmentation de la bilirubine libre[5]. *In utero*, élimination de l'excès de bilirubine par la circulation placentaire. À la naissance, risque d'hyperbilirubinémie et d'ictère nucléaire. Des études des années 1940 à 1960 rapportent des cas de jaunisse chez des nouveau-nés exposés en fin de grossesse à des sulfamidés[5], mais aucun cas de kernictère après une exposition *in utero* n'a été retrouvé dans la littérature médicale. Cette association n'a pas été décrite avec le sulfaméthoxazole.	Les données épidémiologiques ne sont pas en faveur d'un risque tératogène majeur avec la prise d'un sulfamidé systémique. Étant donné l'effet antifolate, un supplément d'acide folique 5 mg par voie orale par jour devrait être ajouté si une femme enceinte doit être traitée avec un sulfamidé au cours du premier trimestre. Le risque d'hyperbilirubinémie chez le nouveau-né exposé *in utero* près de la naissance est faible et ne devrait pas empêcher l'utilisation des sulfamidés chez la mère dont la condition médicale le justifie.

Sulfacétamide **Sulfadiazine** **Sulfisoxazole** (suite)		• 3 cas d'anémie hémolytique rapportés, dont un chez un fœtus mort-né dont la mère était déficiente en G6PD et traitée par sulfisoxazole 2 semaines avant l'accouchement[5]. • Aucun effet indésirable clinique (cutané, systémique) ou biologique (hématologique, hépatique, liaison bilirubine) chez 10 nouveau-nés traités directement par l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime[83].	
Sulfadiazine d'argent	Topique : 1 %[3].	• Aucune étude animale retracée dans la littérature médicale. • 16 patientes entre 8 et 34 semaines de gestation traitées avec des pansements occlusifs de sulfadiazine d'argent (2 au premier trimestre, 9 au second et 5 au troisième) : 9 naissances vivantes, aucune malformation mentionnée[84]. • 6 patientes entre 20 et 32 semaines de gestation traitées avec des pansements occlusifs de sulfadiazine d'argent pour des brûlures sévères : naissance de 5 enfants sans anomalie congénitale, 1 mortinaissance[85]. • Quelques cas d'argyrisme ont été rapportés à la suite d'une utilisation topique de sulfadiazine argentique en dehors du contexte de la grossesse[86-88].	Du fait de sa faible absorption, l'utilisation de la sulfadiazine d'argent pendant la grossesse ne devrait pas comporter un risque augmenté d'anomalie. Cependant, il est recommandé de l'utiliser sur une surface limitée et pour une courte période.
Sulfaméthoxazole-Triméthoprime		• Augmentation du taux de malformations majeures par rapport aux valeurs attendues de la population générale dans une étude de surveillance réalisée auprès de 2 296 nouveau-nés exposés au cours du premier trimestre. 5,5 % de malformations majeures observées dont 1,6 % de malformations cardiovasculaires[5]. • Association entre une exposition au triméthoprime au premier trimestre et diverses anomalies congénitales telles que des anomalies du tube neural, des malformations cardiovasculaires, des fentes palatines et des anomalies des voies urinaires rapportées dans plusieurs études cas-témoins ; risque diminué en présence d'acide folique[82,89,90]. L'augmentation du risque pour une exposition pendant la période critique de formation des organes varie selon les études :	L'utilisation de l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole est déconseillée au cours du premier trimestre étant donné les craintes concernant le triméthoprime. Toutefois, si son utilisation est nécessaire, la prise d'un supplément d'acide folique de 5 mg est recommandée pendant le traitement. La patiente peut ensuite revenir à sa dose initiale d'acide folique. Risque théorique d'hyperbilirubinémie en cas d'administration en fin de grossesse du fait de l'exposition au sulfaméthoxazole (voir « sulfamides »).

SULFAMÉTHOXAZOLE-TRIMÉTHOPRIME (suite)		- Anomalies cardiovasculaires : 1,6 à 3,4 fois le risque de base ; - Fentes palatines : 2,6 à 3 fois le risque de base ; - Anomalies du tube neural : 4,3 à 4,8 fois le risque de base ; - Anomalies des voies urinaires : 3,8 fois le risque de base.	
Tétracyclines			
DOXYCYCLINE **MINOCYCLINE** **TÉTRACYCLINE** **TIGÉCYCLINE**		• Aucun cas d'exposition *in utero* à la tigécycline n'a été rapporté. • Aucun effet tératogène observé chez 2 espèces animales[5]. • Pas d'augmentation du taux de malformations majeures notée chez des nouveau-nés exposés à des tétracyclines au premier trimestre dans des études de surveillance : plus de 1 300 à la tétracycline, près de 1 800 à la doxycycline et près de 200 à la minocycline[5,42]. • Pas d'association observée entre une exposition à la doxycycline au cours des deuxième et troisième mois de grossesse et la survenue de malformations congénitales[91]. • Pas d'augmentation significative du risque de malformation congénitale observée chez 1 691 enfants exposés à la doxycycline au premier trimestre ou chez 1 843 enfants exposés à n'importe quel moment de la grossesse dans une étude de cohortes rétrospective[26]. • Pas d'association entre une exposition périconceptionnelle aux tétracyclines et un risque augmenté d'anomalie cardiaque ou de fente orale ; effectif limité[17]. • Décoloration permanente jaune-brun des premières dents rapportée après une exposition *in utero*[5,92,93]. Formation d'un complexe entre les tétracyclines et le calcium orthophosphate qui sera incorporé aux os et aux dents en cours de calcification[5]. Période à risque de décoloration des dents par les tétracyclines : à partir de 16 semaines d'âge gestationnel[94].	L'exposition à une tétracycline au premier trimestre ne requiert pas de suivi obstétrical particulier. Les tétracyclines sont à éviter pendant la grossesse, en particulier à partir de 16 semaines, car il existe un risque de décoloration des dents chez l'enfant exposé *in utero*.

Doxycycline **Minocycline** **Tétracycline** **Tigécycline** (suite)		• Réduction transitoire de la croissance des enfants nés prématurément et exposés aux tétracyclines après leur naissance rapportée dans une étude ancienne[95]. Croissance et développement normaux des nouveau-nés exposés pendant la grossesse dans les cas rapportés[5]. • Des cas d'hépatotoxicité fatale ont été rapportés chez des femmes enceintes traitées par tétracyclines intraveineuses à des doses > 2 g/jour pour des pyélonéphrites[5].	
Vancomycine	Orale : négligeable[3].	• Aucun effet tératogène observé chez 2 espèces animales[2]. • Pas de néphrotoxicité ni d'ototoxicité observée dans une étude réalisée auprès de 10 enfants exposés *in utero* pendant au moins une semaine à la vancomycine au deuxième ou troisième trimestre[96]. • Aucun cas d'exposition au premier trimestre retrouvé dans la littérature médicale.	Les données sur l'utilisation au cours de la grossesse sont limitées. Toutefois, si les conditions cliniques le justifient, l'administration de vancomycine peut être envisagée. Des dosages sont recommandés afin d'assurer l'efficacité et de prévenir la toxicité du traitement. En cas de traitement prolongé au cours de la grossesse, une évaluation de la fonction rénale du nouveau-né peut être proposée une semaine après la naissance. Le suivi auditif de routine devrait être suffisant.

* Taux de base au Canada : www.phac.aspc.gc.ca [consulté le 23/07/11]
** www.orpha.net [consulté le 28/07/11]

Tableau II
Données d'innocuité des antifongiques durant la grossesse

Antifongique	Biodisponibilité	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Antifongiques azolés			
Butoconazole	Vaginale : 2 à 5,5 %[3,13].	• Pas d'augmentation du taux de malformations majeures mise en évidence chez 444 nouveau-nés exposés au butoconazole par voie vaginale au premier trimestre dans une étude de surveillance[5].	Selon les données actuelles, l'exposition au butoconazole durant la grossesse ne comporte pas de risque augmenté d'anomalies ; les azolés mieux connus tels que le miconazole et le clotrimazole devraient cependant être privilégiés.
Clotrimazole	Forme topique ou vaginale uniquement.	• Pas d'augmentation du taux de malformations majeures mise en évidence chez plus de 2 600 nouveau-nés exposés au clotrimazole par voie vaginale pendant le premier trimestre dans une étude de surveillance[5].	Le clotrimazole par voie vaginale ou topique peut être utilisé tous les trimestres de la grossesse. Il s'agit d'un traitement de première intention pendant la grossesse.

CLOTRIMAZOLE	Cutanée : moins de 0,5 %[3]. Vaginale : 3 à 10 %[13].	• Pas de lien observé entre une exposition au clotrimazole aux deuxième et troisième mois et la survenue de malformations congénitales dans une étude cas-témoins[97]. • Diminution du taux de prématurité observée dans une étude après un traitement par clotrimazole[98,99].	
ÉCONAZOLE	Cutanée : minime. Moins de 4 % de la dose appliquée a été retrouvée dans les urines et les fèces dans une étude[13].	• Aucune anomalie congénitale rapportée chez 104 nouveau-nés dont les mères ont été traitées pendant 3 jours avec l'éconazole par voie vaginale entre 10 et 42 semaines de gestation[5]. • Pas d'augmentation du taux de malformations majeures notée dans un groupe de 492 nouveau-nés exposés au kétoconazole, au miconazole ou à l'éconazole par voie topique durant le premier trimestre[100]. • Pas d'association entre une exposition à l'éconazole par voie vaginale au deuxième ou troisième mois de grossesse et un effet tératogène dans une étude cas-témoins[101].	Selon les données actuelles, l'exposition à l'éconazole durant la grossesse ne comporte pas de risque augmenté d'anomalies ; les autres options mieux connues (miconazole, clotrimazole) devraient cependant être privilégiées.
FLUCONAZOLE		• Augmentation de l'incidence de malformations squelettiques et de fentes palatines observée chez le rat à des doses plusieurs fois la dose humaine[5]. • Patron d'anomalies identifié avec 5 cas de nouveau-nés présentant des malformations multiples à la suite d'une exposition à des doses élevées de fluconazole *in utero*, entre 400 et 1 200 mg par jour au cours du premier trimestre au moins. Association de malformations squelettiques et craniofaciales semblables à celles observées dans les études animales et dans le syndrome génétique d'Antley-Bixler[102-105]. Tous ces éléments sont en faveur d'un potentiel tératogène du fluconazole à des doses élevées[104]. • Au moins 1 500 expositions au cours du premier trimestre rapportées dans plusieurs études épidémiologiques et de cohortes, principalement à des doses uniques de 150 mg. Pas d'augmentation du taux de malformations majeures ni de patron d'anomalies identifié avec cette dose unique ou des traitements de courte durée[100,106-111].	L'exposition à une dose unique de fluconazole de 150 mg ou à de petites doses sur une courte période ne requiert pas de suivi obstétrical particulier. Des doses élevées ou sur une longue durée incluant le premier trimestre sont déconseillées en raison du patron d'anomalies potentiel. En cas d'infection fongique systémique, l'utilisation de l'amphotéricine devrait être privilégiée.

Fluconazole (suite)		• Pas d'augmentation du taux de malformations majeures chez 191 femmes traitées au fluconazole durant le premier trimestre dans une étude non publiée intégralement dans la littérature médicale (durée moyenne de traitement de 5 jours)[112].	
Itraconazole		• 14 cas d'anomalies congénitales, dont 4 anomalies des membres, rapportés à la Food and Drug Administration (FDA) à la suite d'une exposition *in utero* à l'itraconazole[5]. • Pas d'augmentation du taux de malformations majeures ni de patron d'anomalies dans 4 études réalisées auprès de 437 nouveau-nés exposés à l'itraconazole au premier trimestre[100,106,113,114]. • Pas d'augmentation du taux de malformations majeures observée chez 182 femmes traitées à l'itraconazole durant le premier trimestre dans une étude non publiée intégralement dans la littérature médicale (durée moyenne de traitement de 9 jours)[112].	Si les données d'innocuité de l'itraconazole sont rassurantes, elles sont cependant insuffisantes pour recommander son utilisation durant la grossesse lorsque d'autres options sont possibles. En cas d'infection systémique, l'amphotéricine pourrait être une option de traitement, considérant le recul clinique d'utilisation.
Kétoconazole	Concentrations plasmatiques de kétoconazole indécelables après application sur une peau intacte de la crème 2 % ou après un shampooing[3].	• Interfère avec la synthèse des hormones stéroïdiennes et pourrait théoriquement affecter le développement des organes génitaux mâles[115]. Un cas rapporté d'un enfant mâle exposé au kétoconazole pendant presque toute la grossesse pour le traitement d'un syndrome de Cushing ; aucune malformation observée et développement sexuel normal[116]. • Aucune malformation majeure observée chez 20 nouveau-nés exposés durant le premier trimestre dans une étude de surveillance[5]. 6 cas d'anomalies des membres non publiés rapportés à la FDA[5]. • 2 cas d'anomalies des membres après une utilisation orale ou topique au cours du premier trimestre[5,117]. • Le taux de malformations majeures observé est dans les valeurs attendues de la population générale dans une étude réalisée auprès de 280 femmes traitées au premier trimestre de la grossesse (durée moyenne de traitement de 15 jours, doses non précisées ; étude disponible seulement sous forme de résumé)[112]. • Pas d'association entre un risque augmenté d'anomalie congénitale et une exposition au kétoconazole oral au deuxième ou troisième mois de la grossesse dans une étude cas-témoins[118].	Le kétoconazole n'est pas un traitement de première intention en raison du manque de données disponibles. L'usage du shampooing ou de la crème 2 % ne semble toutefois pas inquiétant étant donné leur faible biodisponibilité.

MICONAZOLE	Vaginale : 1,4 %[3]. Cutanée : moins de 0,1 %[3].	• Pas d'augmentation du taux de malformations majeures dans 2 études de surveillance réalisées auprès de plus de 7 600 nouveau-nés exposés au miconazole au premier trimestre[5,119]. • Pas d'association entre une exposition au miconazole et la survenue de fentes palatines, de *spina bifida* ou de malformations cardiaques dans une étude cas-témoins[5]. • Pas d'association entre une exposition au miconazole topique au cours du deuxième et du troisième mois de la grossesse et la survenue d'anomalies congénitales dans une étude cas-témoins[120]. • Lien entre une exposition à l'association métronidazole/miconazole par voie intravaginale au cours du deuxième ou troisième mois de grossesse et la survenue de polysyndactylie. Pas d'association avec d'autres catégories de malformations[61].	Le miconazole peut être utilisé par voie vaginale ou cutanée tous les trimestres. Il s'agit d'un traitement de première intention pendant la grossesse.
POSACONAZOLE		• Augmentation du risque d'anomalie squelettique chez une espèce animale observée à des doses de 1,4 fois les doses humaines mais pas à des doses plus faibles[5]. • Pas de notification de cas d'exposition *in utero* retracée dans la littérature médicale.	Les données sont insuffisantes pour évaluer le risque tératogène. Il est préférable d'éviter l'utilisation du posoconazole durant la grossesse.
TERCONAZOLE	Vaginale : 5 à 16 %[3].	• Pas d'augmentation du taux de malformations majeures observée chez plus de 1 100 nouveau-nés exposés au terconazole au premier trimestre dans une étude de surveillance[5]. • Pas d'augmentation du risque d'issue défavorable observée chez 354 femmes traitées avec le terconazole sous forme de crème ou d'ovules vaginaux pendant le deuxième ou le troisième trimestre de la grossesse dans une étude sur l'innocuité du terconazole[121].	Le terconazole peut être utilisé tous les trimestres de la grossesse.
VORICONAZOLE		• Tératogène chez le rat à 0,3 fois la dose recommandée chez l'homme : fentes palatines, hydronéphrose, hydro-uretère. Embryotoxique chez le rat et le lapin[5]. • Aucune donnée sur son utilisation chez la femme enceinte n'a été retrouvée.	Puisque les données sont insuffisantes pour évaluer le risque tératogène, il est préférable d'éviter l'utilisation du voriconazole durant la grossesse.

Antifongiques non azolés			
Amphotéricine		• Aucun effet tératogène démontré chez 2 espèces animales[5]. • Plus de 50 cas de femmes enceintes traitées, principalement après le premier trimestre, rapportés dans la littérature médicale ; aucun patron d'anomalies observé chez les enfants exposés[5,122,123]. • 5 cas d'exposition à la forme liposomale au cours de la grossesse, 4 au premier trimestre et 1 au deuxième, sans anomalie rapportée chez les enfants[124]. 12 autres cas rapportés dans une étude d'efficacité du traitement de la leishmaniose viscérale comparant le sodium stibogluconate, l'amphotéricine B liposomale et l'association des deux. 2 cas d'exposition au premier trimestre et 10 au deuxième ou troisième trimestre. 2 naissances vivantes normales rapportées, pas d'autres détails[125].	Malgré le nombre limité de données sur son utilisation chez la femme enceinte, il s'agit de l'antifongique le plus utilisé par voie parentérale pour traiter les infections fongiques systémiques pendant la grossesse.
Anidulafungine		• Pas d'effet tératogène significatif observé dans les études animales[5]. • Pas de notification de cas d'exposition *in utero* retracé dans la littérature médicale.	En raison du manque de données, l'utilisation de l'anidulafungine est déconseillée durant la grossesse.
Caspofongine		• Embryotoxique chez le rat et le lapin à des doses comparables à celles utilisées chez l'homme[5]. • Aucune donnée sur son utilisation chez la femme enceinte n'a été retrouvée dans la littérature médicale.	L'utilisation de la caspofongine devrait être réservée à des situations cliniques où aucune autre option thérapeutique n'est possible.
Ciclopirox	Cutanée : 1,3 % après application d'une solution à 1 % dans le dos avec occlusion de 6 heures (surface de 750 cm^2)[3].	• Aucun effet tératogène observé chez plusieurs espèces animales avec différentes voies d'administration[5]. • Aucun cas d'exposition *in utero* n'a été retracé dans la littérature médicale.	Les données animales ainsi que la faible absorption du produit sont rassurantes en cas d'exposition au cours de la grossesse.
Clioquinol	Cutanée : 40%[3].	• Pas d'effet tératogène identifié chez 2 espèces animales[3]. • Aucun rapport de cas d'exposition en grossesse humaine retracé dans la littérature médicale.	En raison du manque de données, l'utilisation du clioquinol est déconseillée durant la grossesse.
Micafungine		• Anomalies viscérales retrouvées chez une espèce animale à des doses de 4 fois la dose humaine[5]. • Pas de notification des cas d'exposition *in utero* retracé dans la littérature médicale.	Les données sont insuffisantes pour évaluer le risque tératogène. Un autre antifongique devrait être privilégié au cours de la grossesse.

NAFTIFINE	Utilisation topique uniquement. Cutanée : 2,5-6 %[3].	• Aucun effet tératogène observé chez 2 espèces animales[2]. • Aucune donnée sur son utilisation chez la femme enceinte n'a été retracée.	Les données animales ainsi que la faible absorption du produit sont rassurantes en cas d'exposition sur une petite surface au cours de la grossesse.
NYSTATINE	Pas d'absorption à travers une peau intacte ou les muqueuses[13].	• Pas d'augmentation du taux de malformations congénitales ni de patron d'anomalies dans 3 études de surveillance réalisées au total auprès de plus de 1 000 cas d'exposition au premier trimestre[5,42]. • Pas d'association entre une exposition à la nystatine et la survenue de fentes palatines, de *spina bifida* ou de malformations cardiaques dans une étude cas-témoins[126]. • Association entre une exposition à la nystatine orale au deuxième ou troisième trimestre et un risque augmenté d'hypospadias dans une étude cas-témoins. Pas d'association avec une autre catégorie d'anomalies congénitales[127].	La nystatine peut être utilisée tous les trimestres.
TERBINAFINE	Cutanée : < 5 %[3].	• Aucun effet tératogène observé chez le rat et le lapin[5]. • 54 expositions durant la grossesse, voie orale ou topique, dont 24 au premier trimestre, d'après le résumé d'une étude de cohortes dont les résultats définitifs ne sont pas publiés : 1 malformation congénitale rapportée[128]. • 10 cas d'exposition rapportés dans une étude de surveillance post-marketing avec 9 naissances normales[129].	En raison du nombre limité de données sur son innocuité durant la grossesse, la terbinafine ne devrait pas être utilisée en première intention pendant la grossesse. L'utilisation par voie topique peut cependant être envisagée vu sa faible absorption.
TOLNAFTATE	Absorption cutanée inconnue.	• Pas d'effet tératogène identifié chez 2 espèces animales à des doses plusieurs fois la dose humaine[2]. • Une étude cas-témoin a rapporté une association entre l'exposition au tolnaftate au cours de la grossesse et un risque augmenté de fentes labio-palatines et d'anomalies des oreilles, mais basé sur un nombre de cas très limité[130].	Bien que les données soient limitées, l'utilisation topique de tolnaftate entraîne probablement une exposition limitée et peut rassurer lors d'une exposition par inadvertance. Un autre antifongique mieux documenté devrait toutefois être privilégié au cours de la grossesse.

Tableau III
Données d'innocuité des antiviraux durant la grossesse

Antiviraux	Bio-disponibilité	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
ACYCLOVIR	Cutanée : faible[13].	• Plus de 2 300 expositions à l'acyclovir par voie systémique au premier trimestre ont été rapportées, et plus de 5 200 en tout, sans malformation majeure associée dans plusieurs études de cohortes[106,131-133]. • Pas d'augmentation du risque d'anomalie congénitale pour une utilisation topique parmi plus de 3 300 expositions au premier trimestre[132,133]. • Pas d'augmentation du taux de malformations majeures chez 478 nouveau-nés exposés à l'acyclovir au premier trimestre (voie non précisée) dans une étude de surveillance[5]. • Pas d'augmentation du taux d'avortements spontanés et de complications fœtales ou néonatales (poids de naissance, prématurité, mortinaissance) par rapport à un groupe témoin pour une utilisation topique ou systémique dans une étude[132]. • Utilisé en traitement suppressif de l'infection génitale au virus herpès simplex à partir de la 36e semaine de grossesse (voir chapitre 32 « Infections transmissibles sexuellement »).	L'acyclovir est l'antiviral le plus documenté et le traitement de première intention en grossesse. L'acyclovir peut être utilisé tous les trimestres de la grossesse.
AMANTADINE		• Se référer au chapitre 38 « Rhume et grippe » pour les données sur l'amantadine.	L'amantadine n'est pas un traitement de première intention chez la femme enceinte.
DOCOSANOL	Cutanée : nulle[3].	• Pas d'effet tératogène chez 2 espèces animales[3]. • Pas de rapport de cas d'exposition *in utero* retracé dans la littérature médicale.	Malgré le manque de données, le docosanol n'étant pas absorbé par voie topique, il peut être utilisé quel que soit le stade de la grossesse.
FAMCICLOVIR	Métabolisé en penciclovir, la molécule active[3].	• Aucun effet tératogène mis en évidence chez 2 espèces animales[2]. • 7 cas d'exposition durant le premier trimestre rapportés dans une étude : 2 avortements spontanés, une grossesse ectopique, 4 enfants en bonne santé et sans malformation congénitale[106]. • Pas d'augmentation du risque d'anomalie à la naissance chez 26 femmes traitées au premier trimestre dans une étude de cohortes[133].	L'exposition au famciclovir au premier trimestre ne requiert pas de suivi obstétrical particulier ; en raison du nombre limité de données toutefois, il est recommandé d'utiliser des traitements mieux documentés tels que l'acyclovir.

GANCICLOVIR		• Effet tératogène (à doses de 1,7 à 2 fois les doses humaines) chez plusieurs espèces animales, carcinogène et mutagène chez la souris[5]. • Quelques cas isolés d'exposition au cours de la grossesse dont 3 au premier trimestre sans malformations identifiées chez les enfants[5].	Données trop limitées pour évaluer le risque tératogène. L'utilisation du ganciclovir est toutefois envisageable lorsque la condition maternelle le justifie.
IDOXURIDINE	Forme ophtalmique uniquement : inconnue.	• Effets tératogènes observés chez 3 espèces animales après administration par voies parentérale et ophtalmique chez le lapin : pied bot, exophtalmie, malformations du squelette et anomalies du système nerveux central[2]. • Aucune étude sur son utilisation chez la femme enceinte n'a été retrouvée.	L'utilisation de l'idoxuridine est déconseillée pendant la grossesse en raison du nombre limité de données et de son potentiel tératogène chez l'animal.
OSELTAMIVIR		• Se référer au chapitre 38 « Rhume et grippe » pour les données sur l'oseltamivir.	Les données, bien que limitées, n'indiquent pas un effet tératogène majeur de l'oseltamivir. Lorsqu'un traitement spécifique de la grippe est nécessaire, plusieurs groupes d'experts s'accordent à recommander l'oseltamivir comme traitement de première intention chez la femme enceinte.
PENCICLOVIR	Forme topique uniquement : concentrations plasmatiques ou urinaires indécelables[3].	• Aucun effet tératogène mis en évidence chez 2 espèces animales[2]. • Pas d'augmentation du risque d'anomalie congénitale chez 118 femmes traitées par voie topique au premier trimestre dans une étude de cohortes[133].	Le penciclovir topique est très faiblement absorbé et peut être utilisé au cours de la grossesse.
TRIFLURIDINE	Forme ophtalmique uniquement : concentrations sériques indécelables après administration intra-oculaire[3].	• Aucun effet tératogène observé chez 2 espèces animales[2]. • Aucune étude sur son utilisation chez la femme enceinte n'a été retrouvée.	En raison de l'absorption oculaire négligeable et de l'absence d'effet tératogène dans les études animales, l'exposition à la trifluridine pendant la grossesse comporte peu de risque.
VALACYCLOVIR	Métabolisé à plus de 99 % en acyclovir (aucune étude spécifique sur le métabolisme chez la femme enceinte)[3].	• 29 expositions au premier trimestre rapportées dans le registre du fabricant ; une malformation majeure notée[5]. • Pas d'augmentation du risque d'anomalie à la naissance chez 229 femmes traitées au premier trimestre dans une étude de cohortes[133]. • 2 études réalisées auprès de 227 femmes ont montré l'efficacité du valacyclovir en traitement suppressif de l'herpès génital à partir de 36 semaines de grossesse[134,135] (voir chapitre 32 « Infections transmissibles sexuellement »).	Selon les données actuelles, l'exposition au valacyclovir au cours de la grossesse ne comporte pas de risque augmenté d'anomalies. De plus, le valacyclovir est la prodrogue de l'acyclovir, ce qui fait qu'on peut probablement se fier aux données d'innocuité de l'acyclovir. Ce dernier, mieux connu, devrait rester le traitement de première intention même si l'utilisation du valacyclovir est de plus en plus fréquente à cause de sa facilité d'administration.

Valganciclovir	Métabolisé en ganciclovir au niveau intestinal et hépatique.	• Les études animales de reproduction ont été menées avec le métabolite actif, soit le ganciclovir. • Aucune notification de cas d'exposition chez la femme enceinte retracée dans la littérature médicale. • Voir « ganciclovir ».	Les données ne permettent pas d'évaluer le risque tératogène.
Zanamivir		• Se référer au chapitre 38 « Rhume et grippe » pour les données sur le zanamivir.	Données trop limitées pour évaluer le risque tératogène. Cependant, sa faible biodisponibilité devrait limiter l'exposition *in utero* et son utilisation est possible lorsque la condition maternelle le justifie.

Références

1. Vickers CF. « Percutaneous absorption of sodium fusidate and fusidic acid ». *Br J Dermatol* 1969;81:902-8.
2. Schardein J. « Antimicrobial agents ». In : *Chemically Induced Birth Defects.* 3rd ed: New York : Marcel Dekker; 2000. p. 379-434.
3. *DRUGDEX® System (electronic version).* Thomson Reuters (Healthcare) Inc. GV, Colorado. www.thomsonhc.com [consulté le 03/03/2011]
4. Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. « A teratological study of aminoglycoside antibiotic treatment during pregnancy ». *Scand J Infect Dis* 2000;32:309-13.
5. Briggs GG, Freeman, RK, Yoffe, SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation.* 9th edition : Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2011.
6. Wing DA, Hendershott CM, Debuque L, Millar LK. « A randomized trial of three antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy ». *Obstet Gynecol* 1998;92:249-53.
7. Hulton SA, Kaplan BS. « Renal dysplasia associated with *in utero* exposure to gentamicin and corticosteroids ». *Am J Med Genet* 1995;58:91-3.
8. Yaris F, Kesim M, Kadioglu M, Kul S. « Gentamicin use in pregnancy. A renal anomaly ». *Saudi Med J* 2004;25:958-9.
9. Drobac PC, del Castillo H, Sweetland A, et al. « Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: long-term follow-up of 6 children with intrauterine exposure to second-line agents ». *Clin Infect Dis* 2005;40:1689-92.
10. Conway N, Birt BD. « Streptomycin in pregnancy: Effect on the foetal ear ». *Br Med J* 1965;2:260-3.
11. Kirkwood A, Harris C, Timar N, Koren G. « Is gentamicin ototoxic to the fetus? » *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:140-5.
12. Lee SW, Han JY, Choi JS, et al. « Pregnancy outcome of women inadvertently exposed to ribostamycin during early pregnancy: a prospective cohort study ». *Reprod Toxicol* 2009;27:196-8.
13. McEvoy G. ed *AHFS Drug Information 2008.* Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists, Inc.; 2008.
14. Berkovitch M, Segal-Socher I, Greenberg R, et al. « First trimester exposure to cefuroxime: a prospective cohort study ». *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:161-5.
15. Manka W, Solowiow R, Okrzeja D. « Assessment of infant development during an 18-month follow-up after treatment of infections in pregnant women with cefuroxime axetil ». *Drug Saf* 2000;22:83-8.
16. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. « Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: a population-based, case-control study ». *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1289-96.
17. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. « Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study ». *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:978-85.

18. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. « A population-based case-control teratologic study of oral chloramphenicol treatment during pregnancy ». *Eur J Epidemiol* 2000;16:323-7.

19. McCormack WM, Rosner B, Lee YH, Munoz A, Charles D, Kass EH. « Effect on birth weight of erythromycin treatment of pregnant women ». *Obstet Gynecol* 1987;69:202-7.

20. McGready R, Cho T, Samuel, et al. « Randomized comparison of quinine-clindamycin versus artesunate in the treatment of falciparum malaria in pregnancy ». *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001;95:651-6.

21. Beringer P. « The clinical use of colistin in patients with cystic fibrosis ». *Curr Opin Pulm Med* 2001;7:434-40.

22. « Ophthalmic moxifloxacin (Vigamox) and gatifloxacin (Zymar) ». *Med Lett Drugs Ther* 2004;46:25-7.

23. Danisovicova A, Brezina M, Belan S, et al. « Magnetic resonance imaging in children receiving quinolones: no evidence of quinolone-induced arthropathy. A multicenter survey ». *Chemotherapy* 1994;40:209-14.

24. Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, Lewis M, Koren G. « Safety of the new quinolones in pregnancy ». *Obstet Gynecol* 1994;84:535-8.

25. Loebstein R, Addis A, Ho E, et al. « Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study ». *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1336-9.

26. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. « Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations ». *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009;23:18-28.

27. Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, et al. « Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS) ». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;69:83-9.

28. Wilton LV, Pearce GL, Mann RD. « A comparison of ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, azithromycin and cefixime examined by observational cohort studies ». *Br J Clin Pharmacol* 1996;41:277-84.

29. Larsen H, Nielsen GL, Schonheyder HC, Olesen C, Sorensen HT. « Birth outcome following maternal use of fluoroquinolones ». *Int J Antimicrob Agents* 2001;18:259-62.

30. Bar-Oz B, Moretti ME, Boskovic R, O'Brien L, Koren G. « The safety of quinolones--a meta-analysis of pregnancy outcomes ». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;143:75-8.

31. Mercieri M, Di Rosa R, Pantosti A, De Blasi RA, Pinto G, Arcioni R. « Critical pneumonia complicating early-stage pregnancy ». *Anesth Analg* 2010;110:852-4.

32. Sarkar M, Woodland C, Koren G, Einarson AR. « Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin ». *BMC Pregnancy Childbirth* 2006;6:18.

33. Bar-Oz B, Diav-Citrin O, Shechtman S, et al. « Pregnancy outcome after gestational exposure to the new macrolides: a prospective multi-center observational study ». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;141:31-4.

34. Artama M. Gissler M, Klaukka T, Merilainen J, Nylander O, Paldan M et al. « First trimester use of macrolides and risk of major malformations (résumé) ». *OTIS 21th International Conference Program* 2008.

35. Rahangdale L, Guerry S, Bauer HM, et al. « An observational cohort study of Chlamydia trachomatis treatment in pregnancy ». *Sex Transm Dis* 2006;33:106-10.

36. Adair CD, Gunter M, Stovall TG, McElroy G, Veille JC, Ernest JM. « Chlamydia in pregnancy: a randomized trial of azithromycin and erythromycin ». *Obstet Gynecol* 1998;91:165-8.

37. Bush MR, Rosa C. « Azithromycin and erythromycin in the treatment of cervical chlamydial infection during pregnancy ». *Obstet Gynecol* 1994;84:61-3.

38. Jacobson GF, Autry AM, Kirby RS, Liverman EM, Motley RU. « A randomized controlled trial comparing amoxicillin and azithromycin for the treatment of Chlamydia trachomatis in pregnancy ». *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1352-4; discussion 4-6.

39. Wehbeh HA, Ruggeirio RM, Shahem S, Lopez G, Ali Y. « Single-dose azithromycin for Chlamydia in pregnant women ». *J Reprod Med* 1998;43:509-14.

40. Einarson A, Phillips E, Mawji F, et al. « A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy ». *Am J Perinatol* 1998;15:523-5.

41. Drinkard CR, Shatin D, Clouse J. « Postmarketing surveillance of medications and pregnancy outcomes: clarithromycin and birth malformations ». *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2000;9:549-56.

42. Aselton P, Jick H, Milunsky A, Hunter JR, Stergachis A. « First-trimester drug use and congenital disorders ». *Obstet Gynecol* 1985;65:451-5.

43. Nordeng HRM, Lindbaek M. « Safety of macrolides during pregnancy-With special focus on erythromycin and congenital heart malformations ». *Reprod Toxicol* 2010;30:227-32.
44. Wogelius PGM, Norgaard M, Pedersen L, Ehrenstein V, Sorensen HT. « Maternal use of erythromycin and risk of congenital malformations: A population-based cohort study ». *Abstract of Eurodrug Conference* 2006:S85.
45. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. « A population-based case-control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy ». *Reprod Toxicol* 1999;13:531-6.
46. Kallen BA, Otterblad Olausson P, Danielsson BR. « Is erythromycin therapy teratogenic in humans? » *Reprod Toxicol* 2005;20:209-14.
47. Mahon BE, Rosenman MB, Kleiman MB. « Maternal and infant use of erythromycin and other macrolide antibiotics as risk factors for infantile hypertrophic pyloric stenosis ». *J Pediatr* 2001;139:380-4.
48. Louik C, Werler MM, Mitchell AA. « Erythromycin use during pregnancy in relation to pyloric stenosis ». *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:288-90.
49. Cooper WO, Ray WA, Griffin MR. « Prenatal prescription of macrolide antibiotics and infantile hypertrophic pyloric stenosis ». *Obstet Gynecol* 2002;100:101-6.
50. Kenyon S, Pike K, Jones DR, et al. « Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial ». *Lancet* 2008;372:1319-27.
51. Kenyon S, Pike K, Jones DR, et al. « Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial ». *Lancet* 2008;372:1310-8.
52. McCormack WM, George H, Donner A, et al. « Hepatotoxicity of erythromycin estolate during pregnancy ». *Antimicrob Agents Chemother* 1977;12:630-5.
53. Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. « A case-control teratological study of spiramycin, roxithromycin, oleandomycin and josamycin ». *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:234-7.
54. Thapa PB, Whitlock JA, Brockman Worrell KG, et al. « Prenatal exposure to metronidazole and risk of childhood cancer: a retrospective cohort study of children younger than 5 years ». *Cancer* 1998;83:1461-8.
55. Diav-Citrin O, Shechtman S, Gotteiner T, Arnon J, Ornoy A. « Pregnancy outcome after gestational exposure to metronidazole: a prospective controlled cohort study ». *Teratology* 2001;63:186-92.
56. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, Einarson TR, Koren G. « Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis ». *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:525-9.
57. Piper JM, Mitchel EF, Ray WA. « Prenatal use of metronidazole and birth defects: no association ». *Obstet Gynecol* 1993;82:348-52.
58. Caro-Paton T, Carvajal A, Martin de Diego I, Martin-Arias LH, Alvarez Requejo A, Rodriguez Pinilla E. « Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis ». *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:179-82.
59. Czeizel AE, Rockenbauer M. « A population based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy ». *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:322-7.
60. Kazy Z, Puho E, Czeizel AE. « Teratogenic potential of vaginal metronidazole treatment during pregnancy ». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;123:174-8.
61. Kazy Z, Puho E, Czeizel AE. « The possible association between the combination of vaginal metronidazole and miconazole treatment and poly-syndactyly: Population-based case-control teratologic study ». *Reprod Toxicol* 2005;20:89-94.
62. Morency AM, Bujold E. « The effect of second-trimester antibiotic therapy on the rate of preterm birth ». *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:35-44.
63. Morency AM, Bujold E. « Comment on "Pregnancy outcome after early detection of bacterial vaginosis" » [*Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 128 (2006) 40-45]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;132:129; author reply 30.
64. Ben David S, Einarson T, Ben David Y, Nulman I, Pastuszak A, Koren G. « The safety of nitrofurantoin during the first trimester of pregnancy: meta-analysis ». *Fundam Clin Pharmacol* 1995;9:503-7.
65. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. « Nitrofurantoin and congenital abnormalities ». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;95:119-26.
66. Lumbiganon P, Villar J, Laopaiboon M, et al. « One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized controlled trial ». *Obstet Gynecol* 2009;113:339-45.

67. Kallen BA, Otterblad Olausson P. « Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect ». *Reprod Toxicol* 2003;17:255-61.

68. Bruel H, Guillemant V, Saladin-Thiron C, Chabrolle JP, Lahary A, Poinsot J. « Anémie hémolytique chez un nouveau-né après prise maternelle de nitrofurantoïne en fin de grossesse ». *Arch Pediatr* 2000;7:745-7.

69. Gait JE. « Hemolytic reactions to nitrofurantoin in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: theory and practice ». *DICP* 1990;24:1210-3.

70. Aksamija A, Horvat G, Habek D, Zalac D, Jendris E. « Nitrofurantoin-induced acute liver damage in pregnancy ». *Arh Hig Rada Toksikol* 2009;60:357-61.

71. Mohamed A, Dresser GK, Mehta S. « Acute respiratory failure during pregnancy: a case of nitrofurantoin-induced pneumonitis ». *CMAJ* 2007;176:319-20.

72. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. « Teratogenic evaluation of oxacillin ». *Scand J Infect Dis* 1999;31:311-2.

73. Pedler SJ, Bint AJ. « Comparative study of amoxicillin-clavulanic acid and cephalexin in the treatment of bacteriuria during pregnancy ». *Antimicrob Agents Chemother* 1985;27:508-10.

74. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. « Augmentin treatment during pregnancy and the prevalence of congenital abnormalities: a population-based case-control teratologic study ». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;97:188-92.

75. Berkovitch M, Diav-Citrin O, Greenberg R, et al. « First-trimester exposure to amoxycillin/clavulanic acid: a prospective, controlled study ». *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:298-302.

76. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. « Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group ». *Lancet* 2001;357:979-88.

77. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. « Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. ORACLE Collaborative Group ». *Lancet* 2001;357:989-94.

78. Ehsanipoor RM, Chung JH, Clock CA, McNulty JA, Wing DA. « A retrospective review of ampicillin-sulbactam and amoxicillin + clavulanate vs cefazolin/cephalexin and erythromycin in the setting of preterm premature rupture of membranes: maternal and neonatal outcomes ». *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:e54-6.

79. Al-Sabbagh A, Moss S, Subhedar N. « Neonatal necrotising enterocolitis and perinatal exposure to co-amoxyclav ». *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F187.

80. Kazy Z, Puho E, Czeizel AE. « Parenteral polymyxin B treatment during pregnancy ». *Reprod Toxicol* 2005;20:181-2.

81. Czeizel AE, Puho E, Sorensen HT, Olsen J. « Possible association between different congenital abnormalities and use of different sulfonamides during pregnancy ». *Congenit Anom* (Kyoto) 2004;44:79-86.

82. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. « The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study ». *Reprod Toxicol* 2001;15:637-46.

83. Springer C, Eyal F, Michel J. « Pharmacology of trimethoprim-sulfamethoxazole in newborn infants ». *J Pediatr* 1982;100:647-50.

84. Gang RK, Bajec J, Tahboub M. « Management of thermal injury in pregnancy : an analysis of 16 patients ». *Burns* 1992;18:317-20.

85. Prasanna M, Singh K. « Early burn wound excision in major burns with pregnancy : a preliminary report ». *Burns* 1996;22:234-7.

86. Chaby G, Viseux V, Poulain JF, De Cagny B, Denoeux JP, Lok C. « Insuffisance rénale aiguë après application topique de sulfadiazine argentique » . *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:891-3.

87. Iwasaki S, Yoshimura A, Ideura T, Koshikawa S, Sudo M. « Elimination study of silver in a hemodialyzed burn patient treated with silver sulfadiazine cream ». *Am J Kidney Dis* 1997;30:287-90.

88. Wan AT, Conyers RA, Coombs CJ, Masterton JP. « Determination of silver in blood, urine, and tissues of volunteers and burn patients ». *Clin Chem* 1991;37:1683-7.

89. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. « Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects ». *N Engl J Med* 2000;343:1608-14.

90. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. « Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy ». *Am J Epidemiol* 2001;153:961-8.

91. Czeizel AE, Rockenbauer M. « Teratogenic study of doxycycline ». *Obstet Gynecol* 1997;89:524-8.
92. Kline AH, Blattner RJ, Lunin M. « Transplacental effect of tetracyclines on teeth ». *JAMA* 1964;188:178-80.
93. Kutscher AH, Zegarelli EV, Tovell HM, Hochberg B, Hauptman J. « Discoloration of deciduous teeth induced by administration of tetracycline antepartum ». *Am J Obstet Gynecol* 1966;96:291-2.
94. Moore L. Persaud T. « The integumentary system ». In: *Before We Are Born.* Philadelphia : Saunders; 2003. p.398.
95. Cohlan SQ. « Teratogenic agents and congenital malformations ». *J Pediatr* 1963;63:650-9.
96. Reyes MP, Ostrea EM, Jr., Cabinian AE, Schmitt C, Rintelmann W. « Vancomycin during pregnancy: does it cause hearing loss or nephrotoxicity in the infant? ». *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:977-81.
97. Czeizel AE, Toth M, Rockenbauer M. « No teratogenic effect after clotrimazole therapy during pregnancy ». *Epidemiology* 1999;10:437-40.
98. Czeizel AE, Rockenbauer M. « A lower rate of preterm birth after clotrimazole therapy during pregnancy ». *Paediatr Perinat Epidemiol* 1999;13:58-64.
99. Czeizel AE, Fladung B, Vargha P. « Preterm birth reduction after clotrimazole treatment during pregnancy ». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;116:157-63.
100. Jick SS. « Pregnancy outcomes after maternal exposure to fluconazole ». *Pharmacotherapy* 1999;19:221-2.
101. Czeizel AE, Kazy Z, Vargha P. « A population-based case-control teratological study of vaginal econazole treatment during pregnancy ». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;111:135-40.
102. Lee BE, Feinberg M, Abraham JJ, Murthy AR. « Congenital malformations in an infant born to a woman treated with fluconazole ». *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:1062-4.
103. Pursley TJ, Blomquist IK, Abraham J, Andersen HF, Bartley JA. « Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants ». *Clin Infect Dis* 1996;22:336-40.
104. Lopez-Rangel E, Van Allen MI. « Prenatal exposure to fluconazole: an identifiable dysmorphic phenotype ». *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2005;73:919-23.
105. Aleck KA, Bartley DL. « Multiple malformation syndrome following fluconazole use in pregnancy: report of an additional patient ». *Am J Med Genet* 1997;72:253-6.
106. Wilton LV, Pearce GL, Martin RM, Mackay FJ, Mann RD. « The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England ». *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:882-9.
107. Mastroiacovo P, Mazzone T, Botto LD, et al. « Prospective assessment of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluconazole ». *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1645-50.
108. Rubin PC. Wilton LV, Inman WHW. « Fluconazole and pregnancy: results of a prescription event-monitoring study ». *Int J Gynecol Obstet* 1992;37 (Suppl): 25-27.
109. Sorensen HT, Nielsen GL, Olesen C, et al. « Risk of malformations and other outcomes in children exposed to fluconazole *in utero* ». *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:234-8.
110. Inman W, Pearce G, Wilton L. « Safety of fluconazole in the treatment of vaginal candidiasis. A prescription-event monitoring study, with special reference to the outcome of pregnancy ». *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:115-8.
111. Norgaard M, Pedersen L, Gislum M, et al. « Maternal use of fluconazole and risk of congenital malformations: a Danish population-based cohort study ». *J Antimicrob Chemother* 2008;62:172-6.
112. Buchaille L. Vial T, Elefant E, Von Tonningen M, Schaefer C, Arnon J, et al. « Outcome of pregnancy in 660 women after first trimester exposure to systemic antifungals: a multicenter prospective study (résumé) ». *Fundam Clin Pharmacol* 2001;15 (Suppl 1): 19.
113. Bar-Oz B, Moretti ME, Bishai R, et al. « Pregnancy outcome after *in utero* exposure to itraconazole: a prospective cohort study ». *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:617-20.
114. De Santis M, Di Gianantonio E, Cesari E, Ambrosini G, Straface G, Clementi M. « First-trimester itraconazole exposure and pregnancy outcome: a prospective cohort study of women contacting teratology information services in Italy ». *Drug Saf* 2009;32:239-44.
115. Amado JA, Pesquera C, Gonzalez EM, Otero M, Freijanes J, Alvarez A. « Successful treatment with ketoconazole of Cushing's syndrome in pregnancy ». *Postgrad Med J* 1990;66:221-3.
116. Berwaerts J, Verhelst J, Mahler C, Abs R. « Cushing's syndrome in pregnancy treated by ketoconazole: case report and review of the literature ». *Gynecol Endocrinol* 1999;13:175-82.

117. Cabou C, Lacroix I, Rista C, et al. « Agénésie de la main gauche chez un nouveau-né exposé *in utero* au kétoconazole ». *Thérapie* 2003;58:172-4.

118. Kazy Z, Puho E, Czeizel AE. « Population-based case-control study of oral ketoconazole treatment for birth outcomes ». *Congenit Anom* (Kyoto) 2005;45:5-8.

119. Jick H, Holmes LB, Hunter JR, Madsen S, Stergachis A. « First-trimester drug use and congenital disorders ». *JAMA* 1981;246:343-6.

120. Czeizel AE, Kazy Z, Puho E. « Population-based case-control teratologic study of topical miconazole ». *Congenit Anom* (Kyoto) 2004;44:41-5.

121. Thomason JL, Gelbart SM, Kellett AV, Scaglione NJ, Gotwalt KT, Broekhuizen FF. « Terconazole for the treatment of vulvovaginal candidiasis ». *J Reprod Med* 1990;35:992-4.

122. King CT, Rogers PD, Cleary JD, Chapman SW. « Antifungal therapy during pregnancy ». *Clin Infect Dis* 1998;27:1151-60.

123. Moudgal VV, Sobel JD. « Antifungal drugs in pregnancy: a review ». *Expert Opin Drug Saf* 2003;2:475-83.

124. Pagliano P, Carannante N, Rossi M, et al. « Visceral leishmaniasis in pregnancy: a case series and a systematic review of the literature ». *J Antimicrob Chemother* 2005;55:229-33.

125. Mueller M, Balasegaram M, Koummuki Y, Ritmeijer K, Santana MR, Davidson R. « A comparison of liposomal amphotericin B with sodium stibogluconate for the treatment of visceral leishmaniasis in pregnancy in Sudan ». *J Antimicrob Chemother* 2006;58:811-5.

126. Rosa FW, Baum C, Shaw M. « Pregnancy outcomes after first-trimester vaginitis drug therapy ». *Obstet Gynecol* 1987;69:751-5.

127. Czeizel AE, Kazy Z, Puho E. « A population-based case-control teratological study of oral nystatin treatment during pregnancy ». *Scand J Infect Dis* 2003;35:830-5.

128. Sarkar MS. Rowland K, Koren G. « Pregnancy outcome following gestational exposure to terbinafine: A prospective comparative study (résumé) ». *OTIS 16th International Conference Program* 2003.

129. O'Sullivan DP, Needham CA, Bangs A, Atkin K, Kendall FD. « Postmarketing surveillance of oral terbinafine in the UK: report of a large cohort study ». *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:559-65.

130. Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD, et al. « Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: Conclusions from the International Acyclovir Pregnancy Registry, 1984-1999 ». *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2004;70:201-7.

131. Czeizel AE, Kazy Z, Puho E. « Tolnaftate spray treatment during pregnancy ». *Reprod Toxicol* 2004;18:443-4.

132. Ratanajamit C, Vinther Skriver M, Jepsen P, Chongsuvivatwong V, Olsen J, Sorensen HT. « Adverse pregnancy outcome in women exposed to acyclovir during pregnancy: a population-based observational study ». *Scand J Infect Dis* 2003;35:255-9.

133. Pasternak B, Hviid A. « Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects ». *JAMA* 2010;304:859-66.

134. Sheffield JS, Hill JB, Hollier LM, et al. « Valacyclovir prophylaxis to prevent recurrent herpes at delivery: a randomized clinical trial ». *Obstet Gynecol* 2006;108:141-7.

135. Andrews WW, Kimberlin DF, Whitley R, Cliver S, Ramsey PS, Deeter R. « Valacyclovir therapy to reduce recurrent genital herpes in pregnant women ». *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:774-81.

136. Bar-Oz B, Weber-Schoendorfer C, Berlin M, Clementi M, Di Gianantonio E, de Vries L, et al. « The outcomes of pregnancy in women exposed to the new macrolides in the first trimestre ». *Drug Saf* 2012;35(7):589-598.

Chapitre 29

Anti-infectieux durant l'allaitement

Lauriane Ginefri et Caroline Morin

La majorité des anti-infectieux peuvent être administrés à une mère qui allaite sans qu'un suivi particulier soit nécessaire chez le nourrisson. Toutefois, quelques classes suscitent des craintes théoriques et certains traitements restent à privilégier au cours de l'allaitement. Les données permettant d'évaluer l'innocuité des anti-infectieux durant l'allaitement et les recommandations sur leur usage sont présentées dans les tableaux I, II et III. Le lecteur est par ailleurs invité à consulter le chapitre 4 « Connaissances de base sur l'utilisation des médicaments au cours de l'allaitement » pour l'explication des critères présentés et leur analyse.

Les données d'innocuité des antirétroviraux, des anthelminthiques, des anti-paludéens et des antituberculeux sont présentées dans les chapitres correspondants.

Il est important de noter que la dose de médicament à laquelle le bébé est exposé par le lait maternel est estimée à partir des concentrations mesurées dans le lait maternel et que ces quantités sont imprécises (mais surestiment généralement l'exposition pour le nourrisson). Les calculs présentés dans les tableaux ont été faits dans la majorité des cas à partir des concentrations maximales mesurées dans le lait ; le volume de lait consommé par le bébé étant estimé à 150 mL par kilogramme par jour. Par ailleurs, le calcul du rapport à la dose pédiatrique est habituellement effectué sur la base de la plus petite dose pouvant être utilisée pour traiter un nouveau-né à terme (de moins d'un mois de vie)[1].

Les résultats présentés se basent sur des études hétérogènes qui, souvent, portent sur un nombre restreint de patientes avec des posologies et des stades d'allaitement différents et qui n'ont pas toujours de groupe témoin. Il s'agit souvent de vieilles études dont la qualité méthodologique n'est pas précisée, notamment en ce qui concerne les techniques de dosage et les temps de prélèvement.

Les effets indésirables rapportés sont des cas isolés, souvent non spécifiques, et ne permettent pas d'évaluer la fréquence ou d'établir un lien de causalité. En théorie, un changement dans la flore intestinale est possible avec tous les anti-infectieux, mais cet effet n'a pas été démontré à la suite d'une exposition par l'allaitement. Certains auteurs conseillent de surveiller les changements de la fréquence et de la consistance des selles des bébés lorsque la mère est traitée avec un anti-infectieux, en particulier lorsque celui-ci est à large spectre et qu'il est administré par voie systémique, et de consulter un professionnel de la santé si nécessaire. Ce suivi est toutefois difficilement applicable en clinique, puisque les bébés allaités ont tendance à avoir des selles plutôt liquides et fréquentes.

En l'absence d'études ou lorsque celles-ci sont trop limitées, les données pharmacocinétiques peuvent être utilisées pour estimer le potentiel de passage dans le lait maternel. Les paramètres pharmacocinétiques présentés correspondent aux valeurs définies chez un adulte et la demi-vie d'élimination (T½) correspond au temps requis pour diminuer de moitié la concentration du médicament dans le sang de la mère.

L'expérience clinique durant l'allaitement et le profil de tolérance en pédiatrie ont également été pris en compte pour émettre les recommandations.

Tableau I • Données d'innocuité des antibiotiques durant l'allaitement

Antibiotiques	Données pharmaco-cinétiques	Nombre de patientes chez qui le médicament a été dosé dans le lait	Dose maternelle utilisée dans les études	Estimation de la dose maximale reçue par le bébé	Effets décrits chez les enfants allaités	Recommandations, commentaires
ACIDE FUSIDIQUE	BD cutanée : 2 %[2] ; BD orale : variable (22,5 à 91 % selon l'âge et la formulation utilisée)[3] ; BD ophtalmique : inconnue mais concentration plasmatique négligeable (indécelable chez 12 bébés traités)[4] ; LPP : 97-99,8 %[3] ; T½ : 5-6 heures[3].	Inconnu[5].	1 000 mg par voie orale[5].	< 0,2 % de la dose pédiatrique.	• Aucun effet indésirable n'a été retracé dans la littérature médicale. • L'acide fusidique est utilisé par voie topique pour le traitement des gerçures aux mamelons chez les femmes qui allaitent. Aucun effet indésirable n'a été retracé à la suite d'une exposition dans ce contexte.	Les données sur l'utilisation de l'acide fusidique par voie orale, bien que limitées, sont rassurantes. L'acide fusidique par voie topique et ophtalmique peut être utilisé durant l'allaitement en raison de la faible concentration plasmatique et de la forte LPP, qui limitent le transfert dans le lait maternel.
Aminosides						
AMIKACINE	BD orale : faible[6] ; LPP : 4-11 %[3] ; T½ : 2 heures[3].	6[6,7]	100 à 200 mg par voie intramusculaire[6,7].	1,5 % de la dose pédiatrique.	• Aucun effet indésirable n'a été retracé dans la littérature médicale.	Les aminosides passent en petite quantité dans le lait maternel et leur BD orale, bien qu'elle soit augmentée chez le nouveau-né, demeure faible. L'exposition par l'allaitement est donc faible et il est peu probable que des effets indésirables soient observés chez les bébés allaités. Les aminosides sont compatibles avec l'allaitement.

CAPRÉOMYCINE (disponible au Canada par l'intermédiaire du Programme d'accès spécial)	BD orale : faible[3] ; T½ : 2 heures[3].	0			• 2 enfants exposés au cours de l'allaitement dont les mères étaient traitées avec plusieurs médicaments, dont la capréomycine, pour une tuberculose résistante : développement normal si on exclut une hyperactivité chez l'un et un léger retard de langage chez l'autre (à noter que ce dernier a été exposé pendant toute la grossesse)[8].	
FRAMYCÉTINE	BD orale : faible[3] ; BD cutanée : négligeable sur une peau intacte[3].	0				
GENTAMICINE	BD orale : 0,2 %[3] ; BD aérosol : 1,5-34 %[3] ; BD cutanée : 5 %[3] ; LPP : 0-30 %[3] ; T½ :1,5-4 heures[3].	15 à 20[7,9].	80 mg en dose unique ou 3 fois par jour par voie intramusculaire[7,9].	3 % de la dose pédiatrique.	• Concentrations plasmatiques décelables chez 5 des enfants évalués avec des taux correspondant en moyenne à 10 % du pic de la mère (tous les bébés avaient des concentrations sériques inférieures à 0,5 mg/L, soit des niveaux bien inférieurs aux concentrations thérapeutiques)[9]. • 1 cas de selles sanguinolentes disparaissant à l'arrêt de l'allaitement a été rapporté chez un nouveau-né allaité dont la mère était traitée avec la clindamycine et la gentamicine[10].	

GENTAMICINE (suite)					• 1 cas d'urticaire généralisé récidivant a été rapporté chez un enfant de 2 mois dont la mère était traitée avec l'association amoxicilline/acide clavulanique par voie orale et gentamicine par voie intramusculaire[7].	
KANAMYCINE (disponible au Canada par l'intermédiaire du Programme d'accès spécial)	BD orale : 0,6-0,7 %[3] ; LPP : < 3 %[3] ; T½ : 1,5-3,2 heures[3].	Plus de 23[7]	2 g par voie orale (n=4), 1 g en dose unique par voie intramusculaire ou 500 mg 3 fois par jour par voie intramusculaire[7].	13,5 % de la dose pédiatrique (pour la majorité, < 2 % de la dose pédiatrique ; taux indécelables dans le lait de 2 patientes traitées par voie orale).	• Aucun effet indésirable n'a été retracé dans la littérature médicale.	
NÉOMYCINE	BD orale : < 1 %[3] ; BD rectale : < 1 %[3] ; BD topique : négligeable[3] ; LPP : 0-88 %[3] ; T½ : 3 heures[3].	0				
PAROMOMYCINE	BD orale : minimale[3].	0				
STREPTOMYCINE	BD orale : négligeable[3] ; LPP : 34-35 %[3] ; T½ : 2,5 heures[3].	46[11]	250 000 unités (équivaut à environ 250 mg) par voie intraveineuse[11].	< 1 % de la dose pédiatrique.	• Concentrations plasmatiques indécelables chez les bébés[11]. • Aucun effet indésirable n'a été retracé dans la littérature médicale.	

TOBRAMYCINE	BD orale : minime[3] ; BD par inhalation : 1-17 %[3] ; LPP : 0-30 %[3] ; T½ : 1,6-3 heures[3].	7[6,7,12]	80 mg en dose unique par voie intramusculaire, 80 mg toutes les 8 heures par voie intramusculaire ou 150 mg 3 fois par jour par voie intraveineuse[6,7,12].	2 % de la dose pédiatrique.	• Aucun effet indésirable n'a été retracé dans la littérature médicale.	
BACITRACINE	BD orale : minime[3] ; BD mucocutanée : négligeable[13] ; T½ : 1,5 heure[3].	0				La bacitracine est compatible avec l'allaitement en raison de sa faible absorption orale et topique chez la mère et le nourrisson.
Carbapénems						
DORIPÉNEM	BD orale : faible[6] ; LPP : 8,1 %[3] ; T½ : 1 heure[3].	0			• Aucun effet indésirable n'a été retracé dans la littérature médicale.	L'imipénem est compatible avec l'allaitement. Malgré le peu de données disponibles sur l'utilisation des autres carbapénems pendant l'allaitement, leur structure chimique similaire à celles des pénicillines, leur utilisation en pédiatrie et leur faible BD orale sont rassurantes pour les enfants exposés. Ils sont considérés comme compatibles avec l'allaitement.
ERTAPÉNEM	BD orale : faible ; LPP : 85-95 %[3] ; T½ : 4 heures[3].	5[14]	1 000 mg 1 fois par jour par voie intraveineuse pendant 3 à 6 jours[14].	< 0,2 % de la dose pédiatrique.		
IMIPÉNEM (+ cilastatin)	BD orale : faible (détruit par l'acidité gastrique)[6] ; LPP : 20 % (imipénem), 40 % (cilastatin)[3] ; T½ : 1 heure[3].	23[7]	500 mg (+ 500 mg de cilastatin) par voie intraveineuse[7].	0,6 % de la dose pédiatrique.		
MÉROPÉNEM	BD orale : nulle ; LPP : 2 %[3] ; T½ : 1 heure[3].	1[15]	1 000 mg toutes les 8 heures par voie intraveineuse pendant 7 jours[15].	0,3 % de la dose pédiatrique.		

Céphalosporines						
Première génération						
CÉFADROXIL	BD orale : bonne[3] ; LPP : 20 %[3] ; T½ : 1,2-1,7 heure[3].	13-14[6,7,16]	0,5 à 1 g en dose unique par voie orale[6,7,16].	1,2 % de la dose pédiatrique.	• Aucun effet indésirable n'a été retracé dans la littérature médicale.	Les céphalosporines sont compatibles avec l'allaitement vu la faible exposition de l'enfant par l'allaitement et le bon profil de tolérance en pédiatrie. Quelques cas de diarrhées chez des nourrissons ont été notifiés, mais cet état est fréquent chez un bébé allaité et non spécifique.
CÉFAZOLINE	BD orale : négligeable[13] ; LPP : 80-86 %[3] ; T½ : 1,5-2,5 heures[3].	49[6,7,18]	500 mg en dose unique ou 3 fois par jour par voie intramusculaire ou 1 ou 2 g par voie intraveineuse[6,7,18].	1 % de la dose pédiatrique.	• Concentrations plasmatiques indécelables chez 4 enfants[7].	
CÉPHALEXINE	BD orale : bonne[3] ; LPP : 15-20 %[3] ; T½ : 0,9 heure[3].	9[6,7,16]	500 mg en dose unique ou 4 fois par jour ou 1 g en dose unique par voie orale.	0,6 % de la dose pédiatrique.	• 4 cas de diarrhées rapportés parmi 19 bébés allaités[17,19,20].	
CÉPHALOTINE	BD orale : faible[3] ; LPP : 65-80 %[3] ; T½ : 0,5-1 heure[3].	6[16]	1 g par voie intraveineuse[16].	0,2 % de la dose pédiatrique.	• 1 notification de cas d'un bébé avec diarrhée et inconfort sévère[17].	
Deuxième génération						
CÉFACLOR	BD orale : bonne[3] ; LPP : 25 %[3] ; T½ : 0,5-1 heure[3].	7[6,7]	250 ou 500 mg en dose unique par voie orale[6,7].	0,3 % de la dose pédiatrique.	• 1 cas de diarrhée rapporté parmi 5 bébés exposés au céfaclor pendant l'allaitement[20].	
CÉFOXITINE	BD orale : nulle[13] ; LPP : 41-75 %[3] ; T½ : 0,8-1 heure[3].	60[6,7]	Jusqu'à 4 g par jour par voie intraveineuse ou intramusculaire[6,7].	0,9 % de la dose pédiatrique.	• Aucun effet indésirable n'a été retracé dans la littérature médicale.	
CEFPROZIL	BD orale : 89-95 %[3] ; LPP : 35-45 %[3] ; T½ : 1-2 heures[3].	9[6,7]	1 g en dose unique par voie orale[6,7].	3,4 % de la dose pédiatrique.	• Aucun effet indésirable n'a été retracé dans la littérature médicale.	

CÉFUROXIME, CÉFUROXIME AXÉTIL	BD orale : 37-52 %[3] ; LPP : 50 %[3] ; T½ : 1,2-1,9 heure[3].	14[6,7]	750 mg en dose unique ou 3 fois par jour par voie intraveineuse ou intramusculaire[6,7].	1 % de la dose pédiatrique orale.	• 1 cas de diarrhée rapporté parmi 38 bébés exposés au céfuroxime par le lait maternel[19].	
Troisième génération						
CÉFIXIME	BD orale : 40-50 %[3] ; LPP : 50-65 %[3] ; T½ : 3-4 heures[3].	1[6]	100 mg[6].	Indécelable dans le lait maternel[6].	• Aucun effet indésirable n'a été retracé dans la littérature médicale.	
CÉFOTAXIME	BD orale : négligeable[13] ; LPP : 27-38 %[3] ; T½ : 0,8-1,4 heure[3].	24[6,7,16]	1 g en dose unique ou 2 g 2 fois par jour[6,7].	0,2 % de la dose pédiatrique.		
CEFTAZIDIME	BD orale : nulle[13] ; LPP : 5-17 %[3] ; T½ : 1,6-2 heures[3].	11[21]	2 g toutes les 8 heures par voie intraveineuse[21].	1 % de la dose pédiatrique.		
CEFTRIAXONE	BD orale : faible[3] ; LPP : 83-96 %[3] ; T½ : 5,8-8,7 heures[3].	20[22]	1 g par voie intramusculaire ou intraveineuse[22].	0,2 % de la dose pédiatrique.		
Quatrième génération						
CÉFÉPIME	BD orale : faible[6] ; LPP : 16-20 %[3] ; T½ : 2 heures[3].	Inconnu[6].	Inconnue[6].	0,1 % de la dose pédiatrique.	• Aucun effet indésirable n'a été retracé dans la littérature médicale.	

Chloramphénicol	BD orale : 90-100 %[3] ; LPP : 50-80 %[3] ; T½ : 1,6-3,3 heures[3].	30[6,7,23]	500 à 1 000 mg en dose unique par voie orale ou 1 à 3,2 g par jour par voie orale[6,7].	< 4 % dans la plupart des cas, mais pouvant aller jusqu'à 10 à 15 % de la dose pédiatrique.	• 1 étude portant sur 50 enfants allaités (doses maternelles de 1 à 3 g par jour) : tous les enfants ont présenté des excès de gaz intestinaux, une distension abdominale ou un refus de succion, plus de la moitié s'endormaient pendant la tétée et 16 ont eu des vomissements après le boire[7].	Il est conseillé d'éviter le chloramphénicol durant l'allaitement. Bien que les quantités reçues par le lait maternel soient faibles, des effets indésirables sévères sont associés à ce médicament en dehors du contexte de l'allaitement (syndrome du bébé gris [*gray baby syndrome*], anémie aplasique ou autre toxicité médullaire). L'anémie aplasique peut être idiosyncrasique. Un suivi de la FSC et des effets indésirables gastro-intestinaux est recommandé chez les bébés allaités des mères traitées avec le chloramphénicol. Certains auteurs suggèrent un suivi des concentrations sériques de chloramphénicol, voire un arrêt de l'allaitement pendant le traitement[6,7].
Clindamycine	BD topique : 4-5 %[3] ; BD vaginale : 0,6-11 %[3] ; BD orale : 90 %[3] ; LPP : 60-95 %[3] ; T½ : 1,5-5 heures[3].	26[6,7,24,25]	150 mg en dose unique ou 3 fois par jour, 300 mg toutes les 6 heures par voie orale ou 600 mg en dose unique ou toutes les 6 heures par voie intraveineuse[6,7,24,25].	< 4 % de la dose pédiatrique.	• 1 cas de selles sanguinolentes a été rapporté chez un nouveau-né de 5 jours dont la mère était traitée avec la clindamycine et la gentamicine par voie intraveineuse ; normalisation après suspension de l'allaitement[10].	La clindamycine est compatible avec l'allaitement.
Colistiméthate	BD orale : nulle[3] ; LPP : inconnue ; T½ : 2-3 heures[3] ; Métabolisé en colistine (polymixine E), dont le PM est élevé.	49[7]	33, 66 ou 132 mg par voie intramusculaire (en équivalent de colistine) pour 1 ou 2 doses[7].	12,6 % de la dose pédiatrique.	• Aucun effet indésirable n'a été retracé dans la littérature médicale.	Le colistiméthate est compatible avec l'allaitement.

DAPTOMYCINE	BD orale : faible[6] ; LPP : 83,5-93 %[3] ; T½ : 7,7-8,3 heures[3] ; PM : 1621 daltons[3].	1[26]	500 mg 1 fois par jour par voie intraveineuse pendant 28 jours[26].	0,2 % de la dose pédiatrique.	• Aucun effet indésirable n'a été retracé dans la littérature médicale.	Bien que limitées, les données disponibles et les propriétés pharmacocinétiques sont rassurantes. La daptomycine est compatible avec l'allaitement.
Fluoroquinolones						
BÉSIFLOXACINE	BD orale : inconnue ; LPP : 39-44 %[27] ; T½ : 7 heures[3].	0				Malgré la crainte théorique d'un risque d'arthropathie pour les enfants allaités, les fluoroquinolones sont considérées comme compatibles avec l'allaitement, car : • aucun cas d'arthropathie n'a été rapporté chez les enfants allaités ; • elles forment un complexe avec le calcium du lait maternel, ce qui diminue leur biodisponibilité orale et limite l'exposition du nourrisson ; • le passage dans le lait des fluoroquinolones étudiées est faible. Pour une utilisation systémique, la ciprofloxacine, l'ofloxacine et la lévofloxacine devraient être privilégiées, car elles sont les mieux documentées. La suspension de l'allaitement n'est cependant pas nécessaire en cas d'utilisation d'une autre fluoroquinolone. Pour une utilisation ophtalmique ou otique (gouttes), toutes les fluoroquinolones sont compatibles avec l'allaitement, car les concentrations plasmatiques obtenues par ces voies d'administration sont faibles.
CIPROFLOXACINE	BD orale : 60-80 %[3] ; LPP : 20-40 %[3] ; T½ : 3-6 heures (libération immédiate), 6-7 heures (libération prolongée)[3].	12[28-30]	500 mg 1 fois par jour par voie orale. 750 mg 2 fois par jour par voie orale[28-30].	< 3 % de la dose pédiatrique.	• 1 cas de colite pseudomembraneuse a été rapporté chez un nouveau-né de 2 mois (autotraitement chez la mère avec une dose inconnue ; bébé ayant un antécédent d'entérocolite nécrosante)[31]. • 3 enfants exposés *in utero* et pendant l'allaitement (mère sous polythérapie pour le traitement d'une tuberculose résistante) : développement normal chez 2 enfants et retard de croissance chez 1 enfant souffrant aussi de tuberculose ; évaluation entre l'âge de 1 et 4 ans[8].	
GATIFLOXACINE	BD orale : 96 %[3] ; LPP : 20 %[3] ; T½ : 7-14 heures[3].	0				

Lévofloxacine	Énantiomère S de l'ofloxacine ; BD orale : 99 %[3] ; LPP : 24-38 %[3] ; T½ : 6-8 heures[3].	1[32]	500 mg 1 fois par jour par voie intraveineuse pendant 9 jours puis relais par voie orale à la même posologie pendant 14 jours[32].	6,2 % de la dose pédiatrique.	• Aucun effet indésirable n'a été retracé dans la littérature médicale.	
Moxifloxacine	BD orale : 90 %[3] ; LPP : 30-50 %[3] ; T½ : 9-16 heures[6].	0				
Norfloxacine	BD orale : 30-40 %[3] ; LPP : 10-15 %[3] ; T½ : 3-4 heures[3].	4[23]	200 mg en dose unique par voie orale[23].	Concentrations indécelables dans le lait[23].	• Aucun effet indésirable n'a été retracé dans la littérature médicale.	
Ofloxacine	BD orale : 90-98 %[3] ; LPP : 20-32 %[3] ; T½ : 5-7,5 heures[3].	10[30]	400 mg 2 fois par jour par voie orale[30].	2,4 % de la dose pédiatrique.	• 2 enfants exposés *in utero* et pendant l'allaitement (mère sous polythérapie pour le traitement d'une tuberculose résistante) : hyperactivité chez 1 enfant, retard de langage léger chez l'autre, sans autre anomalie ; évaluation à environ 5 ans de vie[8].	
Gramicidine	BD topique et ophtalmique : négligeables[3] ; PM : 1 141 daltons[33].	0				La gramicidine est considérée comme compatible avec l'allaitement en raison des faibles concentrations plasmatiques obtenues à la suite d'une utilisation topique, otique ou ophtalmique.
Lincomycine	BD orale : < 30 %[6] ; LPP : 28-86 %[3] ; T½ : 5,4 heures[3].	9[6]	500 mg toutes les 6 heures par voie orale pendant 3 jours[6].	3,4 % de la dose pédiatrique à partir de 1 mois.	• Aucun effet indésirable n'a été retracé dans la littérature médicale.	Les données suggèrent un faible passage dans le lait. La lincomycine est compatible avec l'allaitement.

LINÉZOLIDE	BD orale : 100 %[3] ; LPP : 31 %[3] ; T½ : 5 heures[3].	1[34]	600 mg en dose unique par voie orale[34].	6 % de la dose pédiatrique.	• Aucun effet indésirable n'a été retracé dans la littérature médicale.	Étant donné le peu de données disponibles sur le passage dans le lait du linézolide, il est préférable d'utiliser une autre option de traitement. La suspension de l'allaitement n'est cependant pas nécessaire en cas d'utilisation du linézolide.
Macrolides						
Les craintes d'un risque de sténose du pylore après une exposition aux macrolides pendant l'allaitement ont été soulevées suite à un rapport de cas (voir érythromycine) et les résultats d'une étude de cohortes d'enfants dont les mères (1 166 patientes) avaient été traitées avec un macrolide dans les 90 jours suivant l'accouchement (1 408 prescriptions au total, dont 1 012 d'érythromycine, 101 d'azithromycine, 24 de clarithromycine, 3 de spiramycine et 268 de roxithromycine)[35]. Cette association se basait sur seulement 3 cas de sténoses du pylore dans le groupe de bébés exposés. Il est impossible d'établir un lien de causalité réel dans cette observation compte tenu des limites de cette étude. Une étude de cohortes récente n'a observé aucun cas de sténose du pylore chez 55 bébés exposés à un macrolide pendant l'allaitement (10 à l'azithromycine, 6 à la clarithromycine, 2 à l'érythromycine et 37 à la roxithromycine) et n'a signalé aucune différence avec un groupe de bébés exposés à l'amoxicilline pour le taux d'effets indésirables (12,7 % des bébés du groupe exposé aux macrolides ont présenté des effets indésirables se présentant sous forme de rash, de diarrhée, de perte d'appétit et de somnolence)[36]. L'exposition par le lait maternel est trop faible pour entraîner un risque accru de sténose du pylore chez le nouveau-né.						
AZITHROMYCINE	BD orale : 38 %[3] ; LPP : 7-50 %[3] ; T½ : 11 à 68 heures[3].	1[37]	1 g puis 500 mg 1 fois par jour par voie orale pendant 3 jours[37].	8 % de la dose de maintien utilisée en pédiatrie.		L'érythromycine, la clarithromycine et l'azithromycine sont compatibles avec l'allaitement. La spiramycine n'entraîne probablement pas d'effets indésirables importants chez le bébé allaité. Étant donné l'absence de données concernant la télithromycine, il est préférable de privilégier une autre option de traitement chez la femme qui allaite.
CLARITHROMYCINE	BD orale : 50 %[3] ; LPP : 42-50 %[3] ; T½ : 3-7 heures, métabolite 5-9 heures[3].	12[38]	250 mg 2 fois par jour par voie orale pendant 6 jours[38].	1,5 % de la dose pédiatrique en incluant le métabolite actif.		

ÉRYTHROMYCINE	BD orale : variable, 18-45 %[1] ; LPP : 73-81 %[1] ; T½ : 1-1,5 heure[3].	Au moins 17[6,7,39].	400 mg 3 fois par jour, 2 g par jour par voie orale ou 500 mg en dose unique par voie orale ou intraveineuse[6,7,39].	2,5 % de la dose pédiatrique.	• 1 cas de sténose du pylore, vomissements, sédation, difficultés de succion et faible gain de poids a été rapporté chez un bébé de 3 semaines[40]. • 2 cas de diarrhées et 2 cas d'irritabilité ont été rapportés par les mères dans une étude de suivi téléphonique portant sur 17 bébés exposés à l'érythromycine par le lait maternel[20].	
SPIRAMYCINE	BD orale : 36 %[3] ; LPP : 17 %[3] ; T½ : 4-8 heures[3].	0				
TÉLITHROMYCINE	BD orale : 57 %[3] ; LPP : 60-70 %[3] ; T½ :10-13 heures[3].	0				
MANDELATE DE MÉTHÉNAMINE	BD orale : inconnue ; LPP : inconnue ; T½ : 4,3 heures[3].	8[7]	1 g en dose unique par voie orale[7].	< 3 % de la dose pédiatrique utilisée à partir de 2 ans.	• Aucun effet indésirable n'a été retracé dans la littérature médicale.	Selon les données disponibles, la méthénamine est compatible avec l'allaitement.
MÉTRONIDAZOLE	BD orale : 100 %[3] ; BD vaginale : 19-56 %[3] ; BD cutanée : minime[3] ; LPP : < 20 %[3] ; T½ : 6-14 heures[3].	72[6,7,41,42]	200 à 400 mg 3 fois par jour par voie orale, 500 mg en dose unique par voie intraveineuse ou 2 g en dose unique par voie orale (3 patientes)[6,7,41,42].	**Doses uniques ou multiples de 200 à 500 mg :** L'exposition maximale (incluant le métabolite actif) est estimée à 10 % (bébé à terme et âgé de plus de 1 mois) ou à 25 % de la dose pédiatrique (bébé plus jeune).	• Dosages plasmatiques effectués chez 32 enfants : concentrations indécelables chez 6 enfants (dose orale unique de 200 mg) et concentrations allant de 4 à 32 % des concentrations plasmatiques maternelles pour le --métronidazole et de 8 à 96 % pour le métabolite chez les autres enfants[7,41,42]. • Aucun effet indésirable rapporté chez 26 enfants exposés[7,41].	Le métronidazole est utilisé en néonatologie et en pédiatrie et présente un bon profil de tolérance. Il n'est pas nécessaire de cesser l'allaitement en cas de traitements avec des doses uniques ou multiples de 200 à 500 mg.

MÉTRONIDAZOLE (suite)				**Dose unique de 2 g :** si l'allaitement est cessé durant 12 heures suivant la dose, l'exposition du nouveau-né est comparable à celle des nourrissons dont les mères sont traitées avec des doses de 200 à 500 mg. S'il n'y a pas d'interruption de l'allaitement, le nouveau-né à terme est exposé à 30 à 50 % de la dose pédiatrique dans les 24 heures suivant la prise du métronidazole.	• 1 cas de diarrhée et d'intolérance au lactose attribué à l'exposition au métronidazole par le lait maternel[7]. • 1 étude contrôlée comparative n'a pas démontré de différence significative en termes d'effets indésirables entre les 35 enfants allaités dont les mères prenaient du métronidazole (en association avec l'ampicilline ou l'érythromycine), de l'ampicilline seule ou aucun médicament[42].	L'Académie américaine de pédiatrie recommande un arrêt de l'allaitement pendant 12-24 heures après une dose unique de 2 g de métronidazole[43]. Cette recommandation s'applique surtout aux prématurés et aux nouveau-nés chez qui la T½ du métronidazole est prolongée (24-75 heures[1]). Cependant, le clinicien peut décider, même dans ce contexte, de ne pas interrompre l'allaitement. L'utilisation du métronidazole topique ou vaginal pendant l'allaitement n'a pas été étudiée, mais elle ne devrait pas avoir d'impact majeur pour l'enfant exposé.
MUPIROCINE	BD orale : < 3,3 %[3] ; BD cutanée ou intranasale : 0,24-3,3 %[3] ; LPP : 95 %[3] ; T½ : 19-35 minutes, métabolites 30-80 minutes[3].	0			• La mupirocine est parfois utilisée en application sur les mamelons pour le traitement des gerçures. Aucun effet indésirable n'a été retracé dans la littérature médicale dans ce contexte.	La mupirocine est considérée compatible avec l'allaitement en raison de ses propriétés pharmacocinétiques.

Nitrofurantoïne	BD orale : 87 à 94 %[3] ; T½ : 20 à 60 minutes[3] ; LPP : 90 %[3].	39[6,44-46]	100 ou 200 mg en dose unique par voie orale ou 50 à 100 mg 3 à 4 fois par jour par voie orale[6,44-46].	10 % de la dose pédiatrique. Concentrations indécelables dans le lait d'au moins 27 patientes ayant reçu des doses uniques de 100 et 200 mg ou 100 mg 4 fois par jour[6,46,47].	• 2 cas de diarrhées et 1 cas de diminution de la production lactée ont été rapportés par les mères dans une étude de suivi téléphonique portant sur 6 bébés allaités[20].	La nitrofurantoïne est compatible avec l'allaitement. Certains auteurs recommandent d'éviter ce médicament chez les mères qui allaitent des enfants déficients en G6PD ou des nourrissons de moins de 1 mois. Toutefois, le risque d'hémolyse chez le nouveau-né, s'il existe, apparaît très faible. Par prudence, un autre antibiotique devrait être privilégié si le nourrisson présente un déficit connu en G6PD.
Pénicillines						
Amoxicilline	BD orale : 89 %[3] ; LPP : 15-25 %[3] ; T½ : 1-2 heures[3].	6[16]	Dose unique de 1 g par voie orale[16].	< 1 % de la dose pédiatrique.	• 3 cas de diarrhées ont été rapportés par les mères dans une étude de suivi téléphonique portant sur 25 bébés allaités[20]. • 2 cas de diarrhées et 1 cas de rash parmi 40 enfants allaités[19]. • 3 enfants sur 36 ont présenté des effets indésirables (rash et somnolence) après une exposition à l'amoxicilline au cours de l'allaitement ; aucune différence notée par rapport au groupe d'enfants exposés à un macrolide[36].	L'exposition par le lait maternel est faible et on dispose d'un bon recul clinique d'utilisation des pénicillines en pédiatrie. Leur utilisation est donc compatible avec l'allaitement.
Ampicilline	BD orale : 50 %[3] ; LPP : 20 %[3] ; T½ : 1-1,9 heure[3].	Au moins 63[7].	1 à 4 g par jour par voie orale, intraveineuse ou intramusculaire[7].	0,6 % de la dose pédiatrique.	• 1 cas de diarrhée a été rapporté par une mère dans une étude de suivi téléphonique portant sur 5 bébés allaités[20].	

CLOXACILLINE	BD orale : 50-75 %[3] ; LPP : 94-95 %[3] ; T½ : 0,5-1 heure[3].	2 ou 3[39]	0,5 g en dose unique par voie intramusculaire[39].	0,1 % de la dose pédiatrique.	• 2 cas de diarrhées ont été rapportés par les mères dans une étude de suivi téléphonique portant sur 10 bébés allaités[20].	
OXACILLINE (non commercialisée au Canada)	BD orale : 67 %[3] ; LPP : 94 %[3] ; T½ : 23-45 minutes[3].	53[7]	0,5 à 3 g par jour par voie orale, intraveineuse ou intramusculaire[7].	0,1 % de la dose pédiatrique.	• Détection positive d'oxacilline dans l'urine de 5 enfants sur 6 dont les mères recevaient 3 g d'oxacilline par voie orale par jour[7].	
PÉNICILLINE G	BD orale : < 30 %[1] ; LPP : 65 %[1] ; T½ : 0,5-0,75 heure[1].	42[7]	100 000 à 4 millions d'unités par voie intramusculaire[7].	0,1 % de la dose pédiatrique.		
PÉNICILLINE G BENZATHINE	Hydrolysée en pénicilline G au niveau musculaire[3] ; Les concentrations plasmatiques obtenues sont plus faibles et plus prolongées que celles de la pénicilline G sodique intraveineuse (concentrations thérapeutiques jusqu'à 14 jours suivant l'administration d'une dose de 1,2 million d'unités)[3].	2[7]	2,4 millions d'unités en dose unique par voie intramusculaire[7].	< 0,01 % de la dose pédiatrique.	• 1 bébé allaité âgé de 1 mois a développé une réaction de Jarisch-Herxheimer 6 heures après l'administration d'une injection de pénicilline G benzathine à la mère (l'enfant avait aussi reçu une dose de pénicilline G pour une syphilis congénitale)[7].	
PÉNICILLINE V	BD orale : 25-60 %[3] ; LPP : 60-80 %[3] ; T½ : 30-40 minutes[3].	16[48]	1 320 mg en dose unique par voie orale[48].	0,4 % de la dose pédiatrique.	• Dosage dans l'urine de 2 enfants exposés par le lait maternel : concentration décelable chez 1 seul enfant[48]. • 3 cas de diarrhées et 1 cas de rash rapportés parmi 12 enfants allaités.	

PIPÉRACILLINE	BD orale : nulle[3] ; LPP : 16 %[3] ; T½ : 54-63 minutes[3].	8[7]	4 g toutes les 8 heures par voie intraveineuse[7].	0,2 % de la dose pédiatrique.	• Aucun effet indésirable n'a été retracé dans la littérature médicale.	
TICARCILLINE (utilisée en association avec l'acide clavulanique)	BD orale : nulle[13] ; LPP : 45-65 %[3] ; T½ : 1,2 heure[3].	18[6,7,39]	1 g en dose unique par voie intramusculaire ou intraveineuse ou 5 g 3 fois par jour par voie intraveineuse[6,7,39].	< 0,2 % de la dose pédiatrique.	• Aucun effet indésirable n'a été retracé dans la littérature médicale.	
Inhibiteurs des bêta-lactamases						
ACIDE CLAVULANIQUE (utilisé en association avec l'amoxicilline ou la ticarcilline)	BD orale : bonne[3] ; LPP : 25 %[3] ; T½ : 1 heure[3].	Au moins 3[23].	125 mg de clavulanate et 250 mg d'amoxicilline en dose unique[23] ou 2,2 g d'amoxicilline/acide clavulanique par voie intraveineuse[23].	125/250 mg d'acide clavulanique/amoxicilline : acide clavulanique non décelé dans le lait[23]. Dose de 2,2 g : faible transfert dans le lait d'après le fabricant[23] ; exposition estimée à moins de 1 % de la dose pédiatrique.	• Parmi les 67 enfants examinés dans le cadre d'une étude, 15 ont présenté au moins un effet indésirable : irritabilité, diarrhée, rash, constipation. Le taux global de réactions était supérieur à celui du groupe exposé à l'amoxicilline seule avec une corrélation directe entre la dose et le taux d'effets indésirables ; différence non significative pour chaque effet indésirable pris individuellement[19]. Tous ces effets étaient jugés mineurs. • Élévation modérée des enzymes hépatiques régressant 10 jours après l'arrêt du traitement chez un seul bébé[19]. • 1 cas d'urticaire généralisé récidivant chez un enfant de 2 mois dont la mère était traitée avec l'association amoxicilline/acide clavulanique par voie orale et gentamicine par voie intramusculaire[7].	L'acide clavulanique est compatible avec l'allaitement.

TAZOBACTAM (utilisé en association avec la pipéracilline)	LPP : 30 %[3] ; T½ : 0,7-1,2 heure[3].	0				Le tazobactam est considéré compatible avec l'allaitement en raison de l'expérience clinique en néonatologie et en pédiatrie, et de son bon profil de tolérance.
PENTAMIDINE	BD orale : faible[3] ; LPP : inconnue ; T½ : 6,4-9 heures[3].	0				La pentamidine administrée en inhalation buccale est considérée comme compatible avec l'allaitement étant donné sa faible absorption chez la mère et sa faible absorption orale chez l'enfant. Il est impossible d'évaluer le transfert dans le lait lors d'une utilisation par voie intraveineuse, mais la faible absorption orale laisse supposer une exposition limitée pour l'enfant allaité.
POLYMYXINE B	BD orale, cutanée et ophtalmique : négligeable[3,13] ; LPP : faible[3] ; T½ : 6 heures[3] ; PM : élevé.	0				La polymyxine B est considérée compatible avec l'allaitement en raison de ses propriétés pharmacocinétiques.
Sulfamides						
SULFACÉTAMIDE	BD orale : absorbé[3] ; BD cutanée : 4 %[3] ; BD ophtalmique : absorbé mais proportion inconnue[3] ; T½ : 7-13 heures[3].	0				L'utilisation du sulfacétamide topique et ophtalmique est compatible avec l'allaitement en raison des faibles concentrations plasmatiques attendues.

Sulfadiazine d'argent	BD topique de l'argent : généralement non significative[3] ; BD topique de la sulfadiazine : limitée mais peut s'approcher des concentrations plasmatiques thérapeutiques lorsqu'utilisée sur de grandes surfaces pendant une période prolongée[3] ; LPP : 38-48 % (sulfadiazine)[3] ; T½ : 7-16,8 heures[3].	0				L'utilisation topique de la sulfadiazine d'argent sur de petites surfaces est compatible avec l'allaitement.
Sulfaméthoxazole (utilisé en association avec le triméthoprime)	BD orale : 90-100 %[3] ; LPP : 70 %[3] ; T½ : 8-11 heures[3].	50[7,23]	800 mg 2 ou 3 fois par jour par voie orale[7,23].	3 % de la dose pédiatrique.	• 2 cas de diminution de l'alimentation ont été rapportés par les mères dans une étude de suivi téléphonique portant sur 12 bébés exposés à l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole[20].	La faible exposition au sulfaméthoxazole par le lait maternel laisse présager peu de risques pour l'enfant allaité, à moins qu'il ne soit déficient en G6PD. Par prudence, un autre antibiotique devrait être privilégié lorsque l'enfant présente un déficit connu en G6PD. L'hyperbilirubinémie chez le nourrisson n'est pas une contre-indication à l'allaitement si la mère prend l'un de ces médicaments. Les données sur le sulfisoxazole sont plus limitées, mais elles vont dans le même sens que celles sur le sulfaméthoxazole.
Sulfisoxazole	BD orale : 100 %[3] ; LPP : 85 %[3] ; T½ : 7 heures[3].	6[49]	1 g toutes les 6 heures par voie orale pendant 24 heures[49].	Environ 5 % de la dose pédiatrique (77 % du médicament sous forme du métabolite actif dans le lait maternel)[49].	• Présence de sulfisoxazole dans les urines d'un enfant allaité de 9 mois dont la mère était traitée avec le sulfisoxazole[49].	

Tétracyclines						
Les tétracyclines se lient au calcium et forment un complexe qui s'incorpore aux os et dents en cours de calcification. Leur utilisation pendant l'allaitement entraîne donc un risque théorique de retard de croissance, de coloration des dents et d'hypoplasie de l'émail dentaire chez les enfants allaités. Aucun cas de coloration des dents ou de retard de croissance n'a toutefois été rapporté à ce jour chez des enfants allaités. La liaison au calcium et aux protéines du lait des tétracyclines pourrait limiter l'exposition par le lait maternel en diminuant l'absorption par l'enfant. Cet effet est cependant moins probable avec la doxycycline et la minocycline, pour lesquelles la liaison est plus faible[13]. Les facteurs de risque de coloration des dents incluent la dose, la durée de traitement et le type d'agent utilisé. Puisque l'exposition attendue par le lait maternel est faible, on ne s'attend pas à ce qu'un traitement de courte durée (par ex., moins de 3 semaines) entraîne une coloration des dents[6].						
DOXYCYCLINE	BD orale : presque totale[3] ; LPP : 80-93 %[3] ; T½ : 15-24 heures[3] ; Liaison au calcium plus faible qu'avec les autres tétracyclines[13].	46[6,7]	100 ou 200 mg par jour par voie orale[6,7].	13,5 % de la dose pédiatrique (dans 1 cas sur 46, la concentration dans le lait après 5 jours de traitement était plus importante et le nourrisson était exposé à une dose allant jusqu'à 27 % de la dose pédiatrique).	• Aucun effet indésirable n'a été retracé dans la littérature médicale.	L'utilisation des tétracyclines à court terme (par ex., moins de 3 semaines) n'est pas contre-indiquée si elles sont nécessaires à la prise en charge de la mère. L'utilisation sur une longue période n'est cependant pas recommandée en raison d'une crainte théorique d'un effet sur la croissance ou sur la coloration des dents de l'enfant exposé.
MINOCYCLINE	BD orale : 90 %[3] ; LPP : 76 %[3] ; T½ : 11-22 heures[3].	2[7]	200 mg en dose unique par voie orale[7].	3 % de la dose pédiatrique utilisée à partir de 8 ans.	• 2 cas de coloration du lait en noir après la prise de 100 mg 2 fois par jour depuis 4 ans et 150 mg 1 fois par jour pendant 3 à 4 semaines chez des femmes qui n'allaitaient pas[7,50]. Dans les 2 cas, la détection d'un pigment noir contenant du fer suggère la formation d'un complexe du fer avec la minocycline ou l'un de ses métabolites[7,50]. • Aucun effet indésirable n'a été retracé dans la littérature médicale.	

Tétracycline	BD orale : 75 %[1] ; LPP : 5 % ; T½ : 8-10 heures[3].	Au moins 8[6,7].	150 mg en dose unique par voie orale (n=2) ou 1 à 2 g par jour par voie orale[6,7].	1,5 % de la dose pédiatrique utilisée à partir de 8 ans.	• Aucun effet indésirable rapporté parmi au moins 65 enfants allaités[7].	
Tigécycline	BD orale : nulle[6] ; LPP : 71-89 %[3] ; T½ : 42 heures[3].	0				
Triméthoprime	BD orale : 100 %[6] ; LPP : 44 %[3] ; T½ : 8-10 heures[3].	70 (dont 50 en association avec le sulfaméthoxazole)[6,7,23].	160 à 480 mg par jour par voie orale[6,7,23].	10 à 15 % de la dose pédiatrique (traitement) ou 30 % de la dose pédiatrique (prophylaxie d'infection urinaire).	• 2 cas de diminution de l'alimentation ont été rapportés par les mères dans une étude de suivi téléphonique portant sur 12 bébés exposés à l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole[20].	Le triméthoprime est compatible avec l'allaitement.
Vancomycine	BD orale : négligeable[3] ; LPP : 30-55 %[3] ; T½ : 4-6 heures[3] ; PM : 1 449 daltons[33].	1[51]	1 g toutes les 12 heures par voie intraveineuse[51].	9,5 % de la dose pédiatrique.	• Aucun effet indésirable n'a été retracé dans la littérature médicale.	Lorsqu'un traitement est nécessaire chez la mère, la vancomycine est considérée comme compatible avec l'allaitement en raison de son absorption orale négligeable.

BD : biodisponibilité ; FSC : formule sanguine complète ; LPP : liaison aux protéines plasmatiques ; PM : poids moléculaire ; T½ : demi-vie d'élimination

Tableau II • Données d'innocuité des antifongiques durant l'allaitement

Antifongique	Données pharmaco-cinétiques	Nombre de patientes chez qui le médicament a été dosé dans le lait	Dose maternelle utilisée dans les études	Estimation de la dose maximale reçue par le bébé	Effets décrits chez les enfants allaités	Recommandations, commentaires
Antifongiques azolés						
BUTOCONAZOLE	BD vaginale : 5,5 %[3] ; T½ : 21-24 heures[3].	0				Le passage dans le lait des azoles administrés par voie vaginale ou topique est inconnu. Toutefois, en raison de leur faible biodisponibilité, il est raisonnable de croire que le bébé est exposé à une quantité négligeable de médicament. Ils sont donc considérés comme compatibles avec l'allaitement.
CLOTRIMAZOLE	BD orale : faible[3] ; BD cutanée : < 0,5 %[3] ; BD vaginale : 3-10 %[3] ; T½ : 3,5-5 heures[3].	0			• Le clotrimazole est utilisé en application sur les mamelons pour le traitement de candidose mammaire. Aucun effet indésirable n'a été retracé dans la littérature médicale à la suite d'une exposition dans ce contexte.	
ÉCONAZOLE	BD topique : < 10 %[1] ; LPP : 98 %[3].	0				
FLUCONAZOLE	BD orale : > 90 %[3] ; LPP : 11-12 %[3] ; T½ : 30 heures[3].	2[7,52]	150 mg en dose unique par voie orale ou 200 mg par jour par voie orale[7,52].	20,5 % de la plus petite dose thérapeutique utilisée en pédiatrie (3 mg/kg/jour).	• Dans une étude portant sur 96 femmes traitées avec le fluconazole pour une mastite, 7 cas d'effets indésirables mineurs ont été rapportés chez les bébés allaités (rougeur des joues, malaise gastro-intestinal, changement de la consistance des selles, fatigue et eczéma)[53].	Le bon recul clinique d'utilisation et le bon profil de tolérance du fluconazole en pédiatrie sont rassurants malgré une exposition des enfants à des taux significatifs de fluconazole. Cet agent est donc considéré comme compatible avec l'allaitement. La dose reçue par l'allaitement n'est pas suffisante pour traiter une infection chez l'enfant ou pour prévenir une réinfection chez la mère lors d'un traitement de mastite.

ITRACONAZOLE	BD orale : 55 %[3] ; LPP : 99 %[3] ; T½ : 35-64 heures, métabolite 27-56 heures[3].	2[6,23]	2 doses de 200 mg à 12 heures d'intervalle par voie orale[6,23].	Moins de 1 % de la dose pédiatrique (mesures effectuées avant d'atteindre l'état d'équilibre au niveau sanguin chez les patientes et n'incluant pas la mesure du métabolite actif).	• Aucun effet indésirable n'a été retracé dans la littérature médicale.	Il est préférable de privilégier un autre antifongique azolé systémique, car l'itraconazole a un métabolite actif et une longue demi-vie et peut s'accumuler dans les tissus adipeux.
KÉTOCONAZOLE	BD orale : 75 %[3] ; BD topique : négligeable[3] ; LPP : 91-99 %[3] ; T½ : 2-12 heures[3].	1[54]	200 mg 1 fois par jour par voie orale pendant 10 jours[54].	1 % de la dose pédiatrique.	• Aucun effet indésirable n'a été retracé dans la littérature médicale.	S'il est préférable de privilégier le fluconazole pour un traitement par voie orale, le kétoconazole est cependant considéré comme compatible avec l'allaitement lorsque nécessaire. Les traitements topiques ou sous forme de shampooing de kétoconazole sont compatibles avec l'allaitement.
MICONAZOLE	BD cutanée : < 0,013 %[3] ; BD vaginale : 1,4 %[3] ; BD orale : 25-30 %[3] ; LPP : 90-93 %[3] ; T½ : 24 heures[3].	0			• Le miconazole est utilisé en application sur les mamelons pour le traitement de la candidose mammaire. Aucun effet indésirable n'a été retracé dans la littérature médicale à la suite d'une exposition dans ce contexte.	Si les données disponibles sur le miconazole sont limitées, ses propriétés pharmacocinétiques sont cependant rassurantes. Le miconazole topique ou vaginal est compatible avec l'allaitement.
POSACONAZOLE	BD orale : bonne[3] ; LPP : > 98 %[3] ; T½ : 20-66 heures[3].	0				Étant donné l'absence de données sur le posaconazole, il est préférable de privilégier un antifongique mieux documenté.

TERCONAZOLE	BD vaginale : 5-16 %[3] ; LPP : 95 %[3] ; T½ : 6,9 heures[3].	0				Le passage dans le lait du terconazole vaginal ou topique est inconnu.Toutefois, en raison de sa biodisponibilité vaginale et topique faible, il est raisonnable de croire que le bébé est exposé à une quantité négligeable de médicament.
VORICONAZOLE	BD orale : 96 %[3] ; LPP : 58 %[3] ; T½ : 6 heures[3].	0				Étant donné l'absence de données sur le voriconazole, il est recommandé d'éviter cet agent durant l'allaitement.
Échinocandines						
ANIDULAFUNGINE	BD orale : faible (2-7 %)[55] ; LPP : > 99 %[3] ; T½ : 26,5 heures[3] ; PM : 1 140 daltons[3].	0				Vu leurs propriétés pharmacocinétiques (PM et LPP élevés, faible absorption orale), les échinocandines posent probablement peu de risques pour l'enfant allaité. Néanmoins, elles ne devraient pas être utilisées en première intention chez la femme qui allaite étant donné l'absence de données sur leur passage dans le lait maternel.
CASPOFUNGINE	BD orale : faible[6] ; LPP : 97 %[3] ; T½ : 11-15 heures[3] ; PM : 1 213 daltons[3].	0				
MICAFUNGINE	Absorption orale : inconnue ; LPP : > 99 %[1] ; T½ : 11-17 heures[1] ; PM : 1 292 daltons[56].	0				

Autres antifongiques						
Amphotéricine B	BD orale : 9 %[3] ; LPP : > 90 %[3] ; T½ : 15 jours[3].	0				Malgré le manque de données, l'utilisation de l'amphotéricine B peut être envisagée chez une femme qui allaite et dont la condition requiert un tel traitement, car sa biodisponibilité orale est faible.
Ciclopirox	BD topique (crème) : 1,3 %[3] ; BD topique (vernis) : < 5 %[27] ; LPP : 94-98 %[3] ; T½ : 1,7-5,5 heures[3].	0				Le ciclopirox est compatible avec l'allaitement en raison de sa faible absorption topique.
Clioquinol	BD orale : 13-32 %[3] ; BD topique (pansement occlusif) : 40 %[3] ; T½ : 11-14 heures[3].	0				Étant donné l'absence de données sur cet agent, l'absorption topique potentiellement significative et la neurotoxicité (neuropathie myélo-optique subaiguë) associée à l'utilisation systémique de ce produit, il est préférable de privilégier un antifongique mieux documenté. L'utilisation de la forme otique ou de la forme topique sur une petite surface ne justifie pas une suspension de l'allaitement.
Nystatine	BD orale : négligeable[1] ; BD topique : minime[1] ; PM : 926 daltons[3].	0				La nystatine est compatible avec l'allaitement en raison de sa faible absorption et de l'expérience clinique d'utilisation dans le traitement de la candidose orale chez le bébé.

TERBINAFINE	BD orale : 40 %[3] ; BD topique : < 5 %[3] ; LPP : 99 %[3] ; T½ : 36 heures, mais demi-vie terminale pouvant aller jusqu'à 28 jours[3].	2[6,7]	500 mg en dose unique[7].	7 % de la DMAP.	• Aucun effet indésirable n'a été retracé dans la littérature médicale.	Les données sur l'utilisation de la terbinafine au cours de l'allaitement sont limitées. Cet agent s'accumule dans l'organisme et ses effets à long terme n'ont pas été évalués. Préférer une autre option thérapeutique si possible. La terbinafine topique peut être envisagée du fait de sa faible absorption.
TOLNAFTATE	Inconnues.	0				L'application topique de tolnaftate sur une petite surface est compatible avec l'allaitement, car les concentrations systémiques qui en résultent sont probablement faibles.

BD : biodisponibilité ; DMAP : dose maternelle ajustée au poids ; LPP : liaison aux protéines plasmatiques ; PM : poids moléculaire ; T½ : demi-vie d'élimination

Tableau III • Données d'innocuité des antiviraux durant l'allaitement

Antiviraux	Données pharmaco-cinétiques	Nombre de patientes chez qui le médicament a été dosé dans le lait	Dose maternelle utilisée dans les études	Estimation de la dose maximale reçue par le bébé	Effets décrits chez les enfants allaités	Recommandations, commentaires
ACYCLOVIR	BD orale : 10-20 %[3] ; BD topique : minime[3] ; LPP : 9-33 %[3] ; T½ : 2,5 heures[3].	5[57-61]	200 mg 5 fois par jour par voie orale[59,60], 400 mg 3 fois par jour par voie orale pendant 3 jours[58], 800 mg 5 fois par jour par voie orale[61] ou 300 mg 3 fois par jour par voie intraveineuse pendant 5 jours[57].	< 3 % de la dose pédiatrique.	• Aucun effet indésirable n'a été retracé dans la littérature médicale.	L'acyclovir est compatible avec l'allaitement.

AMANTADINE	Voir le chapitre 38 « Rhume et grippe ».					L'amantadine n'est pas recommandée au cours de l'allaitement à cause de son effet inhibiteur sur la prolactine et de son manque d'efficacité.
DOCOSANOL	BD topique : nulle[3].	0				Le docosanol n'est pas absorbé par voie topique et son utilisation est donc compatible avec l'allaitement.
FAMCICLOVIR	BD orale : 77 %[3] ; LPP : < 20 %[3] ; T½ : 2,3 heures[3].	0				Le famciclovir n'est pas une option de première intention durant l'allaitement étant donné l'absence de données disponibles sur son utilisation ; privilégier l'acyclovir et le valacyclovir, qui sont mieux documentés.
GANCICLOVIR	BD orale : 5 %[3] ; BD ophtalmique : minime[3] ; LPP : 1-2 %[3].	0				La faible biodisponibilité orale du ganciclovir limite l'exposition du nourrisson. Toutefois, ce médicament a des effets indésirables sévères (myélosuppression) et l'impact pour l'enfant allaité est difficile à évaluer. Les concentrations systémiques obtenues avec la forme ophtalmique sont faibles et son utilisation est compatible avec l'allaitement.
IDOXURIDINE	BD ophtalmique : inconnue ; LPP : nulle[3].	0				Puisque ce médicament est utilisé sous forme de gouttes ophtalmiques, on ne s'attend pas à en retrouver une quantité cliniquement significative dans le lait maternel.
OSELTAMIVIR	Voir le chapitre 38 « Rhume et grippe ».					L'oseltamivir est compatible avec l'allaitement.

PENCICLOVIR	BD orale : faible[3] ; BD topique : indécelable[3] ; LPP : < 20 %[3] ; T½ : 2,2-2,3 heures[3].	0				En raison de sa faible absorption orale et topique, le penciclovir topique est considéré compatible avec l'allaitement.
TRIFLURIDINE	BD ophtalmique : indécelable[3] ; T½ : 12 minutes[3].	0				En raison de sa demi-vie très courte et de la faible concentration plasmatique observée à la suite d'une administration par voie ophtalmique, la trifluridine est considérée compatible avec l'allaitement.
VALACYCLOVIR	Métabolite actif : acyclovir[3] ; BD orale (acyclovir) : 55 %[3] ; LPP : 13,5-17,9 %[3] ; T½ (acyclovir) : 2,5-3,3 heures[3].	49[62]	500 mg 2 fois par jour par voie orale pendant 7 jours ou jusqu'à 12 mois en post-partum[62,63].	Valacyclovir indécelable dans le lait. Moins de 4 % de la dose pédiatrique d'acyclovir.	• 1 étude n'a pas observé de différence en termes d'incidence des effets indésirables ou d'impact sur la croissance entre un groupe de 71 bébés allaités par des mères traitées avec le valacyclovir et un groupe d'enfants non exposés ; 1 enfant exposé a présenté des enzymes hépatiques élevées (ALT 70 unités/L)[63].	Le valacyclovir est compatible avec l'allaitement.
VALGANCICLOVIR	Pro-médicament du ganciclovir ; BD orale : bonne[3] ; LPP : 1-2 %[3] ; T½ : 0,4-0,6 heure (4 heures pour le ganciclovir)[3].	0				Il est impossible de conclure à l'innocuité du valganciclovir pendant l'allaitement en raison de l'absence de données disponibles.
ZANAMIVIR	Voir le chapitre 38 « Rhume et grippe ».					Le zanamivir est compatible avec l'allaitement.

BD : biodisponibilité ; LPP : liaison aux protéines plasmatiques ; PM : poids moléculaire ; T½ : demi-vie d'élimination

Références

1. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric & Neonatal Dosage Handbook*. 18th ed : Hudson, Ohio : Lexi-Comp Inc. ; 2011-2012.
2. Vickers CF. « Percutaneous absorption of sodium fusidate and fusidic acid ». *Br J Dermatol* 1969 ; 81 : 902-8.
3. Thomson Reuters (Healthcare). *DRUGDEX® System (version électronique)*. Greenwood Village, Colorado www.thomsonhc.com [consulté le 3 mars 2011]
4. Holt DE, Babu NM, de Louvois J. « Topical antibiotics in newborn conjunctivitis ». *J Hosp Infect* 1991 ; 17 : 321-2.
5. Takyi BE. « Excretion of drugs in human milk ». *J Hosp Pharm* 1970 ; 28 : 317-26.
6. Hale TW. *Medications and Mothers' Milk*. 14th ed. Amarillo, TX : Hale Publishing ; 2010.
7. Anderson PO, Sauberan J. *LactMed (Drugs and Lactation Database)*. http://toxnet.nlm.nih.gov/lactmed [consulté le 28 mai 2012]
8. Drobac PC, del Castillo H, Sweetland A, et al. « Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: long-term follow-up of 6 children with intrauterine exposure to second-line agents ». *Clin Infect Dis* 2005 ; 40 : 1689-92.
9. Celiloglu M, Celiker S, Guven H, Tuncok Y, Demir N, Erten O. « Gentamicin excretion and uptake from breast milk by nursing infants ». *Obstet Gynecol* 1994 ; 84 : 263-5.
10. Mann CF. « Clindamycin and breast-feeding ». *Pediatrics* 1980 ; 66 : 1030-1.
11. Rudneva NN. « Effect of penicillin and streptomycin on lactation in parturients ». *Akush Ginekol* (Mosk) 1967 ; 43 : 48-52.
12. Festini F, Ciuti R, Taccetti G, Repetto T, Campana S, De Martino M. « Breast-feeding in a woman with cystic fibrosis undergoing antibiotic intravenous treatment ». *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006 ; 19 : 375-6.
13. McEvoy GK, ed. *AHFS Drug Information*. Bethesda, Maryland : American Society of Health-System Pharmacists, Inc. ; 2010.
14. Merck Canada Inc. *Monographie Invanz® (ertapénem sodique pour injection)* ; 2012.
15. Sauberan JB, Bradley JS, Blumer J, Stellwagen LM. « Transmission of meropenem in breast milk ». *Pediatr Infect Dis J* 2012, 31:832-4.
16. Kafetzis DA, Siafas CA, Georgakopoulos PA, Papadatos CJ. « Passage of cephalosporins and amoxicillin into the breast milk ». *Acta Paediatr Scand* 1981 ; 70 : 285-8.
17. Ilett KF, Hackett LP, Ingle B, Bretz PJ. « Transfer of probenecid and cephalexin into breast milk ». *Ann Pharmacother* 2006 ; 40 : 986-9.
18. Yoshioka H, Cho K, Takimoto M, Maruyama S, Shimizu T. « Transfer of cefazolin into human milk ». *J Pediatr* 1979 ; 94 : 151-2.
19. Benyamini L, Merlob P, Stahl B, et al. « The safety of amoxicillin/clavulanic acid and cefuroxime during lactation ». *Ther Drug Monit* 2005 ; 27 : 499-502.
20. Ito S, Blajchman A, Stephenson M, Eliopoulos C, Koren G. « Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication ». *Am J Obstet Gynecol* 1993 ; 168 : 1393-9.
21. Blanco JD, Jorgensen JH, Castaneda YS, Crawford SA. « Ceftazidime levels in human breast milk ». *Antimicrob Agents Chemother* 1983 ; 23 : 479-80.
22. Kafetzis DA, Brater DC, Fanourgakis JE, Voyatzis J, Georgakopoulos P. « Ceftriaxone distribution between maternal blood and fetal blood and tissues at parturition and between blood and milk postpartum ». *Antimicrob Agents Chemother* 1983 ; 23 : 870-3.
23. De Schuiteneer B, De Coninck B. *Médicaments et allaitement*. Paris : Arnette Blackwell S.A. ; 1996.
24. Smith JA, Morgan JR, Rachlis AR, Papsin FR. « Clindamycin in human breast milk ». *Can Med Assoc J* 1975 ; 112 : 806.
25. Steen B, Rane A. « Clindamycin passage into human milk ». *Br J Clin Pharmacol* 1982 ; 13 : 661-4.
26. Buitrago MI, Crompton JA, Bertolami S, North DS, Nathan RA. « Extremely low excretion of daptomycin into breast milk of a nursing mother with methicillin-resistant Staphylococcus aureus pelvic inflammatory disease ». *Pharmacotherapy* 2009 ; 29 : 347-51.

27. Association des pharmaciens du Canada. CPS. *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques.* Ottawa : Association des pharmaciens du Canada ; 2012.

28. Cover DL, Mueller BA. « Ciprofloxacin penetration into human breast milk: a case report ». *DICP* 1990 ; 24 : 703-4.

29. Gardner DK, Gabbe SG, Harter C. « Simultaneous concentrations of ciprofloxacin in breast milk and in serum in mother and breast-fed infant ». *Clin Pharm* 1992 ; 11 : 352-4.

30. Giamarellou H, Kolokythas E, Petrikkos G, Gazis J, Aravantinos D, Sfikakis P. « Pharmacokinetics of three newer quinolones in pregnant and lactating women ». *Am J Med* 1989 ; 87 : 49S-51S.

31. Harmon T, Burkhart G, Applebaum H. « Perforated pseudomembranous colitis in the breast-fed infant ». *J Pediatr Surg* 1992 ; 27 : 744-6.

32. Cahill JB Jr., Bailey EM, Chien S, Johnson GM. « Levofloxacin secretion in breast milk: a case report ». *Pharmacotherapy* 2005 ; 25 : 116-8.

33. *The Merck Index. An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals.* 12th ed. Merck & Co. Inc. ; 1996.

34. Sagirli O, Onal A, Toker S, Oztunc A. « Determination of linezolid in human breast milk by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection ». *J AOAC Int* 2009 ; 92 : 1658-62.

35. Sorensen HT, Skriver MV, Pedersen L, Larsen H, Ebbesen F, Schonheyder HC. « Risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis after maternal postnatal use of macrolides ». *Scand J Infect Dis* 2003 ; 35 : 104-6.

36. Goldstein LH, Berlin M, Tsur L, Bortnik O, Binyamini L, Berkovitch M. « The safety of macrolides during lactation ». *Breastfeed Med* 2009 ; 4 : 197-200.

37. Kelsey JJ, Moser LR, Jennings JC, Munger MA. « Presence of azithromycin breast milk concentrations: a case report ». *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 170 : 1375-6.

38. Sedlmayr T, Peters F, Raasch W, Kees F. « Clarithromycin, a new macrolide antibiotic. Effectiveness in puerperal infections and pharmacokinetics in breast milk ». *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1993 ; 53 : 488-91.

39. Matsuda S. « Transfer of antibiotics into maternal milk ». *Biol Res Pregnancy Perinatol* 1984 ; 5:57-60.

40. Stang H. « Pyloric stenosis associated with erythromycin ingested through breastmilk ». *Minn Med* 1986 ; 69 : 669-70, 82.

41. Heisterberg L, Branebjerg PE. « Blood and milk concentrations of metronidazole in mothers and infants ». *J Perinat Med* 1983 ; 11 : 114-20.

42. Passmore CM, McElnay JC, Rainey EA, D'Arcy PF. « Metronidazole excretion in human milk and its effect on the suckling neonate ». *Br J Clin Pharmacol* 1988 ; 26 : 45-51.

43. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. « Transfer of drugs and other chemicals into human milk ». *Pediatrics* 2001 ; 108 : 776-89.

44. Gerk PM, Kuhn RJ, Desai NS, McNamara PJ. « Active transport of nitrofurantoin into human milk ». *Pharmacotherapy* 2001 ; 21 : 669-75.

45. Pons G, Rey E, Richard MO, et al. « Nitrofurantoin excretion in human milk ». *Dev Pharmacol Ther* 1990 ; 14 : 148-52.

46. Varsano I, Fischl J, Shochet SB. « The excretion of orally ingested nitrofurantoin in human milk ». *J Pediatr* 1973 ; 82 : 886-7.

47. Hosbach RH, Foster RB. « Absence of nitrofurantoin from human milk ». *JAMA* 1967 ; 202 : 1057.

48. Matheson I, Samseth M, Loberg R, Faegri A, Prentice A. « Milk transfer of phenoxymethylpenicillin during puerperal mastitis ». *Br J Clin Pharmacol* 1988 ; 25 : 33-40.

49. Kauffman RE, O'Brien C, Gilford P. « Sulfisoxazole secretion into human milk ». *J Pediatr* 1980 ; 97 : 839-41.

50. Hunt MJ, Salisbury EL, Grace J, Armati R. « Black breast milk due to minocycline therapy ». *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 943-4.

51. Reyes MP, Ostrea EM Jr., Cabinian AE, Schmitt C, Rintelmann W. « Vancomycin during pregnancy: does it cause hearing loss or nephrotoxicity in the infant? » *Am J Obstet Gynecol* 1989 ; 161 : 977-81.

52. Force RW. « Fluconazole concentrations in breast milk ». *Pediatr Infect Dis J* 1995 ; 14 : 235-6.

53. Moorhead AM, Amir LH, O'Brien PW, Wong S. « A prospective study of fluconazole treatment for breast and nipple thrush ». *Breastfeed Rev* 2011 ; 19:25-9.

54. Moretti ME, Ito S, Koren G. « Disposition of maternal ketoconazole in breast milk ». *Am J Obstet Gynecol* 1995 ; 173 : 1625-6.

55. Pfizer Canada Inc. *Monographie de produit.* *PrERAXIS*MD ; 2012.

56. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation.* 9th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2011.

57. Bork K, Benes P. « Concentration and kinetic studies of intravenous acyclovir in serum and breast milk of a patient with eczema herpeticum ». *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 32 : 1053-5.

58. Frenkel LM, Brown ZA, Bryson YJ, et al. « Pharmacokinetics of acyclovir in the term human pregnancy and neonate ». *Am J Obstet Gynecol* 1991 ; 164 : 569-76.

59. Lau RJ, Emery MG, Galinsky RE. « Unexpected accumulation of acyclovir in breast milk with estimation of infant exposure ». *Obstet Gynecol* 1987 ; 69 : 468-71.

60. Meyer LJ, de Miranda P, Sheth N, Spruance S. « Acyclovir in human breast milk ». *Am J Obstet Gynecol* 1988 ; 158 : 586-8.

61. Taddio A, Klein J, Koren G. « Acyclovir excretion in human breast milk ». *Ann Pharmacother* 1994 ; 28 : 585-7.

62. Sheffield JS, Fish DN, Hollier LM, Cadematori S, Nobles BJ, Wendel GD Jr. « Acyclovir concentrations in human breast milk after valaciclovir administration ». *Am J Obstet Gynecol* 2002 ; 186 : 100-2.

63. Drake AL, Roxby AC, Kiarie J, et al. « Infant safety during and after maternal valacyclovir therapy in conjunction with antiretroviral HIV-1 prophylaxis in a randomized clinical trial ». *PLoS One* 2012 ; 7 : e34635.

Chapitre 30

Les helminthiases intestinales

Maud Blin Mathieu

Généralités

Définition

Les helminthiases sont des parasitoses causées par des organismes pluricellulaires qui, généralement, ne se reproduisent pas chez l'être humain et sont communément appelés « vers »[1,2]. On distingue, parmi les nombreux helminthes capables de parasiter l'être humain, les nématodes (vers ronds non segmentés comme *Enterobius vermicularis*), les cestodes (vers plats segmentés comme *Taenia saginata*) et les trématodes (vers plats non segmentés comme *Schistosoma hæmatobium*).

Les symptômes et la sévérité des helminthiases varient beaucoup d'une espèce à l'autre et d'un individu à l'autre. Les cas peuvent être asymptomatiques, mais les helminthiases peuvent aussi donner lieu à des désordres intestinaux bénins, à des occlusions intestinales ou encore à des maladies systémiques graves. La symptomatologie dépend de la charge parasitaire, du site infesté et de la réponse de l'hôte.

Épidémiologie

On estime que les helminthiases touchent près d'un quart de la population mondiale[1-3]. Leur prévalence est beaucoup plus importante dans les pays tropicaux et les pays en voie de développement. À travers le monde, l'onchocercose (ou cécité

des rivières), la filariose lymphatique, la schistosomiase et les géohelminthiases (causées par l'ascaris, l'ankylostome et le trichuris) sont les maladies les plus fréquentes dues aux helminthes[4-6]. Elles sont une cause majeure de morbidité et de mortalité et font partie des axes prioritaires de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS)[6-10]. Sa stratégie de prévention à large échelle en zones endémiques, qui s'intéresse aussi aux femmes enceintes et qui allaitent, est disponible en ligne[6].

Ces « maladies de la pauvreté » touchent peu les voyageurs[11], mais leur incidence s'accroît en raison de l'augmentation des voyages et de l'immigration en provenance des régions endémiques[1,3]. Il peut donc arriver qu'on découvre une helminthiase « exotique » chez une patiente enceinte ou allaitante qui a immigré ou qui a séjourné dans ces régions. Il convient de rappeler à ces patientes l'importance des mesures préventives et de protection en cas de séjour dans des régions endémiques. Des recommandations pour les voyageurs sont disponibles sur le site de l'Institut national de santé publique du Québec et sur le site des Centers for Disease Control and Prevention (CDC)[12,13].

On estime que l'ankylostomiase touche chaque année près de 44 millions de femmes enceintes et la schistosomiase, près de 40 millions de femmes en âge de procréer[14-16]. Ces helminthiases sont une cause importante de déficiences nutritionnelles et d'anémie chez la femme enceinte[10,14,15,17-21] et leur traitement a parfois montré des bénéfices en termes de diminution de l'anémie maternelle, d'amélioration du poids de naissance et de la survie de l'enfant[6,21-26].

La plupart des helminthiases diagnostiquées au Canada présentent peu de risques pour la femme enceinte ou qui allaite. Néanmoins, l'inconfort, l'anxiété et les symptômes provoqués par ces parasitoses peuvent justifier le recours à un traitement pharmacologique durant la grossesse ou l'allaitement. La patiente enceinte chez qui on soupçonne une helminthiase doit être adressée à un médecin pour que celui-ci établisse le diagnostic, évalue la gravité de l'infestation et détermine s'il y a lieu de traiter.

Dans ce chapitre, nous aborderons le traitement de l'entérobiase, l'helminthiase intestinale la plus courante en Amérique du Nord, ainsi que d'autres nématodoses et téniases moins fréquentes sur ce continent, à savoir l'ascaridiase, l'ankylostomiase, la trichurose et les téniases à *Diphyllobotrium latum*, à *Taenia saginata*, à *Taenia solium* et à *Hymenolepis nana*, pendant la grossesse et l'allaitement.

L'entérobiase

Généralités

Définition et étiologie

L'entérobiase (ou oxyurose) est une parasitose causée par la présence dans le côlon d'*Enterobius vermicularis* (*pinworm*), un nématode (ver rond) blanchâtre

mesurant de 2 à 13 mm de long[27,28]. L'humain est le seul réservoir connu de ce parasite[4,28]. Les vers femelles adultes vivent dans le côlon et pondent leurs œufs autour de l'anus pendant la nuit, ce qui provoque une irritation. Par grattage, les œufs se retrouvent sous les ongles et peuvent être portés à la bouche du patient lui-même (auto-infection) ou à celle d'une autre personne (transmission fécale-orale directe). La transmission peut également être indirecte et se faire par le contact avec des objets contaminés.

Épidémiologie

L'entérobiase est l'helminthiase cosmopolite ayant la plus large répartition géographique. Elle est très fréquente tant dans les zones tempérées que dans les zones tropicales[29-31]. C'est également l'helminthiase la plus commune en Amérique du Nord[4,30]. Elle touche environ 2 millions de personnes au Canada[32]. Son incidence réelle chez les femmes enceintes ou qui allaitent est cependant difficile à évaluer. Elle s'observe le plus fréquemment chez les enfants et leur entourage familial. Au Canada, on estime qu'un tiers des enfants de 5 à 10 ans (la période de la vie où l'infestation est la plus commune) est atteint d'entérobiase[33]. Ce sont généralement les enfants qui transmettent la maladie aux adultes, y compris aux femmes enceintes ou qui allaitent.

Effets de la grossesse sur la pathologie de la mère

La grossesse n'a pas d'effet connu sur l'entérobiase.

Effets de la pathologie sur la grossesse et l'allaitement

Les complications liées à l'entérobiase chez la femme enceinte sont très rares. La plupart des personnes atteintes ne présentent pas de symptômes. Chez les autres, le symptôme le plus commun est le prurit anal et périanal aggravé la nuit quand la femelle vient déposer ses œufs[1,31]. À l'occasion, la patiente infestée peut présenter des symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements), de l'irritabilité, de l'anxiété et de l'insomnie[1,3,30,31,33]. Le grattage intempestif peut également causer une irritation de la peau et, dans de rares cas, une dermatite eczémateuse, une hémorragie ou une surinfection bactérienne. Les cas de migration extra-intestinale et d'infestation de l'appareil génito-urinaire sont rares, mais ils peuvent occasionner de la dysurie, des infections urinaires, des vaginites, des infections pelviennes, des abcès tubo-ovariens, des lésions ulcératives du côlon et du grêle, voire une appendicite ou une péritonite[28,31,34-36]. De très rares cas ont été rapportés chez la femme enceinte[17,31,34,37]. Un cas isolé d'infestation d'un embryon par *Enterobius vermicularis* a été publié[31]. Aucun autre cas de transmission verticale mère-enfant durant la grossesse n'a été retracé dans la documentation scientifique.

Traitements recommandés pendant la grossesse et l'allaitement

Les patientes enceintes chez qui l'on soupçonne la présence d'une entérobiase doivent être adressées à un médecin afin que celui-ci puisse confirmer le diagnostic et déterminer la nécessité d'un traitement pharmacologique.

TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

Puisque l'entérobiase comporte peu de risque pour la femme enceinte et son fœtus, il n'est pas nécessaire de traiter la patiente pendant la grossesse[38,39]. Ainsi, et compte tenu du manque de données sur l'innocuité des différents traitements anthelminthiques, notamment en début de grossesse, il est recommandé d'attendre la période du post-partum avant de commencer le traitement, à moins d'une infestation importante[37,40-42]. Un traitement pharmacologique peut cependant être envisagé chez une femme enceinte qui éprouve des symptômes et un inconfort importants. Dans ce cas, il est préférable de commencer le traitement après le premier trimestre, mais ce délai peut être adapté en fonction de la présence et de l'acceptation des symptômes. Enfin, il faut éviter d'exposer une patiente enceinte non symptomatique au traitement prophylactique habituel en cas de contact étroit avec un cas confirmé.

Compte tenu de la faible absorption des anthelminthiques utilisés pour traiter l'entérobiase (voir tableaux I et III), l'allaitement peut être poursuivi en cas de traitement.

Le tableau I présente les options de traitement de l'entérobiase recommandées pendant la grossesse et l'allaitement. Les données sur l'innocuité des médicaments anthelminthiques durant la grossesse et l'allaitement sont présentées, respectivement, dans les tableaux II et III.

En cas de prurit, se référer au chapitre 13 « Affections cutanées », pour les données sur l'innocuité des corticostéroïdes topiques.

MESURES NON PHARMACOLOGIQUES ET MESURES PRÉVENTIVES

Les œufs présents dans l'environnement demeurent infectieux pendant deux à trois semaines. L'hygiène des mains (lavage et ongles coupés) et le lavage régulier de la literie et des sous-vêtements permettent d'éliminer les œufs d'helminthes et de prévenir la réinfection et sont essentiels au succès du traitement[33]. Si certains auteurs recommandent aussi de passer régulièrement l'aspirateur, le rôle réel des objets contaminés n'a cependant pas été démontré.

Autres nématodoses intestinales : l'ascaridiase, l'ankylostomiase et la trichurose

Généralités

Définition et étiologie

L'ascaridiase est causée par *Ascaris lumbricoides (roundworm)*, le plus gros nématode parasite de l'intestin grêle chez l'humain[28,43]. La trichurose (tricocéphalose) est causée par le nématode *Trichuris trichiura (whipworm)*. La contamination par ces deux nématodes se fait par l'ingestion d'œufs embryonnés devenus infectieux et souillant l'eau, le sol ou les aliments crus. L'ankylostomiase est causée par deux nématodes : *Ancylostoma duodenale* ou *Necator americanus (hookworm)*[43]. L'infection par ces deux nématodes se produit principalement lorsque la peau entre en contact avec le sol contaminé, mais elle peut aussi survenir à la suite de l'ingestion de larves[28,43]. Il s'agit des trois principales géohelminthiases, c'est-à-dire les helminthiases transmises par le sol, pour lesquelles une stratégie de prévention en zones endémiques a été élaborée[6].

Épidémiologie

Ces trois géohelminthiases sont répandues dans le monde entier. Dans les régions tropicales ou subtropicales humides, leur incidence peut parfois dépasser 50 %. Si la prévalence de ces géohelminthiases est difficile à évaluer au Québec et au Canada, en particulier chez les femmes enceintes, elle semble très faible. En 2010-2011, moins d'une quarantaine de cas ont été recensés par le Laboratoire de santé publique du Québec dans la population générale. La totalité ou une grande partie d'entre eux étaient importés[44].

Effets de la grossesse sur la pathologie de la mère

La grossesse n'a pas d'effet connu sur ces nématodoses.

Effets de la pathologie sur la grossesse et l'allaitement

Dans la plupart des cas, ces trois géohelminthiases sont asymptomatiques, en particulier lorsque les vers sont peu nombreux, ce qui est généralement le cas en dehors des régions tropicales endémiques ou chez les voyageurs[45]. Ces helminthes intestinaux peuvent toutefois réduire l'absorption du fer et des autres nutriments hématopoïétiques[10,14,15,17,18,20,25,26,46].

Il est parfois difficile de distinguer les risques propres à chacune de ces trois helminthiases dans les études épidémiologiques, car les femmes enceintes incluses dans les études peuvent être polyparasitées. L'ankylostomiase mérite toutefois une attention particulière. Elle peut, outre des saignements intestinaux chroniques, entraîner une anémie ferriprive importante chez la femme enceinte infestée,

en particulier dans les zones endémiques, et augmenter le risque de retard de croissance intra-utérine, de naissance prématurée, de faible poids à la naissance et de mortalité maternelle et fœtale[10,14,15,17,18,20].

La trichurose provoque également une perte de sang intestinale, même si le risque est moindre que pour l'ankylostomiase[15,18,47].

L'ascaridiase présente généralement peu de risques pour la grossesse. Les symptômes varient selon la charge parasitaire. Certains cas sont asymptomatiques, tandis que d'autres se manifestent par des nausées, des douleurs abdominales, des diarrhées, de la malnutrition, de l'anémie (diminution de l'absorption des lipides, mauvaise utilisation des protéines et carence en vitamine A) et de rares signes pulmonaires et cas d'occlusion intestinale ou biliaire[15,17,25,26,43,48]. Quelques rares études ont mis en évidence un risque accru de faible poids de naissance et de retard de croissance intra-utérine chez les nouveau-nés de femmes infestées par *Ascaris lumbricoides* et présentant une déficience nutritionnelle en zone endémique[49,50] et de rares cas d'avortements spontanés[51,52].

On rapporte une possible transmission verticale mère-enfant pour *Necator americanus* et pour *Ascaris lumbricoides*, mais les données à ce sujet sont très limitées[43]. Quelques références isolées avancent un passage possible d'ankylostomes dans le lait maternel[53,54] et une transmission néonatale d'*Ascaris lumbricoides*[17,55]. Aucun autre cas n'a été retrouvé dans la littérature médicale pour ces trois nématodoses.

Traitements recommandés pendant la grossesse et l'allaitement

Les bienfaits potentiels du traitement des géohelminthiases chez les femmes enceintes sont une diminution de l'anémie maternelle, une amélioration du poids de naissance de l'enfant et, potentiellement, de sa survie[6].

Les données sur l'innocuité des anthelminthiques en début de grossesse sont encore limitées. Ainsi, si l'état de la patiente le permet et à moins d'une infestation importante, il est préférable d'attendre le deuxième trimestre pour commencer le traitement chez une patiente parasitée par l'un de ces trois helminthes. Dans certains cas, le traitement peut être reporté après la grossesse[17,56]. Compte tenu du risque accru d'anémie, certains auteurs recommandent d'entreprendre le traitement dès le deuxième trimestre dans les pays endémiques[6,10,57]. Dans tous les cas, il est important d'assurer un suivi du risque d'anémie ferriprive chez les patientes atteintes (voir le chapitre 24 « Anémie »).

Compte tenu de la faible absorption des anthelminthiques utilisés pour traiter ces trois géohelminthiases, l'allaitement peut être poursuivi en cas de traitement (voir tableaux I et III).

Le tableau I présente les principaux agents anthelminthiques recommandés pour le traitement de l'ascaridiase, de l'ankylostomiase et de la trichurose pendant la grossesse et l'allaitement. Les données sur l'innocuité des médicaments

anthelminthiques durant la grossesse et l'allaitement sont présentées, respectivement, dans les tableaux II et III.

Mesures non pharmacologiques et mesures préventives

Les œufs doivent passer par une phase de développement dans le sol avant de devenir infectieux ou de libérer des larves infectantes. Ces géohelminthiases ne se transmettent donc pas de personne à personne[43,45]. Ainsi, aucun traitement prophylactique spécifique n'est nécessaire pour les « cas contact ».

Les téniases à *Diphyllobothrium latum*, *Taenia saginata*, *Taenia solium* et *Hymenolepis nana*

Généralités

Définition et étiologie

Les **téniases** sont des helminthiases causées par des vers plats segmentés de la classe des cestodes (*tapeworm*). Les parasitoses à *Diphyllobothrium latum* (bothriocéphale), à *Taenia saginata* (ténia du bœuf ou ver solitaire) et à *Taenia solium* (ténia du porc) se transmettent respectivement par l'ingestion de poissons d'eau douce insuffisamment cuits et de viande de bœuf ou de porc crue ou mal cuite[4,30,43]. Contrairement à la plupart des cestodes et à ces deux grands vers, *Hymenolepis nana* (ténia nain) est un très petit cestode qui se transmet selon trois modes (auto-infestation, insectes parasités et voie fécale-orale)[1,30].

La cysticercose, c'est-à-dire l'invasion et la diffusion généralisées de larves de *Taenia solium*, n'est pas abordée dans ce chapitre.

Épidémiologie

L'infestation à *Diphyllobothrium latum*, ou bothriocéphalose, s'observe à l'occasion, surtout dans les régions plus nordiques du Québec. La consommation de poissons d'eau douce crus augmente les risques de bothriocéphalose[1,3]. Les téniases du bœuf et du porc s'observent aujourd'hui rarement en Amérique du Nord[4,44]. L'infestation à *Hymenolepis nana* est la cestodose humaine la plus courante au niveau mondial[1], mais elle s'observe rarement au Québec[44].

Effets de la grossesse sur la pathologie de la mère

La grossesse n'a pas d'effet connu sur les téniases.

Effets de la pathologie sur la grossesse

À l'exception des cas de cysticercose, qui dépassent le cadre de ce chapitre, les publications sur les cas de téniases chez les femmes enceintes sont quasi

inexistantes. Comme dans la population générale, elles n'entraînent habituellement que des symptômes légers et les complications sont très rares. La symptomatologie clinique est le plus souvent absente et la personne infestée ne connaît habituellement son état que lorsqu'elle constate la présence de petits segments de vers dans ses selles. Les téniases peuvent parfois se manifester par des nausées, de la fatigue, une perte d'appétit, des diarrhées et des douleurs abdominales[1,3,43]. On peut voir apparaître, dans quelques cas, une anémie mégaloblastique macrocytaire, c'est-à-dire une anémie « de compétition » due à la consommation de vitamine B_{12} par le parasite. Ces parasitoses peuvent également provoquer une certaine anxiété chez les patientes enceintes infestées.

Traitements recommandés pendant la grossesse et l'allaitement

Il est important de rassurer la patiente enceinte infestée par ces parasites intestinaux. Dans la plupart des cas (sauf pour les cas de cysticercose), le traitement pharmacologique n'est pas urgent. En raison du peu d'informations disponibles sur l'innocuité des médicaments indiqués pour le traitement de ces parasites, notamment en début de grossesse, il est préférable d'attendre le deuxième trimestre pour commencer le traitement. Il peut également être instauré après la grossesse, selon l'acceptation de l'infestation ou des symptômes par la patiente[41]. On doit également s'assurer que la patiente enceinte reçoit des suppléments d'acide folique et de vitamine B_{12} si nécessaire, car l'absorption de ces vitamines diminue chez 1 à 2 % des patients infestés (voir le chapitre 24 « Anémie » en cas d'anémie mégaloblastique)[1].

Le tableau I présente les principaux agents anthelminthiques recommandés pour le traitement des téniases pendant la grossesse et l'allaitement. Les données sur l'innocuité de ces médicaments durant la grossesse et l'allaitement sont présentées, respectivement, dans les tableaux II et III.

MESURES NON PHARMACOLOGIQUES ET MESURES PRÉVENTIVES

À l'exception d'*Hymenolepis nana*, les téniases ne se transmettent pas directement d'une personne à l'autre. Les œufs éliminés par les personnes infestées ne sont infectieux que pour le bétail ou le poisson. Aucune prophylaxie n'est donc nécessaire en cas de contact avec une personne infestée. L'hygiène des mains est une mesure essentielle pour éviter la transmission de personne à personne (fécal-oral) d'*Hymenolepis nana.*

Traitement pharmacologique des helminthiases intestinales les plus courantes durant la grossesse et l'allaitement

Au Canada, le pamoate de pyrantel est le seul anthelminthique en vente libre. Le mébendazole et le praziquantel requièrent une ordonnance médicale. D'autres

anthelminthiques parfois recommandés par les lignes directrices internationales, comme celles de l'OMS, ne sont pas ou plus commercialisés au Canada et ne figurent donc pas parmi les options recommandées dans le tableau I. Certains de ces médicaments peuvent être obtenus par l'intermédiaire du Programme d'accès spécial de Santé Canada. C'est notamment le cas de l'albendazole, dont les données d'innocuité sont détaillées dans les tableaux II et III. Les médicaments non accessibles par l'intermédiaire de ce programme, comme le niclosamide, le flubendazole et le pamoate de pyrvinium, ne sont pas présentés dans les tableaux II et III. Ils n'en demeurent pas moins des options de traitement qui peuvent être considérées pour soigner certaines helminthiases, selon leur accessibilité et le contexte clinique. Le lecteur est donc invité à consulter les références spécialisées sur ce sujet.

Tableau I
Traitement des helminthiases intestinales les plus courantes durant la grossesse et l'allaitement

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie[1]	Suivi et commentaires
Traitement de l'entérobiase			
Première intention	**Mébendazole**	• 100 mg par voie orale pour 1 dose.	Traiter uniquement si la patiente est symptomatique et si le diagnostic est confirmé. Si l'état de la patiente la permet, commencer le traitement après le premier trimestre. Dans certains cas, le traitement peut attendre après la grossesse. Réévaluer la nécessité d'une seconde dose après 2 semaines. En cas d'irritation locale, un traitement adjuvant à base d'un corticostéroïde topique peut être utilisé (par ex., onguent d'acétate d'hydrocortisone 0,5 % en application péri-anale au besoin). L'allaitement peut être poursuivi pendant le traitement.
	Pamoate de pyrantel	• 11 mg de base/kg par voie orale pour 1 dose (maximum 1 000 mg par dose).	
Traitement de l'ascaridiase			
Première intention	**Pamoate de pyrantel**	• 11 mg de base/kg par voie orale pour 1 dose (maximum 1 000 mg par dose).	Si l'état de la patiente le permet, commencer le traitement après le premier trimestre. Dans certains cas, le traitement peut être reporté après la grossesse.
Autre option de traitement	**Mébendazole**	• 100 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 3 jours.	Réévaluer la nécessité d'un second traitement de pamoate de pyrantel après 2 semaines. Surveiller le risque d'anémie ferriprive (voir le chapitre 24 « Anémie »). L'allaitement peut être poursuivi pendant le traitement.

Traitement de l'ankylostomiase (*Ancylostoma duodenale *et* Necator americanus*)			
Première intention	**MÉBENDAZOLE**	• 100 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 3 jours. • 500 mg par voie orale 1 fois par jour pour 1 dose.	Si l'état de la patiente le permet, commencer le traitement après le premier trimestre. Compte tenu du risque d'anémie, le traitement est généralement entrepris dès confirmation du diagnostic et dès le début de deuxième trimestre. Réévaluer la nécessité d'un second traitement après 3 semaines. Surveiller le risque d'anémie ferriprive (voir le chapitre 24 « Anémie »). L'allaitement peut être poursuivi pendant le traitement.
	PAMOATE DE PYRANTEL	• 11 mg de base/kg (maximum 1 000 mg) par voie orale 1 fois par jour pendant 3 jours.	
Traitement de la trichurose			
Première intention	**MÉBENDAZOLE**	• 100 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 3 jours. • 500 mg par voie orale 1 fois par jour pour 1 dose.	Traitement généralement non urgent. Si l'état de la patiente le permet, reporter le traitement après la grossesse. Si nécessaire, commencer le traitement après le premier trimestre de la grossesse. Réévaluer la nécessité d'un second traitement après 3 semaines. Surveiller le risque d'anémie ferriprive (voir le chapitre 24 « Anémie »). Le pamoate de pyrantel n'est pas efficace. L'allaitement peut être poursuivi pendant le traitement.
Traitement des téniases intestinales (*Diphyllobothrium latum, Taenia saginata, Taenia solium *et* Hymenolepis nana*)			
Première intention	**PRAZIQUANTEL**	• *Diphyllobothrium latum, Taenia saginata* et *Taenia solium**: - 5 à 10 mg/kg par voie orale pour 1 dose. • *Hymenolepis nana* : - 25 mg/kg par voie orale pour 1 dose. * (formes adultes et non larvaires)	Traitement généralement non urgent. Commencer le traitement après le premier trimestre de la grossesse. Il peut également être reporté après la grossesse, selon l'acceptation de l'infestation et des symptômes par la patiente. Le déficit en vitamine B_{12} doit être recherché et supplémenté si nécessaire (voir le chapitre 24 « Anémie »). L'allaitement peut être poursuivi pendant le traitement.

Tableau II
Données sur l'innocuité des médicaments anthelminthiques durant la grossesse

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Benzimidazolés		
• Les benzimidazolés empêchent la formation des microtubules et l'absorption du glucose par le parasite. • Il existe une crainte théorique pour l'ensemble des benzimidazolés en raison d'effets tératogènes observés chez l'animal. Ces effets n'ont cependant pas été confirmés par les études menées chez la femme enceinte jusqu'à présent. • Ces agents sont à éviter pendant le premier trimestre de la grossesse. Les patientes exposées peuvent cependant être rassurées et ne requièrent pas de suivi particulier. • Certains auteurs recommandent d'éviter les benzimidazolés pendant la grossesse. D'autres préconisent l'utilisation du mébendazole ou de l'albendazole après le premier trimestre de la grossesse[6].		
Albendazole (disponible par l'intermédiaire du Programme d'accès spécial de Santé Canada)	• Très faible biodisponibilité orale (inférieure à 5 % chez le sujet à jeun ; absorption augmentée par un repas gras)[58,59]. • Biodisponibilité cutanée non évaluée mais sans doute minime. • Données animales : - Effets tératogènes observés chez le rat et le lapin (malformations squelettiques et craniofaciales) à des doses équivalentes aux doses thérapeutiques humaines. Non tératogène chez la souris[58]. • Données en grossesse : - Aucun indice de tératogénicité au premier trimestre malgré des données limitées : ' 1 rapport décrivant 49 cas d'exposition à une forte dose d'albendazole (plus de 54 g sur plusieurs semaines) au premier trimestre : 20 pertes au suivi, aucune malformation majeure rapportée parmi les issues connues et 2 décès néonatals non attribuables à la prise du médicament d'après les auteurs[60]. ' 1 rapport prospectif de petite taille (uniquement disponible sous forme de résumé) portant sur 12 femmes traitées au premier trimestre de la grossesse : 1 anomalie chromosomique rapportée[61]. - 1 étude portant sur 61 femmes enceintes atteintes d'helminthiases et visant à définir l'impact d'une dose de 400 mg d'albendazole sur le contrôle de l'anémie au deuxième trimestre : 1 malformation majeure (doigt surnuméraire), 4 AS ou pertes fœtales dans le groupe traité ; ces issues de grossesse sont comparables à celles du groupe contrôle[25].	L'albendazole devrait être évité durant le premier trimestre de la grossesse compte tenu des effets tératogènes observés chez 2 espèces animales et des données d'innocuité limitées en grossesse. Néanmoins, le recul d'utilisation de la dose prophylactique après le premier trimestre est sans doute très important, puisque, depuis 2002, l'OMS recommande son utilisation chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes au deuxième ou troisième trimestre de grossesse qui vivent dans les zones endémiques[6-10]. L'application topique d'albendazole pour le traitement de la *larva migrans* cutanée pose probablement peu de risques pour la femme enceinte et son fœtus.

ALBENDAZOLE (disponible par l'intermédiaire du Programme d'accès spécial de Santé Canada) (suite)	• 1 essai randomisé contrôlé récent portant sur 1 254 patientes traitées avec l'albendazole aux deuxième ou troisième trimestres : pas d'augmentation du risque de malformation majeure par rapport au groupe de comparaison. Cette étude suggère un bénéfice du traitement pour l'anémie maternelle, mais uniquement chez les patientes atteintes d'une ankylostomiase à charge parasitaire modérée à lourde. Aucun bénéfice n'a été démontré pour l'âge gestationnel ou le poids à la naissance[62-67]. • 1 essai randomisé contrôlé portant sur 393 femmes traitées avec l'albendazole (+/- ivermectine) au deuxième trimestre : pas d'augmentation du risque de malformation majeure par rapport au groupe de comparaison[68]. • 50 cas d'exposition accidentelle à l'albendazole et à l'ivermectine pendant la grossesse (trimestre non spécifié) : pas d'indice de tératogénicité (1 cas de surdité et 2 AS)[69].	
MÉBENDAZOLE	• Très faible absorption intestinale (2 à 10 %) ; essentiellement excrété sous forme inchangée dans les selles[59,70]. • Études animales : - Effets tératogènes après l'administration orale de doses comparables ou supérieures à celles utilisées chez l'humain dans les études réalisées chez le rat et la souris (hydrocéphalie, malformation du tube neural et malformations des membres). Ces effets n'ont pas été mis en évidence chez d'autres espèces animales[58,71,72]. • Données en grossesse : - La principale étude sur l'innocuité du mébendazole en grossesse est une étude de cohortes rétrospective menée par l'OMS en 1999 auprès de 5 275 femmes enceintes traitées avec le mébendazole pour une ankylostomiase, dont 407 au premier trimestre. Elle ne montre pas d'augmentation significative du taux de malformations majeures dans le groupe traité par rapport au groupe témoin. Par ailleurs, le taux de mortalité périnatale et le nombre de bébés de faible poids étaient moins élevés dans le groupe traité que dans le groupe témoin, possiblement en raison de l'éradication de l'agent infectieux et, par conséquent, du meilleur état nutritionnel des mères[24].	Compte tenu des effets tératogènes observés chez 2 espèces animales, la plupart des experts recommandent d'attendre la fin du premier trimestre pour traiter une femme enceinte avec le mébendazole. Les données pharmacocinétiques suggèrent néanmoins une très faible exposition embryonnaire ou fœtale, et sa bonne tolérance et ses données d'innocuité en grossesse sont rassurantes pour une femme exposée avant de se savoir enceinte ou qui doit être traitée au premier trimestre (en fonction de la parasitose à traiter, de la sévérité des symptômes et de leur acceptation par la patiente). Le recul clinique aux deuxième et troisième trimestres est sans doute important, puisqu'il s'agit d'un des anthelminthiques les plus utilisés dans la stratégie mondiale de lutte contre les géohelminthiases. L'OMS inclut les femmes enceintes au deuxième ou troisième trimestre de grossesse dans son protocole de chimioprophylaxie[6-10]. Le mébendazole est le benzimidazolé dont l'innocuité pendant la grossesse est la mieux documentée.

Mébendazole (suite)	• Les autres données sont issues d'études de cohortes prospectives comparatives, de séries de cas et des données du fabricant, et portent sur environ 1 500 femmes traitées avec le mébendazole pendant la grossesse, dont près de 200 au premier trimestre. Elles ne suggèrent pas d'augmentation du risque de malformation majeure[23,48,73-75]. • 1 étude cas-témoins ne signale pas de lien entre la prise de mébendazole durant la grossesse et la survenue de malformations congénitales[76].	
Dérivé de la tétrahydropyrimidine		
Pamoate de pyrantel	• Bloqueur neuromusculaire dépolarisant par libération d'acétylcholine et blocage de la cholinestérase du parasite. • Très faible absorption intestinale, la majeure partie étant excrétée dans les selles (50 % sous forme inchangée)[77,78]. • Études animales : - Aucun effet tératogène observé chez 4 espèces animales (rat, lapin, chien, cheval) à des doses égales ou supérieures à celles utilisées chez l'humain[58,71]. • Données en grossesse : - 1 étude sur l'efficacité et la tolérance au pamoate de pyrantel menée chez 32 femmes enceintes atteintes de nématodoses intestinales et traitées entre la 14e et la 32e semaine de grossesse : les auteurs rapportent une efficacité supérieure à 96 % et une très bonne tolérance au médicament, mais les issues de grossesse ne sont pas précisées[79].	Compte tenu du manque de données sur l'innocuité du pamoate de pyrandel, il est préférable d'éviter son utilisation au premier trimestre. Cette recommandation peut être adaptée en fonction de l'helminthiase à traiter, de la sévérité des symptômes et de leur acceptation par la patiente. Les données pharmacocinétiques, les données de tératogénicité chez l'animal et la bonne tolérance au médicament sont rassurantes en cas d'exposition accidentelle ou lorsqu'un traitement est nécessaire en début de grossesse. Certains auteurs considèrent le pamoate de pyrantel comme un agent de première intention au premier trimestre et après[14,37,79]. À l'inverse, d'autres auteurs recommandent de privilégier des options de traitement pour lesquelles il existe davantage de données d'innocuité, notamment lors du premier trimestre, comme le mébendazole[80]. L'OMS recommande son utilisation après le premier trimestre de la grossesse pour la prévention ou le traitement des nématodoses[6].
Autre anthelminthique		
Praziquantel	• Agit par blocage de l'homéostasie calcique du parasite ; spectre d'action : trématodes et cestodes (dont les schistosomes et les ténias). Aucun effet sur les nématodes (dont les filaires). • Absorption orale supérieure à 80 %[81]. • Études animales : - Aucun effet tératogène observé chez 4 espèces animales (rat, souris, lapin, cheval) à des doses pouvant aller jusqu'à 40 fois la dose thérapeutique humaine[58,71]. • Données en grossesse : - 1 rapport de cas portant sur une femme traitée pour une neurocysticercose entre la 8e et la 11e semaine de grossesse : enfant né sans malformation[58].	Compte tenu du manque de données sur l'innocuité du praziquantel, il est préférable d'éviter son utilisation au premier trimestre. Cet agent est cependant considéré par l'OMS comme compatible avec la grossesse quel que soit le trimestre d'utilisation[8]. L'OMS inclut en effet l'ensemble des femmes enceintes dans son protocole de chimioprévention à large échelle de la schistosomiase en zones endémiques[6,8,9,16,85].

PRAZIQUANTEL (suite)	- 88 cas d'exposition accidentelle, dont 37 au premier trimestre, dans une étude rétrospective issue d'un programme de prévention contre la schistosomiase au Soudan : pas d'augmentation du risque de malformation majeure[82]. - 1 petite étude prospective du même auteur portant sur 25 femmes traitées avec 1 dose unique de 40 mg/kg de praziquantel (6 au premier trimestre, 18 au deuxième trimestre et 7 au troisième trimestre) : 1 cas d'AS, aucun cas de malformation majeure[83]. - 1 série prospective portant sur 4 cas d'exposition au premier trimestre : enfants nés en santé[80]. - 1 essai randomisé contrôlé publié en 2010 et portant sur 1 254 femmes enceintes exposées au praziquantel au deuxième ou troisième trimestre : pas d'augmentation du risque de malformation majeure. Les résultats ne sont pas statistiquement significatifs pour la réduction de l'anémie maternelle, du poids à la naissance ou de la mortalité périnatale[62]. - 5 études issues de cette même cohorte se sont intéressées à l'impact du traitement anthelminthique (albendazole et/ou praziquantel au deuxième ou troisième trimestre) sur la réponse immunitaire des enfants exposés *in utero* : les 2 premières études suggèrent un lien entre une exposition au traitement anthelminthique *in utero* et une augmentation du risque d'eczéma infantile (significatif avec l'albendazole mais pas avec le praziquantel)[63,65]. 2 autres études ne montrent pas d'impact sur la réponse immunitaire au programme vaccinal des enfants en début de vie ni sur l'incidence des maladies infectieuses chez les enfants exposés[66,67]. 1 étude issue de la même cohorte de patientes et portant sur 388 femmes enceintes au deuxième ou troisième trimestre ne montre aucun effet sur la réponse immunitaire des enfants exposés *in utero* et évalués à la naissance et à 1 an[84].	

AS : avortement spontané

Tableau III
Innocuité des médicaments anthelminthiques durant l'allaitement

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Benzimidazolés		
ALBENDAZOLE	• Données pharmacocinétiques[58,59] : - PM : 265 daltons ; - LPP : 70 % ; - Absorption orale chez l'adulte : inférieure à 5 % ; - T½ : 8 heures ; - T_{max} chez l'adulte : 2 heures. • Passage dans le lait estimé à moins de 1 % de la dose pédiatrique (n=33, entre 2 semaines et 6 mois en post-partum avec une dose unique de 400 mg). Les enfants étaient allaités dans cette étude[59]. • Aucun effet indésirable mentionné chez 2 enfants allaités exclusivement de mères traitées avec une dose de 400 mg entre 1 et 6 mois en post-partum[59]. • Aucun effet indésirable rapporté à ce jour chez les nourrissons allaités.	Considéré comme compatible avec l'allaitement. Son absorption orale très limitée rend peu probable la survenue d'effets indésirables chez les nourrissons. L'albendazole est l'un des anthelminthiques les plus utilisés pour lutter contre les géohelminthiases dans les zones endémiques. La dose annuelle prophylactique est considérée comme compatible avec l'allaitement par l'OMS[6,8]. Recul d'utilisation sans doute important.
MÉBENDAZOLE	• Données pharmacocinétiques[59] : - PM : 295 daltons ; - Très faible absorption orale, de l'ordre de 2 à 10 % ; - LPP : forte ; - T½ : 2,8 à 9 heures ; - T_{max} : 0,5 à 7 heures. • Passage dans le lait estimé à 6,3 % de la dose pédiatrique (n=1, 100 mg en dose unique ; période du post-partum non précisée). Indétectable dans le lait moins de 13 heures après la prise[59]. • Passage dans le lait indétectable chez une mère (n=1, 100 mg 2 fois par jour pendant 3 jours post-partum)[59]. • Aucun effet indésirable sur l'allaitement rapporté dans une étude menée auprès de 4 femmes traitées pour différentes nématodoses à partir du premier jour du post-partum pour une durée de 3 jours[59]. • 1 observation clinique isolée fait état d'une diminution de la production de lait après 2 jours de traitement pour une ascaridiase à la 13e semaine du post-partum[59]. • Indication en pédiatrie à partir de 2 ans.	Considéré comme compatible avec l'allaitement. En raison de ses propriétés pharmacocinétiques, il est peu probable que l'exposition au mébendazole par le lait maternel comporte un risque pour l'enfant allaité. Le mébendazole est l'un des anthelminthiques les plus utilisés à l'échelle mondiale. L'OMS le considère comme un agent de première intention dans sa stratégie de prévention contre les géohelminthiases et recommande son utilisation chez les femmes qui allaitent, quelle que soit la période du post-partum[6,8].

Dérivé de la tétrahydropyrimidine		
PAMOATE DE PYRANTEL	• Données pharmacocinétiques[59] : - PM : 206 daltons ; - Absorption orale inférieure à 50 % ; - T_{max} : moins de 3 heures (concentration plasmatique au pic très faible, de l'ordre de 0,05-0,13 µg/mL). • Aucune donnée disponible sur son utilisation pendant l'allaitement. • Indication en pédiatrie à partir de 1 an. • Aucun effet indésirable rapporté au cours de l'allaitement.	Considéré comme compatible avec l'allaitement. Les propriétés pharmacocinétiques laissent présager une très faible exposition pour le nourrisson. L'OMS inclut l'ensemble des femmes allaitantes, quel que soit l'âge du nourrisson, dans son protocole de chimioprévention contre les géohelminthiases avec le pamoate de pyrantel[6]. Recul d'utilisation sans doute important.
Autre anthelminthique		
PRAZIQUANTEL	• Données pharmacocinétiques[59] : - PM : 312 daltons ; - Absorption orale : 80 % ; - T½ : 0,8 à 3 heures ; - T_{max} : 1 à 3 heures. • Passage dans le lait estimé à moins de 1,4 % de la dose pédiatrique (n=10 ; dose maternelle = 50 µg/kg en dose unique ou 20 µg/kg pour 3 doses)[59].	Considéré comme compatible avec l'allaitement, car il est peu probable que la quantité sécrétée dans le lait, notamment après une dose unique, entraîne des effets indésirables chez l'enfant allaité. L'OMS favorise son utilisation chez l'ensemble des femmes allaitantes pour la prévention de la schistosomiase dans les zones endémiques[6,8,9,16,85].

PM : poids moléculaire ; LPP : liaison aux protéines plasmatiques ; T½ : temps de demi-vie chez l'adulte ; T_{max} : délai entre la prise du médicament et l'atteinte de la concentration plasmatique maximale

Références

1. « Infectious Diseases ». In : Porter SR, Kaplan JL, eds. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 2010-2011*.
www.merckmanuals.com/professional/infectious_diseases.html [consulté le 5 janvier 2012]
2. Kappagoda S, Singh U, Blackburn BG. « Antiparasitic therapy ». *Mayo Clin Proc* 2011 ; 86 : 561-83.
3. « Diseases due to helminths ». In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. New York : Churchill Livingston ; 2010 : 3573-623.
4. Centers for Disease Control and Prevention. *Parasites*.
www.cdc.gov/parasites/ [consulté le 17 août 2012]
5. Organisation mondiale de la Santé. *Centre des médias*.
www.who.int/mediacentre/factsheets/fr/index.html [consulté le 10 janvier 2012]
6. Organisation Mondiale de la Santé. *Chimioprévention des helminthiases chez l'homme. Utilisation coordonnée des médicaments anthelminthiques pour les interventions de lutte : Manuel à l'intention des professionnels de la santé et des administrateurs de programmes*. 2008.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789242547108_fre.pdf [consulté le 10 janvier 2012]
7. Organisation mondiale de la Santé. Division of Control of Tropical Disease. *Report of the WHO informal consultation on hookworm infection and anaemia in girls and women*. Geneva, 5-7 décembre 1994.
http://whqlibdoc.who.int/hq/1996/WHO_CTD_SIP_96.1.pdf [consulté le 10 janvier 2012]
8. Organisation mondiale de la Santé. *Report of the WHO Informal Consultation on the use of praziquantel during pregnancy/lactation and albendazole/mebendazole in children under 24 months*. Geneva, 8-9 avril 2002.
www.who.int/wormcontrol/documents/en/pvc_20024full.pdf [consulté le 10 janvier 2012]
9. Allen HE, Crompton DW, de Silva N, LoVerde PT, Olds GR. « New policies for using anthelminthics in high risk groups ». *Trends Parasitol* 2002 ; 18 : 381-2.

10. Savioli L, Crompton DW, Neira M. « Use of anthelminthic drugs during pregnancy ». *Am J Obstet Gynecol* 2003 ; 188 : 5-6.

11. Organisation mondiale de la Santé. *Agir pour réduire l'impact mondial des maladies tropicales négligées. Premier rapport de l'OMS sur les maladies tropicales négligées* (résumé), 2010. www.who.int/neglected_diseases/2010report/NTD_2010_Summary_Fr.pdf [consulté le 10 janvier 2012]

12. Comité consultatif québécois sur la santé des voyageurs. *Guide d'intervention Santé-Voyage. Situation épidémiologique et recommandations 2010*. Institut national de santé publique. Gouvernement du Québec ; 2010. www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1083_GuideSanteVoyage2010.pdf [consulté le 15 juillet 2012]

13. Centers for Disease Control and Prevention. *Travelers' Health. Destinations.* wwwnc.cdc.gov/travel/destinations/list.htm [consulté le 10 janvier 2012]

14. Bundy DA, Chan MS, Savioli L. « Hookworm infection in pregnancy ». *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995 ; 89 : 521-2.

15. Haider BA, Humayun Q, Bhutta ZA. « Effect of administration of antihelminthics for soil transmitted helminths during pregnancy ». *Cochrane Database Syst Rev* 2009 : CD005547.

16. Friedman JF, Mital P, Kanzaria HK, Olds GR, Kurtis JD. « Schistosomiasis and pregnancy ». *Trends Parasitol* 2007 ; 23 : 159-64.

17. Stray-Pedersen B. « Parasitic Infection ». In : Cohen WR, Cherry SH, Merkatz IR, eds. *Cherry and Merkatz's Complication of Pregnancy*. 5th ed. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins ; 2000 : 693-703.

18. Gyorkos TW, Gilbert NL, Larocque R, Casapia M. « Trichuris and hookworm infections associated with anaemia during pregnancy ». *Trop Med Int Health* 2011 ; 16 : 531-7.

19. Friedman JF, Kanzaria HK, McGarvey ST. « Human schistosomiasis and anemia: the relationship and potential mechanisms ». *Trends Parasitol* 2005 ; 21 : 386-92.

20. Brooker S, Hotez PJ, Bundy DA. « Hookworm-related anaemia among pregnant women: a systematic review ». *PLoS Negl Trop Dis* 2008 ; 2 : e291.

21. Atukorala TM, de Silva LD, Dechering WH, Dassenaeike TS, Perera RS. « Evaluation of effectiveness of iron-folate supplementation and anthelminthic therapy against anemia in pregnancy--a study in the plantation sector of Sri Lanka ». *Am J Clin Nutr* 1994 ; 60 : 286-92.

22. Christian P, Khatry SK, West KPJ. « Antenatal anthelminthic treatment, birthweight, and infant survival in rural Nepal ». *Lancet* 2004 ; 364 : 981-3.

23. Larocque R, Casapia M, Gotuzzo E, et al. « A double-blind randomized controlled trial of antenatal mebendazole to reduce low birthweight in a hookworm-endemic area of Peru ». *Trop Med Int Health* 2006 ; 11 : 1485-95.

24. de Silva NR, Sirisena JL, Gunasekera DP, Ismail MM, de Silva HJ. « Effect of mebendazole therapy during pregnancy on birth outcome ». *Lancet* 1999 ; 353 : 1145-9.

25. Torlesse H, Hodges M. « Albendazole therapy and reduced decline in haemoglobin concentration during pregnancy (Sierra Leone) ». *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001 ; 95 : 195-201.

26. Torlesse H, Hodges M. « Anthelminthic treatment and haemoglobin concentrations during pregnancy ». *Lancet* 2000 ; 356 : 1083.

27. Cook GC. « Enterobius vermicularis infection ». *Gut* 1994 ; 35 : 1159-62.

28. Centers for Disease Control and Prevention. Division of Parasitic Diseases (DPDx). *Laboratory Identification of Parasites of Public Health Concern.* www.dpd.cdc.gov/dpdx/ [consulté le 4 janvier 2012]

29. Kucik CJ, Martin GL, Sortor BV. « Common Intestinal Parasites ». *Am Fam Physician* 2004 ; 69 : 1161-8.

30. Organisation mondiale de la Santé. *Fiches modèles OMS d'information à l'usage des prescripteurs : médicaments utilisés en parasitologie - Deuxième édition, 1997.* http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jh2923f/3.2.html [consulté le 4 janvier 2012]

31. St Georgiev V. « Chemotherapy of enterobiasis (oxyuriasis) ». *Expert Opin Pharmacother* 2001 ; 2 : 267-75.

32. Martin B, Nguyen B. « Les helminthiases intestinales et les anthelminthiques chez la femme enceinte ou qui allaite ». *Québec Pharmacie* 2002 ; 49 : 8-11.

33. Carruthers-Czyzewski P. « Pinworms ». In : Repchinsky CA, ed. *Patient Self-Care: Helping your patients make therapeutic choices.* Ottawa : Canadian Pharmacist Association ; 2010 : 341-4.

34. Ng YW, Ng SB, Low JJ. « Enterobius vermicularis infestation of the endometrium - a cause of menstrual irregularity and review of literature ». *Ann Acad Med Singapore* 2011 ; 40 : 514-2.

35. Smolyakov R, Talalay B, Yanai-Inbar I, Pak I, Alkan M. « Enterobius vermicularis infection of female genital tract: a report of three cases and review of literature ». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003 ; 107 : 220-2.

36. Young C, Tataryn I, Kowalewska-Grochowska KT, Balachandra B. « Enterobius vermicularis infection of the fallopian tube in an infertile female ». *Pathol Res Pract* 2010 ; 206 : 405-7.

37. Hamblin J, Connor PD. « Pinworms in pregnancy ». *J Am Board Fam Pract* 1995 ; 8 : 321-4.

38. D'Alauro F, Lee RV, Pao-In K, Khairallah M. « Intestinal parasites and pregnancy ». *Obstet Gynecol* 1985 ; 66 : 639-43.

39. Brabin L, Brabin BJ. « Parasitic infections in women and their consequences ». *Adv Parasitol* 1992 ; 31 : 1-81.

40. Cook GC. « Use of antiprotozoan and anthelmintic drugs during pregnancy: side-effects and contra-indications ». *J Infect* 1992 ; 25 : 1-9.

41. Ellis CJ. « Antiparasitic agents in pregnancy ». *Clin Obstet Gynaecol* 1986 ; 13 : 269-75.

42. Leach FN. « Management of threadworm infestation during pregnancy ». *Arch Dis Child* 1990 ; 65 : 399-400.

43. Agence de la santé publique du Canada. *Fiches signalétiques d'agents pathogènes et appréciation du risque.* www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/index-fra.php [consulté le 3 janvier 2012]

44. Institut national de santé publique du Québec. *Rapport d'activités 2010-2011 du Laboratoire de santé publique du Québec.* www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1382_RappAct2010-2011LSPQ.pdf [consulté le 10 janvier 2012]

45. Centers for Disease Control and Prevention. *Traveler's Health. Yellow Book.* wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/ [consulté le 4 février 2012]

46. Smith JL, Brooker S. « Impact of hookworm infection and deworming on anaemia in non-pregnant populations: a systematic review ». *Trop Med Int Health* 2010 ; 15 : 776-95.

47. Bundy DA, Cooper ES. « Trichuris and trichuriasis in humans ». *Adv Parasitol* 1989 ; 28 : 107-73.

48. Christian P, Shahid F, Rizvi A, Klemm RD, Bhutta ZA. « Treatment response to standard of care for severe anemia in pregnant women and effect of multivitamins and enhanced anthelminthics ». *Am J Clin Nutr* 2009 ; 89 : 853-61.

49. Villar J, Klebanoff M, Kestler E. « The effect on fetal growth of protozoan and helminthic infection during pregnancy ». *Obstet Gynecol* 1989 ; 74 : 915-20.

50. Rodríguez-García R, Rodríguez-Guzmán LM, Sánchez-Maldonado MI, Gómez-Delgado A, Rivera-Cedillo R. « Prevalence and risk factors associated with intestinal parasitoses in pregnant women and their relation to the infant's birth weight ». *Ginecol Obstet Mex* 2002 ; 70 : 338-43.

51. Shah OJ, Robanni I, Khan F, Zargar SA, Javid G. « Management of biliary ascariasis in pregnancy ». *World J Surg* 2005 ; 29 : 1294-8.

52. Deveci S, Tanyuksel M, Deveci G, Araz E. « Spontaneous missed abortion caused by Ascaris lumbricoides ». *Cent Eur J Public Health* 2001 ; 9 : 188-9.

53. Nwosu AB. « Human neonatal infections with hookworms in an endemic area of Southern Nigeria. A possible transmammary route ». *Trop Geogr Med* 1981 ; 33 : 105-11.

54. Setasuban P, Punsri W, Meunnoo C. « Transmammary transmission of Necator americanus larva in the human host ». *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1980 ; 11 : 535-8.

55. Da Costa-Macedo LM, Rey L. « Ascaris lumbricoides in neonate: evidence of congenital transmission of intestinal nematodes ». *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1990 ; 32 : 351-4.

56. Haddock DW. « Treatment of parasitic infestations and exotic disease in pregnancy ». *Clin Exp Obstet Gynecol* 1986 ; 13 : 168-72.

57. Cowden J, Hotez P. « Mebendazole and albendazole treatment of geohelminth infections in children and pregnant women ». *Pediatr Infect Dis J* 2000 ; 19 : 659-60.

58. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk.* 9th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2011.

59. Hale TW. *Medications and Mothers' Milk.* 14th ed. Amarillo : Hale Publishing ; 2010.

60. Bradley M, Horton J. « Assessing the risk of benzimidazole therapy during pregnancy ». *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001 ; 95 : 72-3.

61. Choi JS, Han JY, Ahn HK, et al. « Fetal outcome after exposure to antihelminthics albendazole and flubendazole during early pregnancy (résumé) ». *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2005 ; 73 : 349.

62. Ndibazza J, Muhangi L, Akishule D, et al. « Effects of deworming during pregnancy on maternal and perinatal outcomes in Entebbe, Uganda: a randomized controlled trial ». *Clin Infect Dis* 2010 ; 50 : 531-40.

63. Elliott AM, Kizza M, Quigley MA, et al. « The impact of helminths on the response to immunization and on the incidence of infection and disease in childhood in Uganda: design of a randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial trial of deworming interventions delivered in pregnancy and early childhood ». *Clin Trials* 2007 ; 4 : 42-57.

64. Elliott AM, Mpairwe H, Quigley MA, et al. « Helminth infection during pregnancy and development of infantile eczema ». *JAMA* 2005 ; 294 : 2032-4.

65. Elliott AM, Ndibazza J, Mpairwe H, et al. « Treatment with anthelminthics during pregnancy: what gains and what risks for the mother and child? » *Parasitology* 2011 ; 138 : 1499-507.

66. Webb EL, Mawa PA, Ndibazza J, et al. « Effect of single-dose anthelmintic treatment during pregnancy on an infant's response to immunisation and on susceptibility to infectious diseases in infancy : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial ». *Lancet* 2011 ; 377 : 52-62.

67. Mpairwe H, Webb EL, Muhangi L, et al. « Anthelminthic treatment during pregnancy is associated with increased risk of infantile eczema: randomised-controlled trial results ». *Pediatr Allergy Immunol* 2011 ; 22 : 305-12.

68. Ndyomugyenyi R, Kabatereine N, Olsen A, Magnussen P. « Efficacy of ivermectin and albendazole alone and in combination for treatment of soil-transmitted helminths in pregnancy and adverse events: a randomized open label controlled intervention trial in Masindi district, western Uganda ». *Am J Trop Med Hyg* 2008 ; 79 : 856-63.

69. Gyapong JO, Chinbuah MA, Gyapong M. « Inadvertent exposure of pregnant women to ivermectin and albendazole during mass drug administration for lymphatic filariasis ». *Trop Med Int Health* 2003 ; 8 : 1093-101.

70. de Silva N, Guyatt H, Bundy D. « Anthelmintics. A comparative review of their clinical pharmacology ». *Drugs* 1997 ; 53 : 769-88.

71. Thomson Reuters. *REPRORISK® System (version électronique)*. Greenwood Village, Colorado. www.thomsonhc.com [consulté le 16 janvier 2012]

72. Schardein JL. *Chemically Induced Birth Defects.* 2nd ed. New York : Marcel Dekker ; 1993.

73. Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Lubart I, Ornoy A. « Pregnancy outcome after gestational exposure to mebendazole: a prospective controlled cohort study ». *Am J Obstet Gynecol* 2003 ; 188 : 282-5.

74. Gyorkos TW, Larocque R, Casapia M, Gotuzzo E. « Lack of risk of adverse birth outcomes after deworming in pregnanct women ». *Pediatr Infect Dis J* 2006 ; 25 : 791-4.

75. McElhatton P, Stephens S. « Preliminary data on exposure to mebendazole during pregnancy (résumé) ». *Reprod Toxicol* 2007 ; 24 : 62.

76. Acs N, Bànhidy F, Puho E, Czeizel AE. « Population-based case-control study of mebendazole in pregnant women for birth outcomes ». *Congenit Anom* (Kyoto) 2005 ; 45 : 85-8.

77. « Pyrantel pamoate ». In : McEvoy GK, ed. *AHFS Drug Information®*. [En ligne : STAT!Ref Online Electronic Medical Library.] Bethesda, MD : American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 2009 http://online.statref.com/document.aspx?fxid=1&docid=28. [consulté le 10 janvier 2012]

78. Association des Pharmaciens du Canada. «Combantrin® ». In : *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*, Ottawa : Association des Pharmaciens du Canada, p. 715.

79. Wellfens-Ekka C, Kibora M, Comoe, et al. « Efficacité et tolérance de l'Helmintox chez la femme enceinte en Côte d'Ivoire ». *Médecin d'Afrique Noire* 1990 ; 37 : 800-3.

80. Garbis H, Rost van Tonningen M, Reuvers M. « Anti-infective agents ». In : Schaefer C, Peters PWJ, Miller RK, eds. *Drugs during Pregnancy and Lactation: Treatment options and risk assessment.* 2nd ed. London : Academic Press, Elsevier ; 2007 : 162-6.

81. Thomson Reuters (Healthcare). *DRUGDEX® System (version électronique)*. Greenwood Village, Colorado www.thomsonhc.com [consulté le 4 janvier 2012]

82. Adam I, Elwasila el T, Homeida M. « Is praziquantel therapy safe during pregnancy? » *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004 ; 98 : 540-3.

83. Adam I, Elwasila E, Homeida M. « Praziquantel for the treatment of schistosomiasis mansoni during pregnancy ». *Ann Trop Med Parasitol* 2005 ; 99 : 37-40.

84. Tweyongyere R, Mawa PA, Kihembo M, et al. « Effect of praziquantel treatment of Schistosoma mansoni during pregnancy on immune responses to schistosome antigens among the offspring: results of a randomised, placebo-controlled trial ». *BMC Infect Dis* 2011 ; 11 : 234.

85. Olds GR. « Administration of praziquantel to pregnant and lactating women ». *Acta Trop* 2003 ; 86 : 185-95.

Chapitre 31

Immunisation

Annie Pellerin

Vaccins

Certaines maladies infectieuses peuvent entraîner des avortements spontanés, des anomalies congénitales ou des infections néonatales lorsqu'elles sont contractées par la mère pendant la grossesse et transmises à l'embryon, au fœtus ou au nouveau-né. Plusieurs de ces maladies peuvent être prévenues par la vaccination. Cependant, puisque les vaccins sont rarement administrés pendant la grossesse, il existe très peu de données sur leur effet génésique.

Grossesse

En général, les vaccins inactivés qui sont fabriqués à partir d'agents infectieux tués, que ce soit le micro-organisme complet ou ses constituants, peuvent être administrés à une femme enceinte lorsqu'ils sont indiqués[1,2].

L'administration de vaccins vivants est généralement contre-indiquée chez la femme enceinte en raison d'un risque théorique d'infection pour l'embryon ou le fœtus. On peut cependant considérer leur administration lorsque les risques d'infection sont élevés et que la maladie comporte un risque plus important que le vaccin lui-même pour la mère, l'embryon ou le fœtus[1-3]. La recommandation selon laquelle un mois doit s'écouler entre l'immunisation avec un vaccin vivant et une grossesse est aussi basée sur des considérations théoriques. En cas d'exposition accidentelle à l'intérieur de ce délai, il faut rassurer la patiente, car aucune donnée publiée n'a jusqu'à présent montré d'effet tératogène ou embryotoxique pour les

vaccins actuellement utilisés[1-3]. L'administration d'un vaccin vivant aux membres de l'entourage de la femme enceinte n'est pas contre-indiquée et ne comporte pas de risque pour le fœtus[2,3].

Le tableau I décrit les principaux vaccins utilisés chez la femme en âge de procréer et leurs particularités pendant la grossesse. Le tableau II présente les risques associés aux maladies infectieuses contractées pendant la grossesse.

Allaitement

Une femme qui allaite peut être vaccinée sans risque pour son enfant, et ce, même avec les vaccins vivants[1-3]. Le virus vaccinal de la rubéole est le seul à avoir été isolé dans le lait maternel, mais il n'a pas été démontré que sa présence puisse comporter un risque pour l'enfant allaité[2]. Deux cas de transmission du virus de la fièvre jaune à des enfants allaités ont été rapportés depuis 2007[2,4,5]. Le virus vaccinal a été isolé dans le liquide céphalorachidien (LCR) de l'un des patients et des anticorps IgM contre le virus de la fièvre jaune ont été retrouvés dans le LCR des deux enfants. Le lait maternel n'a cependant pas pu être analysé dans l'un ou l'autre des cas. Outre la transmission par le lait maternel, qui n'a pu être confirmée, une exposition au sang de la mère par la combinaison d'une excoriation du mamelon et d'une brèche dans la muqueuse buccale du bébé pourrait être mise en cause[5]. Le risque global de transmission du virus vaccinal par le lait maternel et la durée de l'excrétion du virus vaccinal dans le lait maternel sont inconnus[2,5]. L'administration du vaccin contre la fièvre jaune devrait donc être évitée pendant l'allaitement, sauf dans les situations où l'exposition au virus ne peut être évitée ou retardée[4,5].

Avantages de l'immunisation maternelle

La vaccination permet de protéger la mère, l'embryon et le fœtus en prévenant plusieurs maladies pouvant causer des malformations majeures ainsi que les complications de certaines maladies infectieuses pendant la grossesse[6,7]. Certains vaccins protègent également le nourrisson pendant les 6 à 12 premiers mois de sa vie. Le passage transplacentaire des anticorps maternels (IgG) s'effectue principalement au troisième trimestre, après la 32e semaine de grossesse[1,8]. Même si l'état immunologique de la mère est modifié pendant la grossesse, la réponse aux vaccins demeure adéquate[1,9].

Avant la grossesse

Les femmes en âge de procréer devraient s'assurer d'avoir reçu tous les vaccins et les doses de rappel recommandés avant de devenir enceintes. L'administration des vaccins vivants contre la rubéole et la varicelle avant la conception permet de prévenir les malformations qui pourraient être causées par l'exposition *in utero* à ces infections. Le vaccin contre le tétanos permet de protéger le nouveau-né en prévenant le tétanos néonatal (puisqu'il s'agit d'un vaccin inactivé, le vaccin

Licence enqc-10-USR-21169-CMD-21169 accordée le 26 octobre 2022
à Javiera Munoz - Lieu Ressource Parents

contre le tétanos peut aussi être administré pendant la grossesse)[8]. Le vaccin contre la rougeole procure quant à lui une immunisation passive chez l'enfant jusqu'à l'âge d'un an environ[9].

Pendant la grossesse

On peut parfois administrer un vaccin à une femme enceinte afin de prévenir une maladie susceptible d'être contractée avant la fin de la grossesse ou pendant la période du post-partum. L'administration du vaccin contre l'influenza, par exemple, est recommandée chez les femmes enceintes souffrant de problèmes de santé chroniques, car elles présentent un risque élevé de complications associées à la maladie[1,2]. On recommande également de vacciner les femmes enceintes en bonne santé au deuxième ou troisième trimestre de la grossesse[2] (voir chapitre 38 « Rhume et grippe »).

Voyages

Certains vaccins peuvent être indiqués pour les destinations où les risques de contracter certaines maladies sont élevés. On recommande toutefois aux femmes enceintes d'éviter de se rendre dans les pays où l'on retrouve des maladies endémiques et où l'accès aux soins médicaux est limité[10,11].

Risques associés à la vaccination pendant la grossesse

Les constituants des vaccins (antigènes, ingrédients non médicinaux, agents de conservation) peuvent provoquer des effets idiosyncrasiques et comporter un risque pour l'embryon ou le fœtus[6]. L'administration de vaccins peut, par exemple, provoquer une réaction allergique et, plus rarement, l'anaphylaxie (0,4-1,8 cas/1 000 000 doses de vaccin distribuées)[1]. La femme enceinte n'est toutefois pas plus susceptible de développer des réactions indésirables et le risque de réaction anaphylactique n'est pas augmenté lorsqu'un vaccin est administré pendant la grossesse[1,2].

Immunoglobulines

Grossesse

L'immunisation passive est indiquée lorsqu'il n'existe pas de vaccin contre une maladie, que les vaccins existants sont contre-indiqués, qu'une personne est exposée à une infection pour laquelle elle n'a jamais été vaccinée ou qu'une immunosuppression empêche la réponse immunitaire aux vaccins[1]. Il existe deux types de préparations : les immunoglobulines non spécifiques et les immunoglobulines spécifiques. Ces dernières contiennent des titres élevés d'anticorps dirigés contre

un micro-organisme particulier ou contre sa toxine[1,2]. Les immunoglobulines ne comportent pas de risque pour le fœtus[1,12].

Certaines immunoglobulines font l'objet de recommandations spécifiques à la grossesse (tableau I).

Allaitement

Il existe peu de données sur l'innocuité des immunoglobulines pendant l'allaitement. La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) considère que l'immunisation passive est compatible avec l'allaitement[7].

Tableau I
Immunisation et grossesse

Vaccins commercialisés au Canada	Type de vaccin	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
DIPHTÉRIE ET TÉTANOS - D2T5[MD] [1,2,7,12-14]	Inactivé - Anatoxines bactériennes	• Aucune preuve de tératogénicité.	Peut être administré quel que soit le trimestre de la grossesse si le risque de contracter la maladie est élevé. Attendre la fin du premier trimestre pour l'administration des doses de rappel lorsque cela est possible. Les immunoglobulines contre le tétanos peuvent être administrées pendant la grossesse.
DIPHTÉRIE, COQUELUCHE ET TÉTANOS - DcaT : Adacel[MD] ou Boostrix[MD] [15,16]	Inactivé - Anatoxines bactériennes	• 16 femmes immunisées pendant leur grossesse (4 au premier trimestre) ont donné naissance à des enfants sans preuve de complications liées au vaccin.	Administrer de préférence après la 20e semaine de grossesse (immunisation initiale et rappels). Peut être administré avant la 20e semaine chez les femmes qui présentent un risque élevé de contracter la maladie (par ex., plaie) et qui n'ont reçu aucune dose de DcaT.
ENCÉPHALITE JAPONAISE - Ixiaro[MD] [1,12,13]	Inactivé - Virus	• L'innocuité du vaccin n'a pas été évaluée pendant la grossesse.	Réserver pour les destinations où le risque de contracter la maladie est élevé et aux séjours de plus d'un mois.
***ESCHERICHIA COLI* ENTÉROTOXINOGÈNE** - ETEC **ET CHOLÉRA** - Dukoral[MD] [1,2]	Inactivé - Bactéries	• L'innocuité du vaccin n'a pas été évaluée pendant la grossesse.	Réserver pour les destinations où le risque de contracter la maladie est élevé.
FIÈVRE JAUNE - YF-Vax[MD] [1,2,12,13,17-19]	Vivant atténué - Virus	• Le contenu du vaccin peut infecter l'embryon ou le fœtus. • Augmentation possible du risque d'avortement spontané.	Devrait être évité pendant la grossesse sauf pour les destinations où le risque de contracter la maladie est élevé (par ex., abondance de moustiques, maladie endémique) et si le voyage ne peut être reporté après l'accouchement.

Fièvre jaune - YF-Vax[MD] [1,2,12,13,17-19] (suite)		• 441 femmes vaccinées au tout début de leur grossesse : aucune association avec des malformations majeures chez les 304 enfants issus de ces grossesses, aucune augmentation du nombre de pertes fœtales, de mortinaissances ou d'accouchements prématurés, mais légère augmentation du risque de malformation mineure, principalement au niveau de la peau.	La maladie comporte en effet un risque plus important que le vaccin lui-même pour la mère, l'embryon ou le fœtus. Certains gouvernements exigent une preuve d'immunisation pour entrer dans leur pays même pour des patientes enceintes chez qui le risque de contracter la maladie est faible (par ex., visite de courte durée en zone urbaine). Pour ces patientes, une lettre fournie par le vaccinateur expliquant les raisons médicales contre-indiquant la vaccination peut être utilisée pour demander une exemption. La grossesse pourrait diminuer la réponse immunitaire au vaccin contre la fièvre jaune (plus faible au troisième trimestre qu'au premier). Une recherche sérologique d'anticorps est donc à considérer afin de confirmer la protection vaccinale.
Hépatite A - Havrix[MD] - Vaqta[MD] - Avaxim[MD] **Hépatite B** - Engerix-B[MD] - Recombivax HB[MD] **Hépatite A et hépatite B** - Twinrix[MD] [13,20-22]	**Hépatite A : inactivé** - Virus **Hépatite B : inactivé** - Virus **Hépatites A et B : inactivé** - Virus	• L'innocuité du vaccin n'a pas été évaluée pendant la grossesse. • Aucune preuve de tératogénicité chez les nouveau-nés de 10 femmes vaccinées contre l'hépatite B au premier trimestre.	Peuvent être administrés pendant la grossesse si le risque de contracter la maladie est élevé, ainsi que les immunoglobulines.
Hépatite A et typhoïde - Vivaxim[MD]	**Inactivé** - Virus/ bactéries	• L'innocuité du vaccin n'a pas été évaluée pendant la grossesse.	Peut être administré pendant la grossesse si le risque de contracter la maladie est élevé.
Influenza **Injection** - Fluviral[MD] - Vaxigrip[MD] - Agriflu[MD] - Influvac[MD] - Intanza[MD] **Intranasal** [1,2,13,23] - Flumist[MD]	**Inactivé** - Virus **Vivant atténué** - Virus	• Aucune preuve de tératogénicité avec le vaccin inactivé. • L'innocuité du vaccin vivant n'a pas été évaluée pendant la grossesse.	Le vaccin inactivé (injectable) peut être administré quel que soit le trimestre de la grossesse et est indiqué chez les patientes atteintes de maladies chroniques susceptibles d'accentuer le risque de complications liées à l'influenza (maladies cardiaques, pulmonaires, etc.). Le vaccin vivant (intranasal) ne devrait pas être administré aux femmes enceintes.
Méningocoque du sérogroupe C - Menjugate[MD] - Meningitec[MD] - NeisVac-C conjugué[MD]	**Inactivé** - Bactéries	• L'innocuité du vaccin conjugué n'a pas été évaluée pendant la grossesse. • Aucune preuve de tératogénicité avec le vaccin polysaccharidique.	Peut être administré pendant la grossesse si le risque de contracter la maladie est élevé.

MÉNINGOCOQUES DES SÉROGOUPES A, C, Y ET W-135 - Menactra[md] - Menveo[md] conjugué - Menomune[md] (polysaccharidique)[1,2,12,13]	Inactivé - Bactéries		
PAPILLOME HUMAIN DE TYPES 16 ET 18 - Cervarix[MD] **PAPILLOME HUMAIN DE TYPES 6, 11, 16 ET 18** - Gardasil[MD] [12,24-26]	Inactivé - Virus	• Pas d'augmentation du risque d'avortement spontané avec le vaccin bivalent lorsqu'administré avant la conception. • Pas d'augmentation du risque d'avortement spontané, de perte fœtale et de malformation avec le vaccin quadrivalent lorsqu'administré avant la conception. • Registre Merck - (Gardasil[MD]) : expositions survenues un mois avant la conception ou à tout moment au cours de la grossesse ; le risque d'avortement spontané et de malformation majeure n'a pas été augmenté par l'exposition au vaccin.	Ne devrait pas être administré aux femmes enceintes.
PNEUMOCOQUES DES SÉROTYPES 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F ET 33F - Pneumovax-23[MD] - Pneumo 23[MD] (polysaccharidique) **PNEUMOCOQUES DES SÉROTYPES 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F** - Prevnar 13[MD] (conjugué) **PNEUMOCOQUES DES SÉROTYPES 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23** - Synflorix[MD] (conjugué)[1,2,12,13]	Inactivé - Bactéries	• L'innocuité du vaccin n'a pas été évaluée pendant la grossesse.	Peut être administré pendant la grossesse. Indiqué chez les patientes atteintes de maladies chroniques susceptibles d'accentuer le risque de complications liées à une infection à pneumocoque (maladies cardiaques, pulmonaires, etc.).

Poliomyélite - Imovax Polio[MD] [1,2,9,13]	**Inactivé** - Virus	• Aucune preuve de tératogénicité chez 6 774 femmes vaccinées pendant les 4 premiers mois de grossesse.	Peut être administré pendant la grossesse si le risque de contracter la maladie est élevé, car la maladie comporte un risque plus important que le vaccin lui-même pour la mère, l'embryon ou le fœtus Le vaccin oral vivant atténué (Sabin[MD]) n'est plus recommandé pour la vaccination systématique et il n'est plus disponible au Canada.
Rage - Imovax Rage[MD] - RabAvert[MD] [1-3,12]	**Inactivé** - Virus	• L'innocuité du vaccin n'a pas été évaluée pendant la grossesse.	Peut être administré pendant la grossesse, ainsi que les immunoglobulines. Reporter la vaccination pré-exposition après l'accouchement si le risque d'exposition au virus est faible.
Rubéole, rougeole et oreillons - MMR II[MD] - Priorix[MD] [27-29]	**Vivant atténué** - Virus	• Risque de transmission du virus de la rubéole au fœtus ou à l'embryon (3 %). • Registres des Centers for Diseases Control and Prevention 1971-1979 : - 290 nouveau-nés, aucune embryopathie associée au syndrome de rubéole congénitale n'a été identifiée à la suite d'une vaccination pendant la grossesse (vaccin retiré du marché) ; - 1979-1988 : 212 nouveau-nés, aucune embryopathie associée au syndrome de rubéole congénitale, 3 enfants présentaient une évidence sérologique d'infection congénitale sans malformation. • République fédérale allemande et Royaume-Uni (années 1980, données combinées pour 3 vaccins différents) : - aucune malformation associée au syndrome de rubéole congénitale chez 680 nouveau-nés de mères vaccinées dans les 3 mois précédant la grossesse ou pendant la grossesse.	Contre-indiqué pendant la grossesse. Prévoir une période d'un mois après la vaccination avant de concevoir. Une interruption de grossesse n'est toutefois pas indiquée si le vaccin est reçu avant la fin de ce délai ou pendant la grossesse. Les immunoglobulines peuvent être administrées. Même si leur efficacité dans la prévention de la rubéole congénitale n'est pas prouvée, les immunoglobulines sont indiquées dans les 48 heures suivant l'exposition à un cas de rubéole survenant en début de grossesse chez la femme enceinte non immunisée. Les immunoglobulines contre la rougeole doivent être administrées dans les 7 jours suivant l'exposition.

RUBÉOLE, ROUGEOLE ET OREILLONS - MMR II[MD] - Priorix[MD 27-29] (suite)		• Inde et Iran (années 2000) : - Aucun signe de rubéole congénitale chez 60 nouveau-nés de mères vaccinées 1 mois avant ou après la conception et 107 nouveau-nés de mères vaccinées au premier trimestre ou moins de 3 mois avant la conception. • Aucun signe de rubéole congénitale à l'âge d'un an chez 5 enfants exposés au vaccin contre la rubéole au premier trimestre et porteurs d'anticorps à la naissance.	
RUBÉOLE, ROUGEOLE, OREILLONS ET VARICELLE - Priorix-Tetra[MD]	Voir « Rubéole, rougeole et oreillons » et « Varicelle ».		
TUBERCULOSE - BCG[2,12,13]	**Vivant atténué** - Mycobactéries	• Risque théorique d'infection *in utero*. • Aucun effet nocif observé chez l'embryon ou le fœtus.	Reporter la vaccination après l'accouchement.
TYPHOÏDE - Typhim Vi[md] - Typherix[md] (injection) ; - Vivotif[md] (oral)[1,2,12,13] (voir « hépatite A » pour vaccin combiné)	**Inactivé** - (bactéries) Pour la forme injectable **Vivant atténué** - (bactéries) Pour la forme orale	• L'innocuité du vaccin n'a pas été évaluée pendant la grossesse.	Réserver la forme injectable pour les destinations où le risque de contracter la maladie est élevé. La forme orale ne devrait pas être administrée aux femmes enceintes.
VARICELLE - Varivax III[md] - Varilrix[MD 1,2,12,20]	**Vivant atténué** - Virus	• L'innocuité du vaccin n'a pas été évaluée pendant la grossesse. • Risque d'infection fœtale faible, car le virus contenu dans le vaccin est beaucoup moins virulent que la souche sauvage. • Registre Merck/CDC : - Administration accidentelle survenue dans les 3 mois précédant la grossesse ou au cours de la grossesse.	Ne devrait pas être administré pendant la grossesse. Prévoir une période d'un mois après la vaccination avant de concevoir. Une interruption de grossesse n'est toutefois pas indiquée si le vaccin est reçu avant la fin de ce délai ou pendant la grossesse. La vaccination des personnes vivant avec une femme enceinte n'est pas contre-indiquée. Registre des expositions pendant la grossesse de Merck : 1-800-684-6686

Varicelle - Varivax III[md] - Varilrix[MD] [1,2,12,20] (suite)		- (1995-2010) : aucune anomalie compatible avec le syndrome de varicelle congénitale ni augmentation du risque de base de malformation majeure n'ont été rapportées chez 773 cas d'exposition pendant la grossesse, dont 448 aux premier et deuxième trimestres.	Les immunoglobulines contre le virus varicelle-zona peuvent être administrées dans un délai de 96 heures à une femme enceinte exposée au virus et qui n'a pas d'antécédent de varicelle. Les immunoglobulines réduisent le risque de faire une varicelle, mais l'efficacité à prévenir le syndrome de varicelle congénitale est inconnue.
Zona - Zostavax[MD] [1,2,12,20,21]	**Vivant atténué** - Virus	• L'innocuité du vaccin n'a pas été évaluée pendant la grossesse. • Registre Merck/CDC (2006-2010) : - Administration accidentelle survenue dans les 3 mois précédant la grossesse ou au cours de la grossesse ; aucune anomalie compatible avec le syndrome de varicelle congénitale chez les 3 cas d'exposition dont l'issue de grossesse est connue, 1 cas de fente labiale.	Prévoir une période d'un mois après la vaccination avant de concevoir. Une interruption de grossesse n'est toutefois pas indiquée si le vaccin est reçu avant la fin de ce délai ou pendant la grossesse.

Tableau II
Maladies infectieuses et grossesse

Maladie	Effets possibles de la maladie chez l'embryon, le fœtus ou le nouveau-né
Hépatite A[9,30]	• Petit poids de naissance • Travail prétermе et mort fœtale (T3) • Transmission verticale (T3, rare)
Hépatite B[9]	• Petit poids de naissance • Risque élevé de transmission verticale pendant la grossesse ou à l'accouchement, en particulier si l'infection survient pendant la deuxième moitié de la grossesse • Hépatite chronique
Influenza[1]	• Augmentation du risque de travail prématuré
Oreillons[9]	• Avortement spontané • Mort fœtale • Mortinaissance • Transmission verticale (rare)
Pneumocoque[6]	• Infection néonatale
Poliomyélite[9]	• Avortement spontané • Mortinaissance • Poliomyélite congénitale (paralysie) • Transmission périnatale observée dans des cas d'infection maternelle en fin de grossesse

ROUGEOLE[9]	• Avortement spontané • Accouchement prématuré • Mortinaissance • Rougeole congénitale, mortalité périnatale
RUBÉOLE[3,31]	• Avortement spontané • Syndrome de rubéole congénitale (T1, T2, T3) : - Transmission verticale (> 50 % si virémie au T1) ; - Embryopathies chez jusqu'à 85 % des cas de transmission verticale dans les 12 premières semaines de la grossesse ; - Anomalies oculaires (cataractes chez 50 % des enfants infectés) ; - Surdité ; - Anomalies cardiaques et squelettiques spécifiques ; - Retard de croissance ; - Retard mental ; - Mort fœtale.
TÉTANOS[3]	• Tétanos néonatal
VARICELLE[3,32]	• Mort fœtale • Syndrome de varicelle congénitale (T1 et T2) : - 1 à 2 % lorsque l'infection a lieu avant la 20e semaine de grossesse ; - 2 cas ont été rapportés après la 20e semaine de grossesse, dont un cas à la 28e semaine ; - Résulterait de la réactivation du virus *in utero* (zona) plutôt que de l'infection primaire ; - Accouchement prématuré ; - Petit poids de naissance ; - Lésions cutanées cicatricielles le long d'un dermatome ; - Augmentation du risque de base de malformation majeure de 0,5-1,5 % : › Anomalies du système nerveux central, anomalies oculaires, hypoplasie des membres, hypoplasie musculaire, anomalies du tube digestif et du système génito-urinaire ; - Aucun cas de syndrome de varicelle congénitale n'a été rapporté à la suite d'un zona localisé pendant la grossesse ; - Un cas d'anomalie congénitale apparentée à la suite d'un zona disséminé qui s'est déclaré à 12 semaines de grossesse. • Varicelle néonatale (rash chez la mère dans les 5 jours précédant l'accouchement ou les 2 jours suivant l'accouchement) : - Taux de mortalité élevé.

T1 : premier trimestre ; T2 : deuxième trimestre ; T3 : troisième trimestre

Références

1. Agence de la santé publique du Canada. *Guide canadien d'immunisation*. 7e éd. Ottawa : ASPC 2006.
2. Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. *Protocole d'immunisation du Québec*. 5e éd ; Québec : Santé et services sociaux du Québec ; 2009.
3. American Academy of Pediatrics. *Red Book : 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics ; 2009.
4. Centers for Disease Control and Prevention. « Transmission of yellow fever vaccine virus through breast-feeding - Brazil, 2009 ». *MMWR* 2010 ; 59 : 130-2.
5. Kuhn S, Twele-Montecinos L, MacDonald J, Webster P, Law B. « Case report: probable transmission of vaccine strain of yellow fever virus to an infant via breast milk ». *CMAJ* 2011 ; 183 : E243-5.
6. Brent RL. « Risks and benefits of immunizing pregnant women: the risk of doing nothing ». *Reprod Toxicol* 2006 ; 21 : 383-9.

7. Gruslin A, Steben M, Halperin S, Money DM, Yudin MH. « Immunization in pregnancy ». *J Obstet Gynaecol Can* 2009 ; 31 : 1085-101.
8. Healy CM, Baker CJ. « Prospects for prevention of childhood infections by maternal immunization ». *Curr Opin Infect Dis* 2006 ; 19 : 271-6.
9. Ornoy A, Tenenbaum A. « Pregnancy outcome following infections by coxsackie, echo, measles, mumps, hepatitis, polio and encephalitis viruses ». *Reprod Toxicol* 2006 ; 21 : 446-57.
10. Cooper MC. « The pregnant traveller ». *Travel Med Infect Dis* 2006 ; 4 : 196-201.
11. Rose SR. « Pregnancy and travel ». *Emerg Med Clin North Am* 1997 ; 15 : 93-111.
12. Centers for Disease Control and Prevention. *Guidelines for Vaccinating Pregnant Women.* www.cdc.gov/vaccines/pubs/preg-guide.htm [consulté le 10 janvier 2013]
13. Centers for Disease Control and Prevention. *Pregnant Travelers.* wwwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-8-advising-travelers-with-specific-needs/pregnant-travelers.htm [consulté le 10 janvier 2013]
14. Demicheli V, Barale A, Rivetti A. « Vaccines for women to prevent neonatal tetanus ». *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002959.
15. Centers for Disease Control and Prevention. « Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months --- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011 ». *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011 ; 60 : 1424-6.
16. Talbot EA, Brown KH, Kirkland KB, Baughman AL, Halperin SA, Broder KR. « The safety of immunizing with tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) less than 2 years following previous tetanus vaccination: Experience during a mass vaccination campaign of healthcare personnel during a respiratory illness outbreak ». *Vaccine* 2010 ; 28 : 8001-7.
17. Cavalcanti DP, Salomao MA, Lopez-Camelo J, Pessoto MA. « Early exposure to yellow fever vaccine during pregnancy ». *Trop Med Int Health* 2007 ; 12 : 833-7.
18. Nishioka Sde A, Nunes-Araujo FR, Pires WP, Silva FA, Costa HL. « Yellow fever vaccination during pregnancy and spontaneous abortion: a case-control study ». *Trop Med Int Health* 1998 ; 3:29-33.
19. Suzano CE, Amaral E, Sato HK, Papaiordanou PM. « The effects of yellow fever immunization (17DD) inadvertently used in early pregnancy during a mass campaign in Brazil ». *Vaccine* 2006 ; 24 : 1421-6.
20. Merck/CDC Pregnancy Registry for Varicella-Zoster Virus-Containing Vaccines (VARIVAX®, PROQUAD® & ZOSTAVAX®). *The 15th Annual Report: 2010.* Covering the period from approval of Varivax® (March 17, 1995) through March 16, 2010.
21. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. « Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ». *MMWR Recomm Rep* 2008 ; 57 : 1-30; quiz CE2-4.
22. Levy M, Koren G. « Hepatitis B vaccine in pregnancy: maternal and fetal safety ». *Am J Perinatol* 1991 ; 8 : 227-32.
23. Tamma PD, Ault KA, del Rio C, Steinhoff MC, Halsey NA, Omer SB. « Safety of influenza vaccination during pregnancy ». *Am J Obstet Gynecol* 2009 ; 201 : 547-52.
24. Dana A, Buchanan KM, Goss MA, et al. « Pregnancy outcomes from the pregnancy registry of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine ». *Obstet Gynecol* 2009 ; 114 : 1170-8.
25. Garland SM, Ault KA, Gall SA, et al. « Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials ». *Obstet Gynecol* 2009 ; 114 : 1179-88.
26. Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, et al. « Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials ». *BMJ* 2010 ; 340 : c712.
27. Hamkar R, Jalilvand S, Abdolbaghi MH, et al. « Inadvertent rubella vaccination of pregnant women: evaluation of possible transplacental infection with rubella vaccine ». *Vaccine* 2006 ; 24 : 3558-63.
28. Namaei MH, Ziaee M, Naseh N. « Congenital rubella syndrome in infants of women vaccinated during or just before pregnancy with measles-rubella vaccine ». *Indian J Med Res* 2008 ; 127 : 551-4.
29. Nasiri R, Yoseffi J, Khajedaloe M, Sarafraz Yazdi M, Delgoshaei F. « Congenital rubella syndrome after rubella vaccination in 1-4 weeks periconceptional period ». *Indian J Pediatr* 2009 ; 76 : 279-82.
30. Carroll ID, Williams DC. « Pre-travel vaccination and medical prophylaxis in the pregnant traveler ». *Travel Med Infect Dis* 2008 ; 6 : 259-75.
31. De Santis M, Cavaliere AF, Straface G, Caruso A. « Rubella infection in pregnancy ». *Reprod Toxicol* 2006 ; 21 : 390-8.
32. Tan MP, Koren G. « Chickenpox in pregnancy: revisited ». *Reprod Toxicol* 2006 ; 21 : 410-20.

Chapitre 32

Infections transmissibles sexuellement et par le sang

Marie-Sophie Brochet, Ema Ferreira et Jordine Félix

Les infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS), souvent encore désignées sous le nom de maladies transmises sexuellement (MTS), affectent la santé, le bien-être et la capacité reproductrice des personnes atteintes, et la santé et le bien-être des enfants nés ou à venir[1]. Au Canada, on observe actuellement une hausse du nombre et de l'incidence de la plupart des ITSS. L'incidence avait considérablement diminué dans les années 1980 et 1990 à cause de la létalité du sida. Le présent chapitre traite des chlamydioses, des gonococcies, de l'herpès génital, des verrues génitales et de la syphilis. Hormis l'herpès génital et les verrues génitales, ces ITSS sont des maladies à déclaration obligatoire[2].

Les ITSS qui surviennent chez les femmes enceintes peuvent engendrer des complications graves pour la mère et le fœtus. Il ne faut donc pas hésiter à faire appel à des collègues plus expérimentés pour connaître la conduite à tenir et pour assurer la prise en charge. L'éducation, le dépistage, le traitement et la prévention constituent donc des éléments importants des soins prénatals. Selon les recommandations canadiennes et québécoises, toute femme enceinte doit, lors de sa première visite prénatale, obtenir un counselling approprié et se voir offrir les tests de dépistage suivants : chlamydiose, gonorrhée, syphilis, virus de l'hépatite B et virus de l'immunodéficience humaine (VIH). On peut également recommander des tests de dépistage pour le partenaire s'il présente des facteurs de risque. De plus, les femmes qui sont continuellement exposées à des facteurs de risque d'ITSS pendant leur grossesse doivent se soumettre à de nouveaux tests de dépistage au moins vers la 28e semaine de grossesse et près de l'accouchement[1,3].

Chlamydiose

Généralités

Définition

La chlamydiose est une infection bactérienne génitale causée par *Chlamydia trachomatis*[4,5]. La majorité des patients atteints sont asymptomatiques[4]. Lorsque présents, les symptômes d'une infection non compliquée sont les mêmes chez la femme enceinte que chez la femme non enceinte, soit un écoulement vaginal, une dysurie, des douleurs abdominales basses, des saignements vaginaux anormaux et une dyspareunie[4,5].

Épidémiologie

L'infection à *C. trachomatis* est la maladie à déclaration obligatoire la plus souvent rapportée au Canada. Le taux d'infection à chlamydia a augmenté de 80,2 % entre 1999 et 2008, passant de 138,2 à 248,9 cas par 100 000[2]. Au Québec, on note une augmentation de l'incidence des cas déclarés de 31 % entre 2006 et 2010 avec un taux de 219,8 cas pour 100 000[6]. Au Canada, l'incidence chez les femmes était presque deux fois plus élevée que chez les hommes, en particulier chez les personnes âgées de moins de 30 ans. Au Québec, les femmes représentent 69 % de tous les cas déclarés[2,6].

Étiologie

C. trachomatis est une bactérie dont les sérotypes D à K sont responsables des infections transmissibles sexuellement et les sérotypes L, de la lymphogranulomatose vénérienne. La période d'incubation moyenne est de deux à trois semaines, mais elle peut atteindre six semaines[4].

Facteurs de risque

Les jeunes de moins de 25 ans, qui ont eu un nouveau partenaire sexuel ou plus d'un partenaire durant l'année précédente, qui utilisent une méthode de contraception autre qu'une méthode barrière ou qui utilisent les méthodes barrières de façon inconstante, qui ont des antécédents d'ITSS ou qui font partie d'une population vulnérable (utilisateurs de drogues injectables, jeunes de 15 à 24 ans, personnes originaires d'une région où la prévalence du VIH est élevée, Autochtones, etc.) présentent plus de risques de contracter la chlamydiose[4,6,7]. Une infection à *N. gonorrhœæ* est aussi considérée comme un facteur de risque, car plus de 40 % des personnes infectées par *N. gonorrhœæ* présentent une co-infection à *C. trachomatis*[4]. C'est pourquoi il est toujours recommandé de traiter contre la chlamydiose quand la gonorrhée est trouvée, mais pas l'inverse.

Effets de la grossesse sur la chlamydiose

Il n'existe aucune donnée sur les effets de la grossesse sur l'évolution ou les manifestations cliniques de cette infection.

Effets de la chlamydiose sur la grossesse

La chlamydiose est associée à plusieurs issues défavorables de la grossesse, notamment un travail préterme, une rupture prématurée des membranes, une prématurité et un faible poids à la naissance[7-9]. La chlamydiose augmente aussi le risque d'endométrite post-partum tardive[8].

Effets néonatals

Les enfants nés par voie vaginale de mères infectées par *C. trachomatis* présentent un risque de transmission verticale de 50 %. La transmission verticale peut également survenir lors d'une césarienne même si les membranes sont intactes[1]. Les principales manifestations cliniques retrouvées chez le nourrisson sont une conjonctivite débutant dans les trois premières semaines de vie (20 % des enfants exposés) et une pneumonie apparaissant dans les trois premiers mois de vie (20 % des enfants exposés)[1,5,10]. Si elle n'est pas traitée immédiatement, la conjonctivite néonatale peut entraîner des dommages oculaires sérieux et irréversibles[10]. Des infections asymptomatiques peuvent également survenir au niveau de l'oropharynx et des voies urogénitale et rectale du nourrisson[5,10].

Effets à long terme

Chez la femme, la chlamydiose non traitée peut entraîner des complications reproductives sévères telles qu'une atteinte inflammatoire pelvienne (infection des voies génitales hautes), dont les principales séquelles incluent l'infertilité par occlusion tubaire, la grossesse ectopique et la douleur pelvienne chronique[4]. Chez l'homme et la femme, la chlamydiose peut aussi entraîner l'apparition du syndrome oculo-urétro-synovial[4].

Outils d'évaluation

Étant donné que la majorité des cas sont asymptomatiques, il est important de procéder systématiquement à un test de dépistage lors de l'examen prénatal initial[1,4]. Les tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN), tels que la réaction en chaîne par polymérase (RCP ou PCR, selon l'acronyme anglais) et l'amplification médiée par la transcription (TMA), sont des exemples de TAAN hautement sensibles et spécifiques[4,5,11]. Les TAAN sont donc utilisés dans la mesure du possible avec des échantillons urinaires, urétraux et cervicaux mais des échantillons vaginaux sont acceptables pour certains TAAN[4,5]. Bien que recommandée pour les échantillons provenant de la gorge ou du rectum, la culture des échantillons contenant du sang ou du mucus ou réalisée dans les contextes médico-légaux n'est pas très sensible et est peu accessible en dehors des centres de recherche[4].

Il est recommandé de procéder à un test de contrôle chez les femmes enceintes infectées. Pour les femmes qui présentent des facteurs de risque d'infection continus, un nouveau test de dépistage est recommandé durant le troisième trimestre de la grossesse en plus des autres tests de dépistage[4]. Toutes les femmes ayant présenté une gonococcie ou une chlamydiose devraient avoir un dépistage au plus tard six mois après un test positif[12].

Traitements de la chlamydiose recommandés durant la grossesse

Le tableau I présente les antibiotiques recommandés pour le traitement de la chlamydiose chez la femme enceinte. Les données sur l'innocuité des antibiotiques durant la grossesse sont présentées dans le chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse ».

L'azithromycine en dose unique offre l'avantage d'une meilleure observance et permet ainsi de maximiser le taux de succès du traitement. Les lignes directrices canadiennes et québécoises considèrent l'azithromycine comme le traitement de première intention tous les trimestres de la grossesse[4,12]. L'amoxicilline et l'érythromycine ont une efficacité similaire dans le traitement de la chlamydiose chez la femme enceinte, mais l'amoxicilline est mieux tolérée[4]. L'érythromycine ne devrait pas être prescrite aux femmes enceintes étant donné le meilleur profil d'effets indésirables de l'azithromycine. Enfin, les fluoroquinolones ne sont pas considérées comme des agents de première intention et les tétracyclines ne sont pas recommandées pour le traitement de la chlamydiose durant la grossesse[4,5].

Suivi

Les personnes atteintes devraient s'abstenir d'avoir des relations sexuelles durant le traitement (au moins sept jours s'il s'agit d'un traitement à dose unique) et jusqu'à la résolution des symptômes[12,13]. La femme enceinte devrait attendre d'obtenir un test de suivi négatif d'avoir des relations sexuelles non protégées[4,5]. Les partenaires sexuels des femmes infectées devraient également être traités, qu'ils aient été évalués et testés ou non[4,13]. Chez la femme enceinte, un test de contrôle est indiqué quatre à six semaines après la fin du traitement[12]. Ce test ne doit pas être effectué avant trois semaines en raison du risque théorique de résultat faussement positif causé par une persistance des acides nucléiques des micro-organismes morts dans le spécimen biologique soumis à l'analyse[4,5]. Afin de détecter la présence d'une réinfection, toutes les personnes infectées devraient être dépistées au plus tard six mois après l'infection initiale, à la 28e semaine ou près de l'accouchement selon la situation de la femme[12].

Tableau I
Traitements de la chlamydiose recommandés durant la grossesse[4,5,12]

Ligne thérapeutique	Antibiotique	Dose	Durée du traitement	Recommandations, commentaires
Première intention	**Azithromycine**	1 000 mg par voie orale.	Dose unique .	Refaire un test de contrôle d'efficacité 4 à 6 semaines après la fin du traitement. Prendre en comprimés plutôt qu'en capsules et en mangeant plutôt qu'à jeun.
Deuxième intention	**Amoxicilline**	500 mg par voie orale 3 fois par jour.	7 jours.	Refaire un test de contrôle d'efficacité 4 à 6 semaines après la fin du traitement.

Prophylaxie de l'ophtalmie néonatale

Un diagnostic de chlamydiose ophtalmique devrait être considéré chez tout nouveau-né âgé de 30 jours et moins souffrant de conjonctivite[4]. La prophylaxie néonatale à l'aide d'un antibiotique ophtalmique ne permet pas de toujours prévenir la transmission de *C. trachomatis* de la mère à l'enfant et les complications extra-oculaires, d'où l'importance de dépister et de traiter les mères infectées avant l'accouchement[4,10]. La prophylaxie antibiotique permet toutefois de prévenir l'ophtalmie gonococcique (voir tableau IV)[4]. En cas d'infection oculaire active, les antibiotiques topiques sont inadéquats et un expert local doit être consulté pour entreprendre un traitement systémique[4,5].

Traitements de la chlamydiose recommandés durant l'allaitement

Il n'y a pas de contre-indication à l'allaitement pour les femmes atteintes de chlamydiose[4,5]. Les traitements proposés pour la femme qui allaite sont les mêmes que pour la population adulte en général (voir tableau II). Les données sur l'innocuité des anti-infectieux durant l'allaitement sont présentées dans le chapitre 29 « Anti-infectieux durant l'allaitement ». Les recommandations pour le traitement des partenaires et les relations sexuelles sont les mêmes que pour la population générale[13].

Suivi

Il n'est pas nécessaire d'effectuer un test de suivi pour contrôler l'efficacité chez toutes les femmes qui allaitent et leurs partenaires, sauf chez celles ou ceux qui sont traités avec l'amoxicilline (résistance possible)[4]. De plus, il est recommandé de procéder à un test de contrôle afin de vérifier l'efficacité du traitement et de détecter la présence d'une possible réinfection dans les circonstances suivantes[12] :

- Persistance des signes ou des symptômes ;
- Possibilité de réinfection pendant ou après le traitement ;

- Résistance démontrée à l'antibiotique utilisé (consulter un expert) ;
- Problème d'observance au traitement anticipé ou observé ;
- Partenaire d'une patiente chez qui une résistance à l'antibiotique a été démontrée ;
- Échec antérieur à un traitement ;
- Traitement utilisé autre que ceux recommandés.

Afin de détecter la présence d'une réinfection, toutes les personnes infectées devraient être dépistées au plus tard six mois après l'infection initiale[12].

Tableau II
Traitements de la chlamydiose recommandés durant l'allaitement[4,5]

Ligne thérapeutique	Antibiotique	Dose	Durée du traitement	Recommandations, commentaires
Première intention	**AZITHROMYCINE**	1 000 mg par voie orale.	1 dose.	Avantageux au point de vue de l'observance.
	DOXYCYCLINE	100 mg par voie orale 2 fois par jour.	7 jours.	Les tétracyclines peuvent être utilisées durant l'allaitement pour des traitements de courte durée (3 semaines).
Deuxième intention	**AMOXICILLINE**	500 mg par voie orale 3 fois par jour.	7 jours.	Refaire un test de contrôle d'efficacité 4 à 6 semaines après la fin du traitement.
	LÉVOFLOXACINE	500 mg par voie orale 1 fois par jour.	7 jours.	Ces recommandations sont les mêmes que chez les adultes puisque le passage dans le lait maternel des fluoroquinolones est faible. Voir chapitre 29 « Antiinfectieux durant l'allaitement » pour les données sur le passage dans le lait maternel des fluoroquinolones.
	OFLOXACINE	300 mg par voie orale 2 fois par jour.	7 jours.	

Gonorrhée

Généralités

DÉFINITION

La gonorrhée est une infection causée par la bactérie *Neisseria gonorrhœæ*[4,5]. Environ 40 % des femmes ayant une infection génitale à *N. gonorrhœæ* sont asymptomatiques[4]. Par ailleurs, plus de 70 % des sujets atteints au niveau de la gorge ou du rectum ne présentent aucun symptôme[14]. Chez les patientes symptomatiques, l'infection génitale gonococcique se manifeste par des pertes et des saignements vaginaux anormaux, de la dysurie, de la dyspareunie profonde ainsi que des douleurs abdominales ou pelviennes[15].

Épidémiologie

Les baisses substantielles des taux de gonorrhée observées tout au long des années 1980 et au début des années 1990 ont pris fin et la tendance s'est inversée[2]. Au Canada, l'incidence de la gonorrhée a augmenté de 116,5 % entre 1999 et 2008[2]. Au Québec, l'incidence des cas déclarés d'infection gonococcique a crû de 57 % entre 2006 et 2010[6]. L'augmentation est de 151 % chez les femmes contre 95 % chez les hommes. Au Québec, le ratio femmes : hommes de la gonorrhée était de 1 : 4 dans les années 1990 et 2000, mais il se situe maintenant à 1 : 2[6]. Les moins de 30 ans représentaient la majorité des cas rapportés en 2008[2]. Selon des données publiées en 1997, la prévalence d'une infection à *N. gonorrhœæ* chez la femme enceinte se situait entre 0,5 et 7 %. Ces taux étaient encore plus élevés chez les femmes à haut risque[9].

La résistance de *N. gonorrhœæ* aux fluoroquinolones a régulièrement augmenté au Canada, passant de 1 % à la fin des années 1990 à 15,7 % en 2005[15]. De même, les données actuellement disponibles indiquent des taux de résistance aux fluoroquinolones supérieurs à 27 % au Québec[16].

Étiologie

La gonorrhée est une infection bactérienne causée par *N. gonorrhœæ*, un parasite humain strict[15]. *N. gonorrhœæ* est un diplocoque Gram négatif intracellulaire[15]. Sa période d'incubation est habituellement de deux à sept jours, mais elle peut parfois être plus longue[15].

Facteurs de risque

Les facteurs de risque de la gonorrhée sont similaires à ceux de l'infection à *C. trachomatis*. Ainsi, les personnes qui sont en contact avec une personne infectée, qui ont moins de 25 ans, qui appartiennent à une population vulnérable (jeunes de la rue, travailleurs de l'industrie du sexe, etc.) ou qui ont un antécédent d'ITSS sont plus à risque. De plus, il est important de mentionner qu'il existe certaines régions du monde à forte endémicité où le taux de souches résistantes est très élevé. Une relation sexuelle non protégée avec une personne originaire d'une telle région suppose donc un risque supplémentaire d'infection par une souche résistante[15]. La susceptibilité aux antibiotiques est cependant en voie de diminuer et fait l'objet d'une surveillance par le Laboratoire de santé publique du Québec.

Effets de la grossesse sur la gonorrhée

La grossesse augmente le risque d'infections non cervicales et disséminées pouvant causer une arthrite, une dermatite, une endocardite et une méningite[9].

Effets de la gonorrhée sur la grossesse

Parmi les patientes enceintes atteintes d'une infection génitale à *N. gonorrhœæ*, on estime que 23 % accoucheront avant terme et que 29 % présenteront une rupture prématurée des membranes[3,17]. Les infections gonococciques en cours de grossesse sont aussi associées à l'endométrite et à la sepsie pelvien[1].

Effets néonatals

Les infections gonococciques chez le nouveau-né sont causées par un contact direct avec un exsudat cervical infecté à la naissance[15]. La manifestation néonatale la plus commune de l'infection gonococcique est l'ophtalmie néonatale, une conjonctivite apparaissant durant les trois premières semaines de vie. Cette atteinte peut entraîner la cécité si elle n'est pas traitée. Heureusement, la conjonctivite néonatale causée par *N. gonorrhœæ* a quasiment disparu dans les pays occidentaux à cause de la faible prévalence chez les femmes[18]. Des infections de plaie comme des abcès au niveau du cuir chevelu, ainsi que des infections systémiques comme une sepsie ou une méningite sont d'autres complications possibles[5,7,15,17].

Effets à long terme

Chez la femme, une gonorrhée non ou mal traitée peut entraîner une atteinte inflammatoire pelvienne (infection des voies génitales hautes), des douleurs pelviennes chroniques et une infertilité par occlusion tubaire[15]. Les femmes atteintes présentent également un risque accru de grossesse ectopique[15]. Chez l'homme et la femme, la gonorrhée peut aussi se compliquer par le syndrome oculo-urétro-synovial. Ce syndrome se caractérise par une triade comprenant une urétrite, une arthrite réactionnelle et une conjonctivite. Les gonocoques peuvent se disséminer à la peau et les articulations et même, très exceptionnellement, à l'endocarde et aux méninges. Dans ces deux derniers cas, les gonocoques peuvent provoquer des lésions potentiellement mortelles en l'absence d'un traitement efficace[15,19].

Outils d'évaluation

Un dépistage doit être effectué chez toutes les femmes enceintes lors de la première visite prénatale[1]. Puisque plusieurs souches de *N. gonorrhœæ* sont multirésistantes et que la tendance est à la diminution de la susceptibilité aux céphalosporines et aux macrolides, la méthode de choix pour le dépistage de la gonorrhée est la culture, car elle permet d'obtenir un antibiogramme[15,19]. Les méthodes sans culture telles que les TAAN ne sont recommandées que lorsqu'une culture satisfaisante ne peut être effectuée, car ces tests ne permettent pas d'évaluer la sensibilité des souches aux antibiotiques[15,19]. Si un TAAN est positif, il est recommandé de faire la culture avant le traitement, mais de traiter au plus vite avant l'obtention des résultats.

Traitements de la gonorrhée recommandés durant la grossesse et l'allaitement

Le tableau III présente les principaux agents recommandés pour le traitement de la gonorrhée durant la grossesse et l'allaitement. Tout traitement visant à combattre *N. gonorrhœæ* doit être accompagné d'un traitement empirique contre *C. trachomatis*, même si les tests de dépistage de la chlamydiose sont revenus négatifs, car tous les sites ne sont pas testés et il peut y avoir des faux négatifs. L'ajout d'un antibiotique contre la chlamydia permettrait de limiter le développement de la résistance antimicrobienne (voir tableaux I et II)[15,19]. Les données sur l'innocuité des antibiotiques durant la grossesse et l'allaitement sont présentées dans le chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse » et le chapitre 29 « Anti-infectieux durant l'allaitement ».

Par ailleurs, il existe relativement peu de données sur le traitement de la gonorrhée durant la grossesse. Les traitements suggérés sont la céfixime, la ceftriaxone, la spectinomycine et l'azithromycine[15,19]. L'azithromycine est efficace contre les infections gonococciques non compliquées à une dose de 2 g. Elle fait partie des recommandations québécoises en cas d'allergie aux céphalosporines ou allergie de type 1 à la pénicilline même si l'usage dans cette indication n'a pas été évalué chez la femme enceinte[12,15,19]. Étant donné son accessibilité limitée par l'intermédiaire du Programme d'accès spécial de Santé Canada, la spectinomycine n'est recommandée qu'en cas d'allergie grave aux autres options[15,19].

Suivi

Les personnes atteintes doivent utiliser le condom ou s'abstenir d'avoir des relations sexuelles durant le traitement (au moins sept jours s'il s'agit d'un traitement à dose unique)[15,19]. Les partenaires sexuels des femmes infectées doivent également être traités contre *N. gonorrhœæ* et *C. trachomatis*, qu'ils aient été évalués et testés ou non[15,19]. Chez la femme enceinte, il est recommandé de refaire un test de contrôle d'efficacité (issu de tous les sites d'infection) par culture une à deux semaines après le traitement ou par TAAN (si la culture est impossible) quatre à six semaines et six mois après la fin du traitement[12,15,19]. De plus, un test de contrôle de l'efficacité du traitement est recommandé dans les circonstances suivantes[12] :

- Persistance des signes ou des symptômes ;
- Possibilité de réinfection pendant ou après le traitement ;
- Résistance démontrée à l'antibiotique utilisé ;
- Problème d'observance au traitement anticipé ou observé ;
- Partenaire d'une patiente chez qui une résistance à l'antibiotique a été démontrée ;
- Échec antérieur à un traitement ;
- Infection gonococcique pharyngée ;
- Traitement utilisé autre que ceux recommandés.

Afin de détecter la présence d'une réinfection, toutes les personnes infectées devraient être dépistées au plus tard six mois après l'infection initiale[12].

Allaitement

Il n'y a pas de contre-indication à l'allaitement pour les femmes atteintes de gonorrhée[20]. Les agents recommandés pour traiter la gonorrhée dans la population en général sont considérés comme compatibles avec l'allaitement[15,19].

Tableau III
Traitements de la gonorrhée recommandés durant la grossesse et l'allaitement[12,15,19]

Ligne thérapeutique	Antibiotique	Dose	Durée du traitement	Recommandations, commentaires
Première intention - Infection cervicale, rectale ou urétrale	**CÉFIXIME**	800 mg par voie orale.	1 dose	Pour traiter les infections urétrales, endocervicales et rectales. La ceftriaxone doit être utilisée pour les infections pharyngées. Refaire un test de contrôle d'efficacité (issu de tous les sites d'infection) par culture 1 à 2 semaines après la fin du traitement ou par TAAN (si la culture est impossible) 4 à 6 semaines et 6 mois après la fin du traitement. Diluer la ceftriaxone avec de la lidocaïne 1 % (sans épinéphrine) afin de diminuer la douleur à l'injection.
	CEFTRIAXONE	250 mg par voie intramusculaire.	1 dose	
Deuxième intention	**AZITHROMYCINE**	2 g par voie orale.	1 dose	Utiliser en cas d'allergie aux céphalosporines ou allergie de type 1 à la pénicilline. La dose de 2 g permet de traiter à la fois la gonorrhée et la chlamydiose, mais entraîne une intolérance gastro-intestinale. Refaire un test de contrôle d'efficacité (issu de tous les sites d'infection) 4 à 6 semaines et 6 mois après la fin du traitement.
	SPECTINOMYCINE	2 g par voie intramusculaire.	1 dose	Ce médicament est uniquement disponible par l'intermédiaire du Programme d'accès spécial de Santé Canada. Il est utilisé en cas d'allergie grave aux céphalosporines et à l'azithromycine. Refaire un test de contrôle d'efficacité (issu de tous les sites d'infection) 4 à 6 semaines et 6 mois après la fin du traitement.

Prophylaxie de l'ophtalmie néonatale

La prophylaxie antibiotique est administrée à tous les nouveau-nés (accouchement vaginal ou par césarienne) afin de prévenir l'ophtalmie gonococcique[15,19]. Les antibiotiques ophtalmiques utilisés sont répertoriés dans le tableau IV.

Tableau IV
Traitements prophylactiques recommandés pour l'*ophthalmia neonatorum*[15,19]

Antibiotique	Durée du traitement	Recommandations, commentaires
Onguent ophtalmique d'érythromycine 0,5 %	1 application.	Le traitement choisi devrait être administré dans les deux yeux du nouveau-né immédiatement après l'accouchement.
Onguent ophtalmique de tétracycline 1 %	1 application.	

Herpès génital

Généralités

Définition

L'herpès génital est une infection virale causée par un des virus de l'herpès simplex (VHS-1 ou VHS-2)[21]. Cette infection constitue une préoccupation majeure en santé publique, car elle est très répandue, incurable et peut faciliter la transmission ou l'acquisition du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)[22]. Le cours de la maladie est modulé par des phases symptomatiques, des phases d'excrétion asymptomatiques et des phases asymptomatiques. La faible valeur prédictive positive de la sérologie pour VHS-2 dans les populations à faible prévalence ainsi que l'absence d'un test de confirmation rend le dépistage très complexe et donc non recommandé chez la femme enceinte asymptomatique. En présence d'une histoire de lésions génitales récidivantes chez l'un ou l'autre des partenaires, une évaluation par sérologie serait souhaitable. L'herpès néonatal dans ses différentes formes de présentation peut entraîner des séquelles neurologiques irréversibles ou même la mort du nouveau-né[23].

Épidémiologie

Au Canada, l'herpès génital par le VHS-2 touche environ une personne sur 5[22,24]. Il est difficile de calculer la prévalence de l'herpès génital de type 1 mais il est plus fréquent que le type 2 dans les épisodes initiaux chez la femme. Selon des études sérologiques, plus de 60 % des femmes en âge de procréer sont séropositives pour le VHS-1 et plus de 20 % pour le VHS-2[25]. La prévalence de la séroconversion au VHS-1 demeure stable selon l'âge des femmes, alors qu'elle augmente selon les groupes d'âge pour le VHS-2. Ainsi, la séroprévalence est de 7 % pour les 15-19 ans contre 28 % pour les 40-44 ans[24]. Seulement 2 % des femmes enceintes ont une séroconversion à VHS durant la grossesse. La majorité d'entre elles demeurent asymptomatiques[23].

ÉTIOLOGIE

Le VHS est un adénovirus à double brin linéaire encapsulé. Il existe deux sérotypes chez l'humain : le VHS-1 et le VHS-2[21,26]. Les deux types de virus peuvent causer l'herpès génital[22]. Une fois contracté, le virus reste dans l'organisme et évolue en trois phases, soit l'acquisition aussi appelée infection initiale (primaire ou non primaire), la récurrence symptomatique ou la récurrence non symptomatique incluant l'excrétion asymptomatique[21]. La période d'incubation moyenne de l'infection initiale est de quatre à six jours[21,26].

L'infection initiale primaire se manifeste chez les patientes qui ne sont pas porteuses d'anticorps VHS (1 ou 2). L'atteinte peut se présenter sous la forme de symptômes systémiques de type viral. Au niveau génital, on note la présence bilatérale de plusieurs vésicules évoluant vers des ulcères douloureux accompagnés d'adénopathies[22,27].

L'infection initiale non primaire constitue une première manifestation de l'herpès génital chez les patientes qui possèdent déjà des anticorps (généralement VHS-1). Sur le plan clinique, les symptômes systémiques sont rares et les lésions, moins nombreuses. L'infection initiale est suivie d'une période de latence d'une durée variable (lorsque le virus se loge au niveau des racines du ganglion sensitif), laquelle peut être entrecoupée d'épisodes de récurrences (90 % causées par VHS-2)[22]. Bien que celles-ci soient souvent asymptomatiques, l'excrétion virale demeure intermittente, ce qui fait que tout individu infecté est une source de contagion[22]. Une proportion importante des personnes atteintes d'herpès génital se présentent en clinique lorsqu'il y a récurrence. Si les manifestations cliniques de l'herpès génital sont les mêmes chez la femme enceinte et non enceinte, le risque de dissémination est cependant plus élevé chez cette dernière[28-31].

FACTEURS DE RISQUE

Infection initiale

Le principal mode de contamination est le contact direct cutanéo-muqueux avec des lésions herpétiques ou lors des phases d'excrétion asymptomatique. Les relations sexuelles non protégées favorisent la transmission du virus. Le risque de transmission du virus augmente avec la présence d'un nouveau partenaire, le nombre de partenaires sexuels et la fréquence des rapports sexuels. La femme est plus à risque de contracter une infection herpétique que l'homme[32]. Plus de 70 % des infections au VHS-2 contractées durant la grossesse sont asymptomatiques ou non reconnues[25]. Si l'autocontamination est rare, elle peut cependant survenir par le contact de la région atteinte avec une autre région du corps.

Récurrences

La fièvre, le stress ou une vive émotion, la fatigue, le décalage horaire, une chirurgie, la prise d'alcool, l'exposition aux rayons ultraviolets ainsi que les

relations sexuelles peuvent entraîner des récurrences. Il existe cependant peu de données permettant de confirmer ces facteurs de risque. On estime par ailleurs que 90 % des récurrences génitales sont causées par le VHS-2[22].

Effets de la grossesse sur l'herpès génital

La contamination peut survenir à tout moment pendant la grossesse. Les effets diffèrent selon le moment de l'acquisition du VHS. Ainsi, une première infection chez la femme enceinte serait associée à une incidence plus élevée de récurrences à l'accouchement ainsi qu'à une présentation clinique plus grave pouvant dégénérer en encéphalite ou en hépatite herpétiques dans de rares cas[29-31,33]. Les récurrences d'herpès génital semblent plus fréquentes chez la femme enceinte que chez la femme non enceinte. Elles sont également proportionnelles à l'âge gestationnel, car l'immunité cellulaire diminue à mesure que la grossesse avance[31,34].

Effets de l'herpès génital sur la grossesse

Certains auteurs affirment que la survenue d'une primo-infection au premier trimestre de la grossesse augmente le risque d'avortement spontané. Il s'agit toutefois d'une hypothèse controversée[35]. Des cas isolés d'anomalies (microcéphalie, hydrocéphalie, microphtalmie, calcifications intracrâniennes) survenant à la suite d'une infection congénitale contractée durant la grossesse ont par ailleurs été observés[31,36-38]. La majorité des mères avaient présenté des lésions herpétiques durant la grossesse, mais certaines n'avaient eu aucun diagnostic d'herpès auparavant, alors que d'autres n'avaient ressenti aucun symptôme depuis le début de la grossesse. Une primo-infection survenant vers la fin du deuxième ou au troisième trimestre augmenterait également le risque de travail prématuré, de retard de croissance intra-utérine et de transmission de l'infection au fœtus[21,31].

Effets néonatals

Définition

L'infection néonatale est généralement acquise en peri-partum (85 % des cas) par une exposition au virus contenu dans le tractus génital maternel[37]. Elle est rarement contractée *in utero* (5 % des cas)[33,37]. Le diagnostic est généralement posé dans le premier mois de vie[21,36]. L'acquisition postnatale survient dans 10 % des cas et elle est presque exclusivement causée par le VHS-1 par contact avec le personnel médical ou un membre de la famille[18]. L'incidence de l'herpès néonatal est évaluée à 1 sur 17 000 naissances vivantes, contre 1 pour 100 000 accouchements pour l'infection congénitale. Les experts estiment toutefois que ces incidences sont sous-estimées[36,37,39].

FACTEURS DE RISQUE

Le risque de transmission de l'infection au nouveau-né augmente en présence des facteurs cités dans le tableau V. Le stade de l'infection et le type d'accouchement sont des éléments importants à considérer. Ainsi, l'accouchement vaginal en présence de lésions génitales causées par une primo-infection entraîne un risque maximal, soit plus de 50 %, contre 30 % s'il s'agit d'un épisode primaire asymptomatique[31,40,41]. L'accouchement par voie vaginale lors de récurrences engendre un risque de 4 %. En l'absence de lésions, le risque est cependant inférieur à 1 %[21]. Lors d'une primo-infection, les lésions cervicales sont plus nombreuses et la charge virale excrétée est plus élevée et plus prolongée. Peu ou pas d'anticorps protecteurs (anti-VHS) maternels sont transmis passivement à l'enfant si la primo-infection a lieu au troisième trimestre ou si l'enfant naît prématurément[35]. Des anticorps de type IgG sont transmis passivement par la mère par la barrière placentaire, mais ils ne suffisent généralement pas à protéger le bébé contre une infection néonatale[36]. Rappelons que la transmission du VHS (et surtout du VHS de type 1) peut également se faire par contact avec un autre membre de la famille porteur de lésions herpétiques ou, à l'hôpital, par contact avec un membre de l'équipe soignante, un autre nouveau-né infecté ou du matériel contaminé (stéthoscope, biberon)[39]. Il est donc crucial de maintenir d'excellentes conditions d'hygiène pour prévenir la contamination postnatale. Dans certaines unités d'obstétrique et de pédiatrie, il est interdit de laisser un membre du personnel atteint d'herpès labial travailler en contact avec des patients.

Tableau V
Facteurs de risque de la transmission néonatale du VHS[21,26,31,40,41]

- Infection initiale qui survient au troisième trimestre
- Lésions multiples
- Lésions au niveau du col
- Accouchement par voie vaginale
- Rupture prolongée des membranes lors du travail (plus de 6 heures)
- Amniotomie
- Monitoring invasif sur le nouveau-né lors du travail (par ex., électrodes, forceps)
- Accouchement avant 38 semaines de gestation
- Âge maternel de moins de 21 ans

PRÉSENTATION CLINIQUE ET EFFETS À LONG TERME

Dans 45 % des cas, l'infection se manifeste sous forme de lésions vésiculaires cutanées, oculaires ou buccales sans atteinte neurologique ou disséminée[36]. L'administration rapide d'un antiviral intraveineux permet une meilleure évolution. Dans 30 % des cas toutefois, l'infection atteint le système nerveux central. L'herpès se caractérise alors par une léthargie, des difficultés alimentaires et des convulsions avec ou sans lésions cutanées apparentes[30,36]. L'incidence de mortalité est de 6 % si un antiviral est amorcé rapidement et la moitié des survivants garderont des séquelles neurologiques modérées à sévères[36]. Enfin, 25 %

auront une atteinte multisystémique induisant une sepsie mortelle chez 30 % des nouveau-nés, même si un traitement a rapidement été introduit[27,30,36,40,41]. Une prise en charge thérapeutique rapide permet donc une diminution de la mortalité des formes graves et de la morbidité globale à moins de 10 %, mais elle n'empêche pas les récurrences[40]. En présence de lésions, l'accouchement par césarienne est recommandé. Toutes les femmes enceintes atteintes d'une infection génitale au VHS devraient recevoir une prophylaxie antivirale à partir de 36 semaines de grossesse.

Outils d'évaluation

Il est important de relever au questionnaire un antécédent d'herpès génital tant chez la femme enceinte que chez son partenaire. En cas d'antécédent, il est recommandé de clarifier quel sérotype est présent chez la femme ou chez son partenaire. Les signes cliniques ne suffisent pas à distinguer les infections récemment acquises et les récurrences ou les infections de type 1 et de type 2.

En présence de lésions génitales, un test d'identification virale par culture ou par TAAN est recommandé. Les lésions peuvent être symptomatiques ou asymptomatiques. Des vésicules se transforment en pustules dans la région anogénitale. Ces vésicules évoluent en ulcères douloureux qui s'accompagnent d'adénopathies inguinales[33]. En plus de l'identification virale, des tests sérologiques peuvent être faits pour aider au diagnostic et faire la distinction entre une infection initiale et une récurrence[21,25]. Les TAAN sont supérieurs à la culture cellulaire, mais ils sont moins souvent disponibles. Ils sont aussi plus sensibles[21,42]. Si une nouvelle infection est suspectée, mais que les tests sérologiques ne montrent aucun VHS et que le virus n'est pas isolé d'une lésion, il est conseillé de répéter un test sérologique 6 et 12 semaines plus tard[26]. Les anticorps du VHS peuvent en effet mettre entre 2 à 12 semaines à se développer après la survenue d'une infection[21].

Un test d'identification viral de suivi n'est donc pas indiqué, sauf en présence de symptômes récurrents inhabituels ou lorsqu'on soupçonne la résistance comme cause d'échec thérapeutique et que l'on souhaite déterminer la sensibilité *in vitro* par culture cellulaire[42].

Prise en charge

Dépistage et prévention

La prévention de l'herpès néonatal implique autant la patiente que son partenaire. Ainsi, il est important d'offrir aux couples discordants (lorsque la patiente enceinte est séronégative et que son partenaire est séropositif ou de sérotypes différents, par exemple) des conseils visant à atténuer le risque d'acquisition d'une infection primaire au VHS pendant la grossesse[26,43]. La pratique de l'abstinence, tant en ce qui concerne les contacts oraux-anogénitaux que les contacts génitaux-anogénitaux, constitue la stratégie la plus efficace pour prévenir l'acquisition du

VHS au troisième trimestre et diminuer le risque d'herpès néonatal[26,36]. Selon des données portant sur des femmes non enceintes, l'administration d'un traitement suppresseur au partenaire masculin souffrant d'herpès génital pourrait permettre de diminuer le risque de transmission du virus sans toutefois remplacer les autres mesures préventives telles que l'utilisation du condom ou l'abstinence[26,36]. De plus, les femmes qui ne présentent pas d'antécédents d'infection au VHS, mais qui ont connu un partenaire présentant une infection génitale au VHS, devraient (avant la grossesse ou dès que possible pendant la grossesse) faire l'objet d'un dépistage sérologique spécifique afin de déterminer leur risque de contracter une infection génitale au VHS pendant la grossesse[43]. Ce dépistage devrait être répété entre la 32e et la 34e semaine de gestation.

TRAITEMENT, PROPHYLAXIE ET ACCOUCHEMENT

Selon les directives cliniques de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC), une infection initiale survenant durant la grossesse doit être traitée (tableau V). Les recommandations concernant la nécessité de traiter une récurrence pendant la grossesse sont cependant moins claires. Certains experts recommandent de traiter la patiente dès qu'il y a récurrence, quel que soit le moment de la grossesse, car des notifications d'infections intra-utérines fatales ont été rapportées mais habituellement lors d'infection initiale[37,38]. La prophylaxie antivirale réduit l'excrétion virale et la fréquence des récidives, ce qui se traduit par une transmission plus faible et une diminution du nombre de césariennes dues à la présence de lésions. De plus, la transmission passive des anticorps permet d'expliquer pourquoi le risque d'herpès néonatal est plus faible chez les femmes infectées avant la grossesse que chez celles qui ont été infectées pendant la grossesse. Enfin, la SOGC recommande l'administration d'un traitement suppressif à l'acyclovir ou au valacyclovir à partir de la 36e semaine de gestation chez toutes les femmes ayant présenté un herpès génital au VHS[43,44]. Cette thérapie peut être entreprise plus précocement chez les patientes qui présentent un risque d'accouchement avant terme. Cette recommandation fait suite à une revue faisant état de 7 études comparatives (dont 4 randomisées contrôlées) réalisées auprès de plus de 800 femmes sous acyclovir et 227 femmes sous valacyclovir[45,46]. Ainsi, le recours à une prophylaxie permet de diminuer de façon significative l'incidence de récurrence à l'accouchement, d'excrétion virale et de lésions herpétiques cliniques, et de procéder à une césarienne au moment du travail sans engendrer d'effets indésirables néonatals ou maternels[46]. Les preuves cliniques demeurent toutefois limitées et ne permettent pas d'associer le recours à la prophylaxie à une diminution de l'incidence de l'infection néonatale. Sheffields et coll. et, plus récemment, Pinninti et coll. rapportent des notifications d'infection congénitale et néonatale malgré la prise de prophylaxie[38,45,46]. C'est pourquoi toutes les patientes, qu'elles soient connues comme porteuses du VHS génital ou non, devraient être questionnées sur les symptômes d'herpès génital (incluant les prodromes) et subir un examen de la région anogénitale (incluant un examen visuel interne) afin de

détecter la présence de lésions herpétiques lorsqu'elles entrent en travail[26]. Une césarienne doit être planifiée en présence de symptômes prodromiques ou d'une lésion semblant indiquer une infection au VHS au moment de l'accouchement[26,43]. Si la césarienne diminue de façon significative le risque d'infection néonatale, elle ne l'élimine pas complètement. En effet, 33 % des cas d'herpès néonatal surviennent malgré la césarienne même sans qu'il y ait rupture des membranes. L'efficacité est maximale lorsque la césarienne est effectuée avant la rupture des membranes[30]. La césarienne n'est cependant pas indiquée en l'absence de lésions génitales en fin de grossesse chez une femme porteuse du VHS[30]. Les experts britanniques recommandent quant à eux le recours à la césarienne pour toutes les femmes ayant présenté une primo-infection dans les six semaines précédant le travail[47]. On rapporte par ailleurs que 80 % des nouveau-nés atteints d'herpès néonatal sont nés de mères asymptomatiques au moment de l'accouchement[48].

Les membres de l'équipe médicale doivent donc rester vigilants afin de détecter rapidement la survenue de cette infection chez le nouveau-né.

Traitements de l'herpès génital recommandés durant la grossesse

Les traitements pour les différentes phases de l'herpès génital sont présentés dans le tableau VI. Les données d'innocuité des antiviraux durant la grossesse sont présentées dans le chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse ».

L'acyclovir topique ne devrait pas être utilisé, car il n'a qu'une efficacité marginale pour traiter les symptômes locaux. Il ne soulage pas les symptômes systémiques et ne diminue pas l'excrétion virale[42]. Si la résistance du VHS aux antiviraux est très rare chez les personnes immunocompétentes, elle pourrait cependant permettre d'expliquer un échec de traitement chez les patients immunosupprimés[42]. Le traitement doit être commencé le plus rapidement possible après l'apparition des signes et symptômes. Idéalement, pour un épisode initial, dans les 72 premières heures après l'apparition des premiers symptômes ou après si lésions actives et, pour une récurrence, dans les 12 heures[42].

Tableau VI
Traitements de l'herpès génital recommandés durant la grossesse[18,26,30,33,42,43,45]

Traitement	Dose	Durée du traitement	Recommandations, commentaires
Infection initiale ou premier épisode clinique reconnu			
Acyclovir	200 mg par voie orale 5 fois par jour.	5 à 10 jours.	Les tests de suivi ne sont pas recommandés sauf en cas d'échec thérapeutique ou de symptômes récurrents inhabituels. Dans ce cas, il faut procéder à un test par culture cellulaire pour déterminer s'il y a résistance.
	400 mg par voie orale 3 fois par jour.	7 à 10 jours.	

Récurrence symptomatique			
ACYCLOVIR	200 mg par voie orale 5 fois par jour.	5 jours.	Les cultures de suivi ne sont pas recommandées sauf en cas d'échec thérapeutique ou de symptômes récurrents inhabituels.
	400 mg par voie orale 3 fois par jour.	5 jours.	
Encéphalite			
ACYCLOVIR	10 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 8 heures.	21 jours ou jusqu'à l'amélioration clinique de la patiente.	
Traitement suppressif			
ACYCLOVIR	400 mg par voie orale 3 fois par jour.	De la 36e semaine d'âge gestationnel jusqu'à l'accouchement*.	Recommandé pour les femmes ayant une primo-infection durant la grossesse ou des récurrences sévères ou fréquentes. Le nouveau-né doit demeurer sous surveillance étroite.
VALACYCLOVIR	500 mg par voie orale 2 fois par jour.	De la 36e semaine d'âge gestationnel jusqu'à l'accouchement*.	Les données sur l'efficacité du valacyclovir sont plus limitées.

*Peut être débuté plus tôt si risque d'accouchement prématuré

Traitements de l'herpès génital recommandés durant l'allaitement

L'herpès n'est pas une contre-indication à l'allaitement[20]. Les femmes qui ont des lésions herpétiques au niveau des seins devraient cependant s'abstenir d'allaiter[21]. Les lésions situées ailleurs que sur les seins devraient être couvertes et le lavage fréquent des mains est indiqué[49]. Les traitements recommandés figurent dans le tableau VII. Les données d'innocuité des antiviraux durant l'allaitement sont présentées dans le chapitre 29 « Anti-infectieux durant l'allaitement ». L'acyclovir et le valacyclovir demeurent les antiviraux de première intention pour le traitement de l'herpès génital durant l'allaitement.

Tableau VII
Traitements de l'herpès génital recommandés durant l'allaitement[26,33]

Ligne thérapeutique	Traitement antiviral	Dose	Durée du traitement	Recommandations, commentaires
Primo-infection ou premier épisode clinique reconnu				
Première intention	**ACYCLOVIR**	200 mg par voie orale 5 fois par jour.	5 à 10 jours.	Les cultures de suivi ne sont pas recommandées sauf en cas d'échec thérapeutique ou de symptômes récurrents inhabituels.
		400 mg par voie orale 3 fois par jour.	7 à 10 jours.	

Première intention (suite)	**Valacyclovir**	1 000 mg par voie orale 2 fois par jour.	7 à 10 jours.	
Récurrence symptomatique				
Première intention	**Acyclovir**	200 mg par voie orale 5 fois par jour.	5 jours.	Les cultures de suivi ne sont pas recommandées sauf en cas d'échec thérapeutique ou de symptômes récurrents inhabituels.
		400 mg par voie orale 3 fois par jour.	5 jours.	
	Valacyclovir	1 000 mg par voie orale 1 fois par jour.	5 jours.	
		500 mg par voie orale 2 fois par jour.	3 à 5 jours.	

Verrues génitales (condylomes)

Généralités

Définition

Les verrues génitales, aussi nommées condylomes ou condylomes acuminés, sont causées par les VPH 6 et 11, des génotypes à faible risque de cancer du col du virus du papillome humain (VPH)[7,18,50,51]. L'évolution naturelle consiste en une fluctuation de la taille et du nombre de condylomes et par une élimination des lésions lorsque la personne développe une réponse immunitaire protectrice. Cette résolution n'est cependant pas synonyme d'éradication virale, car il y aurait un état latent chez plusieurs personnes infectées[50].

Épidémiologie

Le VPH fait partie des ITSS les plus fréquentes[18,51,52]. On estime que 70 % des personnes sexuellement actives en Amérique du Nord seront infectées par le VPH au cours de leur vie[52]. Les données canadiennes révèlent une prévalence de près de 30 % chez les jeunes femmes dans la vingtaine. Les infections au VPH sont souvent acquises à l'adolescence et la majorité de ces cas (80 %) se résolvent spontanément en l'espace de 18 mois[50]. On soupçonne fortement la présence d'un risque de contagion après la disparition des lésions, mais la durée de cette période demeure inconnue[53]. La plupart des infections anogénitales à VPH sont asymptomatiques et subcliniques[18,50,52]. Des condylomes visibles à l'examen clinique ont été constatés chez près de 1 % des adultes américains sexuellement actifs[50]. On sait maintenant que l'infection à certains types de VPH (les plus fréquents) peut être prévenue par la vaccination des femmes et, plus récemment, des hommes[18,50,51,54]. La vaccination

des femmes qui présentent des lésions à VPH comme des condylomes ou Pap anormal pourrait empêcher l'apparition ultérieure de condylomes[55]. En Australie, les programmes de vaccination gratuite ont entraîné la disparition presque totale des condylomes[56].

Étiologie

Les génotypes anogénitaux du VPH sont des virus à ADN possédant une puissante affinité avec les muqueuses de l'anus, des voies génitales et des voies aérodigestives[9,18,50]. Plus de 130 types de VPH ont été classés selon le séquençage de l'ADN[18,50]. Les VPH de type 6 et 11 causent 95 % des condylomes[18,57]. Ces types de VPH comportent un faible risque de lésions précancéreuses ou cancéreuses[7,18,50-52]. La période d'incubation de la verrue génitale externe varie entre un et huit mois[50-52]. Les types de VPH oncogènes aussi appelés à risque élevé (comme les types 16 et 18) donnent lieu à des modifications cellulaires (dysplasie) et peuvent se compliquer en cancer du col utérin[50,58]. Le délai moyen entre l'acquisition d'un génotype du VPH à haut risque et la détection d'un cancer du col est de 20 ans[18,50]. Mentionnons également qu'aucun phénomène de protection croisée contre les infections persistantes à VPH n'a été démontré à ce jour[57]. Ainsi, l'infection simultanée par plus d'un génotype a été signalée chez 20 % des femmes ayant des condylomes[55]. L'infection simultanée par plusieurs types de VPH a par ailleurs été constatée chez 5 à 30 % des femmes atteintes du VPH[50].

Facteurs de risque

Les données épidémiologiques concernant les facteurs et les cofacteurs de risque d'infection au VPH sont contradictoires[50]. Il est généralement admis que les facteurs de risque pour le développement d'une infection au VPH sont les mêmes que pour les autres ITSS[9]. Plus particulièrement, le nombre de partenaires sexuels pendant la vie est un facteur fortement associé[18,50,51].

Effets de la grossesse sur les condylomes

L'état d'immunotolérance associé à la grossesse peut permettre la résurgence des condylomes. Des lésions peuvent donc apparaître, réapparaître, augmenter en nombre et en taille et devenir friables pendant la grossesse[7,18,50,51]. Elles se résorbent généralement après l'accouchement[50].

Effets des condylomes sur la grossesse

Le VPH n'est pas tératogène ni fœtotoxique. Il ne semble pas être associé à une augmentation du risque d'avortement spontané, de travail prématuré ni de mortinaissance[59]. Les condylomes peuvent cependant rendre difficile un accouchement par voie vaginale ou une épisiotomie lorsqu'ils obstruent le détroit inférieur ou lorsqu'ils sont suffisamment nombreux pour causer un saignement important[18,50].

Effets néonatals

La transmission périnatale de l'infection génitale au VPH est rare, mais elle peut être dramatique chez les cas symptomatiques[7,9,50]. Elle peut se manifester par l'apparition de lésions anogénitales et du tractus respiratoire et digestif chez le nouveau-né entre 3 mois et 2 ans de vie[46]. Des cas de papillomatose laryngée ont été diagnostiqués même lorsque la mère a accouché par césarienne en l'absence de rupture des membranes. L'accouchement par césarienne n'est pas recommandé pour prévenir la transmission de la mère à l'enfant[7,9,18,50].

Effets à long terme

Si la majorité des cas de verrues génitales sont causées par des génotypes du VPH à bas risque de cancer du col, 30 % des cas sont cependant associés à des VPH à haut risque et peuvent même, occasionnellement, être causées par des génotypes à risque élevé[7,18,50,57]. Une complication potentielle fréquente est la cytologie du col utérin anormale en présence de VPH à faible risque. En effet, une proportion non négligeable des lésions de bas grade et des atypies d'origine indéterminée est causée par ces VPH[7,9,18,50]. Toutefois, seule l'infection persistante par des types de VPH à risque élevé peut entraîner l'apparition de telles lésions[18,50]. Il est important de faire savoir aux femmes que le dépistage régulier d'une infection au VPH ou des dysplasies dans le col de l'utérus est un moyen efficace de réduire les taux de cancer du col[50]. De plus, les femmes doivent être informées que le fait d'avoir eu des condylomes est associé à un risque plus élevé de cancer[60].

Outils d'évaluation

De façon générale, le diagnostic des condylomes est établi à la suite d'une inspection visuelle[7,18]. Toutefois, la plupart des infections anogénitales au VPH sont asymptomatiques et subcliniques. Chez les femmes, les sites les plus fréquents sont le col utérin, le vagin, la vulve et l'anus[50,51]. Plusieurs sites peuvent être touchés en même temps. Les lésions intra-épithéliales observées sur un frottis de Pap indiquent généralement une affection du col utérin. Il est donc important que toutes les femmes qui sont ou qui ont déjà été sexuellement actives se soumettent régulièrement à un test de dépistage du cancer du col utérin. Les lignes directrices en matière de cytologie cervicale varient cependant d'une province canadienne à l'autre. Ainsi, les lignes directrices québécoises recommandent de commencer le dépistage à 21 ans et de le répéter tous les deux ou trois ans[61]. On ne recommande pas de colposcopie chez les femmes qui ont des condylomes sauf en présence de croissances ou de verrues visibles à l'examen clinique ou d'observations suspectes sur le col utérin ou dans le vagin et en cas de résultats anormaux au test Pap[7,9,18,50].

Traitements des condylomes recommandés durant la grossesse

L'intensité du traitement varie selon les spécialistes et les préférences des femmes. Certains spécialistes recommandent de traiter les condylomes durant la grossesse à cause de l'augmentation fréquente des lésions pendant cette période[7]. D'autres préfèrent retarder le traitement en raison d'une réponse insuffisante pendant la grossesse[50]. Enfin, une autre approche consiste à réserver le traitement aux situations où une obstruction significative du détroit inférieur nuit à un accouchement par voie vaginale[7]. Aucun essai clinique n'a été réalisé pour évaluer l'efficacité ou l'innocuité des traitements recommandés chez la femme enceinte. Les traitements suggérés dans le tableau VIII tiennent simplement compte des données d'innocuité de chacun des agents durant la grossesse.

Tableau VIII
Traitements des verrues génitales recommandés durant la grossesse[50,51,59,62,63]

Ligne thérapeutique	Traitement	Dose	Durée du traitement	Recommandations, commentaires
Première intention	**CRYOTHÉRAPIE** - Azote liquide - Dioxyde de carbone (glace sèche ou Histofreeze®) ou - Oxyde nitreux (à l'aide de cryosondes)	Application locale, 1 fois par semaine ou toutes les 2 à 3 semaines.	Répéter au besoin pendant un maximum de 3 à 4 mois selon l'évolution des lésions.	Administré par un professionnel de la santé. Bon taux de réponse. Le traitement agressif des lésions peut entraîner des cicatrices.
Deuxième intention	**ACIDE BI- OU TRICHLORACÉTIQUE 50 À 85 %**	Application locale 1 fois par semaine ou toutes les 2 à 3 semaines.	Répéter au besoin pendant un maximum de 6 à 8 semaines selon l'évolution des lésions.	Administré par un professionnel de la santé. Laisser sécher après l'application, n'a pas besoin d'être rincé. Protéger la peau saine avec de la gelée de pétrole, un onguent de xylocaïne à 2 % ou un mélange eutectique de lidocaïne et de prilocaïne. Peut occasionner des vésicules et des ulcérations lorsque l'acide coule sur la peau saine (utiliser un cure-dent ou une tige montée très fine).
	LASER À CO_2	Application locale.	Répéter au besoin.	Effectué par un professionnel de la santé. Bon taux de réponse. Utile en présence de lésions multiples. Peut occasionner des lésions et des cicatrices.

Deuxième intention (suite)	**Excision chirurgicale**			Effectué par un professionnel de la santé. Bon taux de réponse. Utile en présence de lésions multiples. Peut occasionner des lésions et des cicatrices.

Tableau IX
Données sur l'innocuité des traitements utilisés contre les verrues génitales pendant la grossesse

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Acide bi- ou trichloracétique[50,64]	• Faible absorption percutanée. • Pas d'augmentation du risque de malformation selon une étude de surveillance réalisée auprès de 405 femmes enceintes, dont 2 seulement au premier trimestre. • Produits neutralisés sur la peau et les muqueuses.	Considéré comme sécuritaire durant la grossesse.
Cryothérapie[50,59] - Azote liquide - Dioxyde de carbone - Oxyde nitreux (à l'aide de cryosondes)	• Pas d'association avec une augmentation des issues de grossesse défavorables.	La cryothérapie est un traitement de première intention durant la grossesse.
Imiquimod[59,65,66]	• Faible absorption percutanée (0,2 à 2,5 %). • Aucun effet tératogène observé chez 2 espèces animales. • Notification de 8 patientes traitées, dont 2 au premier trimestre, sans issue de grossesse défavorable.	Déconseillé durant la grossesse en raison du manque de données disponibles.
Laser à CO_2[9,50]	• Effets limités à la région traitée (aucun effet systémique connu). • Efficacité documentée chez la femme enceinte.	Peut être utilisé chez la femme enceinte pour le traitement des verrues importantes.
Dérivés du podophyllum[50,59,67]	• Aucun effet tératogène observé chez 3 espèces animales. • Dans une étude de surveillance réalisée auprès de 14 femmes traitées au premier trimestre, aucun indice de tératogénicité n'a été observé. • 4 notifications d'exposition : - 1 exposition entre 5 et 9 semaines de gestation (usage oral) : anomalies multiples ; - 2 notifications à la suite d'une application de podophyllum 25 % au niveau vulvaire entre 23 et 29 semaines chez l'une et entre 32 et 34 semaines chez l'autre : anomalies mineures des mains et des oreilles chez la première et neuropathie périphérique chez la mère et mort fœtale chez la seconde. - 1 notification d'applications multiples de podophyllum 20 % sur une grande surface au niveau vulvaire et vaginal à 26 semaines : aucune anomalie.	Contre-indiqués durant la grossesse.

Traitements des verrues génitales recommandés durant l'allaitement

Il n'y a pas de contre-indication à l'allaitement pour les femmes ayant des verrues génitales[20]. Aucun essai clinique n'a été réalisé pour évaluer l'efficacité ou l'innocuité des traitements recommandés chez la femme qui allaite. L'algorithme suggéré dans le tableau IX tient simplement compte des données d'innocuité de chacun des agents pendant l'allaitement.

Tableau X
Traitements des verrues génitales recommandés durant l'allaitement[50,51,59,62]

Ligne thérapeutique	Traitement	Dose	Durée du traitement	Recommandations, commentaires
Première intention	**CRYOTHÉRAPIE** - Azote liquide - Dioxyde de carbone ou - Oxyde nitreux (à l'aide de cryosondes)	Application locale, 1 fois par semaine ou toutes les 2 à 3 semaines.	Répéter au besoin.	Administré par un professionnel de la santé. Bon taux de réponse. Un traitement agressif des lésions peut entraîner des cicatrices.
	ACIDE BI- OU TRICHLORACÉTIQUE 50 À 85 %	Application locale 1 fois par semaine ou toutes les 2 à 3 semaines.	Répéter au besoin pendant un maximum de 6 à 8 semaines selon l'évolution des lésions.	Administré par un professionnel de la santé. Laisser sécher après l'application, n'a pas besoin d'être rincé. Protéger la peau saine avec de la gelée de pétrole, un onguent de xylocaïne à 2 % ou un mélange eutectique de lidocaïne et de prilocaïne. Peut occasionner des vésicules et des ulcérations lorsque l'acide coule sur la peau saine (utiliser un cure-dent ou une tige montée très fine).
	IMIQUIMOD - Crème 3,75 %	Application locale 1 fois par jour au coucher.	Maximum de 8 semaines.	Peut être appliqué par la patiente. Rincer 6 à 10 heures après l'application.
		Application locale 3 fois par semaine au coucher (laisser passer au minimum 1 journée entre les applications).	Maximum de 16 semaines.	Taux de récurrence inférieur à celui de tous les autres traitements confondus. Plus efficace si les lésions sont humides, molles ou localisées sur des surfaces humides ou dans des régions intertrigineuses.

Deuxième intention	**Laser à CO_2**	Application locale.	Répéter au besoin.	Effectué par un professionnel de la santé. Bon taux de réponse. Utile en présence de lésions multiples. Peut occasionner des lésions et des cicatrices.
	Excision chirurgicale			Effectué par un professionnel de la santé. Bon taux de réponse. Utile en présence de lésions multiples. Peut occasionner des lésions et des cicatrices.

Tableau XI
Données sur l'innocuité des traitements utilisés contre les verrues génitales pendant l'allaitement

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Acide bi- ou trichloracétique[50,68]	• Aucune donnée sur le transfert dans le lait maternel n'a été retracée.	En raison de la petite surface d'application et de l'absorption topique très faible, un effet pour le nourrisson est très peu probable.
Cryothérapie[50,59] - Azote liquide, - Dioxyde de carbone - Oxyde nitreux (à l'aide de cryosondes)	• Aucune donnée retracée. • Effet généralement limité à l'épiderme.	La cryothérapie est un traitement de première intention durant l'allaitement.
Imiquimod[59,67,69] - Crèmes 3,75 et 5 %	• Aucune donnée sur le transfert dans le lait maternel n'a été retracée. • Faible absorption percutanée (0,2 à 2,5 %). • Demi-vie d'élimination longue (20 heures) et poids moléculaire faible (240 daltons) ne permettent pas d'exclure un passage. Cependant, la biodisponibilité topique est minime.	En raison de la petite surface d'application ainsi que de la faible absorption percutanée, un effet pour le nourrisson est peu probable.
Laser à CO_2[46]	• Effet généralement limité à la région traitée.	Peut être utilisé en période d'allaitement pour le traitement des verrues importantes.
Dérivés du podophyllum[50,59,67,69]	• Aucune donnée sur le transfert dans le lait maternel n'a été retracée. • Biodisponibilité topique pouvant être significative. • Certains auteurs recommandent d'attendre au moins 4 heures avant d'allaiter et d'effectuer un suivi des symptômes gastro-intestinaux.	Privilégier les autres options de traitement.

Syphilis

Généralités

Définition

Une syphilis non traitée évolue en cinq stades et présente donc des manifestations cliniques très variées[70,71]. La syphilis primaire correspond à l'apparition initiale d'un chancre génital et d'une adénopathie locale au site d'inoculation. La syphilis secondaire se manifeste par des éruptions cutanées, des condylomes plats et des symptômes systémiques comme des adénopathies, de la fièvre, un malaise général, des arthralgies et des céphalées. La syphilis latente précoce décrit la période asymptomatique subséquente et s'échelonne sur une période de moins d'un an après l'obtention d'une sérologie positive. Ces trois stades correspondent à ce qu'on appelle la syphilis infectieuse. La syphilis latente tardive décrit la période asymptomatique survenant plus d'un an après l'obtention l'inoculation positive[70]. Enfin, la syphilis tertiaire se caractérise par des atteintes neurologiques, ophtalmiques et cardiovasculaires et par des lésions gommeuses, entre autres[70-72].

Épidémiologie

Depuis les années 2000, les cas de syphilis sont en hausse. Les autorités ont même parlé d'une épidémie en 2003. Entre 2000 et 2008, 1 714 cas de syphilis infectieuse ont été rapportés au Québec. Au Canada, le taux d'infection chez les femmes âgées de 20 à 24 ans est passé de 0,8 % en 1997 à 3,6 % en 2008[71]. Malgré cette augmentation, les femmes sont moins touchées que les hommes. Au Québec, 13 cas féminins de syphilis infectieuse ont été déclarés en 2004, puis de 6 à 8 cas chaque année entre 2005 et 2008[52,73]. Ces cas ne se rapportent pas à un groupe d'âge en particulier. Environ les trois quarts de ces femmes, soit 36, étaient en âge de procréer (l'intervalle d'âge se situait entre 15 et 44 ans). Le taux de syphilis congénitale est passé de 0 % en 2004 à 0,7 % en 2008. En janvier 2011, le premier cas de syphilis congénitale depuis 10 ans a été rapporté au Québec et on note également une éclosion de la syphilis chez les jeunes hétérosexuels[6,74].

Étiologie

La syphilis est causée par *Treponema pallidum*, un spirochète Gram négatif hélicoïdal[72,73]. Il s'agit d'une affection strictement humaine à transmission vénérienne et transplacentaire[74]. La période moyenne d'incubation varie entre trois jours et trois mois, mais elle se situe généralement autour de trois semaines[72,73].

Facteurs de risque

Les facteurs de risque incluent les relations sexuelles avec une personne atteinte, les partenaires sexuels multiples, les antécédents de syphilis et d'autres ITSS, la séropositivité pour le VIH, la provenance d'un pays où la prévalence de la syphilis

et du VIH est élevée et les relations sexuelles avec des personnes de ces pays, la prostitution ainsi que l'utilisation de drogues injectables[6,70,72].

Effets de la grossesse sur la syphilis

La grossesse n'a pas d'effet connu sur l'évolution de la syphilis.

Effets de la syphilis sur la grossesse

Une syphilis infectieuse anténatale non traitée risque d'affecter le fœtus et d'entraîner une naissance prématurée, voire une mortinaissance[75]. L'infection est généralement acquise par voie transplacentaire, mais elle peut aussi être transmise au moment de l'accouchement[75,76]. Le risque de transmission verticale est estimé à 29 % en cas de syphilis primaire non traitée à l'accouchement, de 59 % en cas de syphilis secondaire non traitée, de 50 % en cas de phase de latence inférieure à un an et de 13 % en cas de phase de latence de plus d'un an. Le risque de mortalité quant à lui est estimé à près de 40 %[77]. Le risque de séquelles pour le fœtus dépend du moment de l'infection et du délai avant l'initiation d'un traitement adéquat[78].

Effets néonatals

La transmission verticale de la bactérie spirochète *T. pallidum* par voie transplacentaire peut survenir à tout moment durant la grossesse. Les cas de nouveau-nés infectés mais asymptomatiques surviennent surtout lors d'une transmission au troisième trimestre[75]. Le risque de transmission de l'infection est plus élevé dans les premiers stades, car le nombre de spirochètes dans le sang est plus élevé. La syphilis congénitale précoce peut se présenter comme une infection fulminante disséminée ou comme une neurosyphilis[70,73]. L'affection peut aussi causer un *hydrops fetalis*, une hépatosplénomégalie, une lymphadénopathie, des désordres hématologiques, des lésions mucocutanées et osseuses et des retards de croissance[78,79]. L'infection peut être silencieuse à la naissance et ne devenir apparente qu'à l'âge de 2 ans[78].

Effets à long terme

À long terme, la syphilis tertiaire peut entraîner des complications graves, notamment des lésions du système nerveux central, de l'appareil cardiovasculaire, de l'œil, de la peau et d'autres organes internes[79,80].

Les lésions tardives de la syphilis congénitale, les malformations osseuses et les anomalies dentaires et neurologiques, entre autres, apparaissent graduellement durant les 20 premières années de vie de l'enfant[80].

Outils d'évaluation

Le stade d'évolution de la maladie devrait être pris en compte afin d'effectuer un diagnostic adéquat. Les examens directs, qui démontrent la présence du

tréponème, sont indiqués pour la syphilis primaire et secondaire et pour la syphilis congénitale précoce, mais ils sont rarement disponibles. Les tests sérologiques demeurent la méthode la plus couramment utilisée pour dépister la syphilis[75]. Il est possible d'effectuer deux types de tests sérologiques de la syphilis : les tests non tréponémiques et les tests tréponémiques. Ces deux types de tests aident au diagnostic et au suivi post-thérapeutique[76]. Les tests non tréponémiques incluent le test rapide de la réagine plasmatique (RPR) et le test au rouge de toluidine (TRUST). Les titres d'anticorps non tréponémiques sont généralement corrélés avec l'activité de la maladie et servent donc à surveiller la réponse au traitement ainsi que la réinfection[76]. Les résultats de ces tests sont quantitatifs. Un changement du titre de l'ordre de 4 (ou 2 dilutions) est considéré nécessaire pour démontrer une différence cliniquement significative (par ex., changement de 1:16 à 1:4 ou de 1:8 à 1:32). La validité des deux tests est similaire, mais leurs résultats ne peuvent être comparés directement[76].

Les tests tréponémiques comprennent les essais immuno-enzymatiques (EIA), qui sont de plus en plus utilisés pour le dépistage vu leur sensibilité et leur caractère automatisé, mais qui sont légèrement moins spécifiques. Les résultats positifs obtenus à l'aide de ces tests doivent être confirmés par un autre test tréponémique et par un test non tréponémique. Le test d'agglutination de *T. pallidum* (TP-PA) et le test d'anticorps anti-tréponémique fluorescent absorbé (FTA-ABS) aident à confirmer le diagnostic de syphilis. Ces tests continuent généralement d'être réactifs pendant la vie des personnes affectées par la syphilis, quel que soit le traitement. La technique de la réaction en chaîne de la polymérase (RCP) est de plus en plus utilisée pour dépister les lésions primaires, la syphilis congénitale et la neurosyphilis. Puisque chacun de ces tests a ses limites, incluant la possibilité de faux positifs, l'utilisation d'un test sérologique seul est insuffisante pour établir un diagnostic de syphilis. Par conséquent, les personnes qui obtiennent un résultat positif avec un test non tréponémique ou un ELISA devraient également passer un test tréponémique pour confirmer le résultat[76].

Traitements de la syphilis recommandés durant la grossesse et l'allaitement

Étant donné la résurgence de la syphilis au Canada et les risques associés durant la grossesse, il est important que toutes les femmes enceintes se soumettent à un test de dépistage de la syphilis lors de leur première visite prénatale[70]. Les tests devraient être répétés ultérieurement pendant la grossesse chez les femmes qui présentent un risque élevé d'infection[76,80].

Le traitement de la syphilis chez la femme enceinte est le même que chez la femme non enceinte. La pénicilline G benzathine est le seul antibiotique efficace pour traiter tous les stades de la syphilis infectieuse (primaire, secondaire et latente précoce). En cas d'infection survenant durant la grossesse, il s'agit du seul traitement permettant de prévenir la syphilis congénitale[70]. On recommande

donc aux femmes enceintes allergiques de se soumettre à un traitement de désensibilisation par l'administration orale d'une solution de pénicilline V à des doses de plus en plus concentrées dans des volumes inversement plus grands[76]. La désensibilisation devrait être effectuée à l'hôpital afin d'assurer un suivi étroit des réactions allergiques possibles. L'administration parentérale de la pénicilline devrait être faite dans les 30 minutes suivant la fin de la désensibilisation. Le traitement de la neurosyphilis est assuré par l'administration de pénicilline G sodique par voie intraveineuse[70,76].

Le tableau XII présente les posologies de pénicilline recommandées pour le traitement de la syphilis durant la grossesse et l'allaitement et chez le nouveau-né infecté[76]. Toute femme ayant reçu un nouveau diagnostic de syphilis durant la grossesse devrait être traitée en fonction du stade de son infection. Chez les patientes atteintes d'une syphilis secondaire en fin de grossesse (plus de 20 semaines de grossesse), le traitement conventionnel est toutefois associé à un risque persistant de mort fœtale et de syphilis congénitale. Il est donc recommandé d'administrer une dose supplémentaire de pénicilline G benzathine à ces patientes, même si l'efficacité d'une telle mesure n'a pas été évaluée[76]. Les traitements de première intention pour la femme qui allaite sont les mêmes que pour la population générale.

Il est recommandé d'utiliser le condom ou de s'abstenir d'avoir des relations sexuelles jusqu'à ce que la syphilis soit guérie[70]. Selon le stade de la maladie, il importe de rechercher et traiter tous les partenaires sexuels de la personne infectée, tel que recommandé par le Programme québécois d'intervention préventive auprès des personnes atteintes d'une ITSS et auprès de leurs partenaires[13].

Les données d'innocuité des antibiotiques durant la grossesse et l'allaitement sont présentées aux chapitres 28 « Anti-infectieux durant la grossesse » et 29 « Anti-infectieux durant l'allaitement ».

Suivi du traitement

Dans les 24 heures suivant l'administration de l'antibiotique, les patientes enceintes de plus de 20 semaines ont un risque d'environ 40 % de développer la réaction anamnestique de Jarisch-Herxheimer[76,80]. Cette réaction se manifeste par des frissons, de la fièvre, une myalgie, des céphalées, une hypotension, une tachycardie et de l'irritabilité. La réaction de Jarisch-Herxheimer survient le plus souvent chez les patientes atteintes de syphilis primaire. Les symptômes se résolvent spontanément en 12 à 24 heures et peuvent être soulagés par la prise d'acétaminophène[76]. Des contractions utérines et une décélération fœtale peuvent aussi se produire lors de cette réaction, ce qui pousse certains centres à hospitaliser la patiente pour surveillance fœtale lors du traitement. Cela ne devrait cependant en aucun cas retarder le traitement[76].

Pendant la seconde moitié de la grossesse, la prise en charge peut être facilitée par une échographie fœtale permettant de déceler la présence d'une syphilis congénitale (hépatomégalie, ascite et anasarque). Cependant, celle-ci ne doit pas

retarder l'initiation du traitement. Le traitement de la syphilis congénitale est associé à un risque d'échec thérapeutique et nécessite une prise en charge par une équipe spécialisée.

Tableau XII
Traitements de la syphilis recommandés durant la grossesse et l'allaitement[7,70,73,76,80,81]

Ligne thérapeutique	Antibiotique	Dose	Durée du traitement	Recommandations, commentaires
Syphilis primaire, syphilis secondaire et syphilis latente précoce (moins d'un an)				
Première intention	**PÉNICILLINE G BENZATHINE**	2,4 millions d'unités par voie intramusculaire.	1 dose.	En cas de syphilis secondaire chez une patiente à plus de 20 semaines de gestation, répéter la dose une semaine plus tard. Les titres sérologiques devraient être répétés à 28-32 semaines et à l'accouchement. Faire un suivi par test non tréponémique 1, 3, 6 et 12 mois après le traitement.
Syphilis latente tardive, syphilis latente de durée inconnue, syphilis tertiaire (incluant des symptômes cardiovasculaires et la présence de lésions granulomateuses)				
Première intention	**PÉNICILLINE G BENZATHINE**	2,4 millions d'unités par voie intramusculaire 1 fois par semaine.	3 semaines.	Faire un suivi par test non tréponémique 12 et 24 mois après le traitement.
Neurosyphilis				
Deuxième intention	**PÉNICILLINE G SODIQUE**	3 à 4 millions d'unités par voie intraveineuse toutes les 4 heures (18 à 24 millions d'unités par jour).	10 à 14 jours.	En cas de pléiocytose dans le fluide cérébrospinal (FCS), prévoir des examens du FCS tous les 6 mois jusqu'à obtention d'un décompte cellulaire normal. Faire un suivi par test non tréponémique 6, 12 et 24 mois après le traitement.
Deuxième intention	**PÉNICILLINE PROCAÏNE ET PROBÉNÉCIDE**	2,4 millions d'unités par voie intramusculaire et 500 mg par voie orale 4 fois par jour.	10 à 14 jours.	La durée de traitement est plus courte que celle de la syphilis latente tardive ou de durée inconnue. Par conséquent, le traitement de la neurosyphilis peut être suivi de celui de la syphilis latente.

Références

1. Agence de la santé publique du Canada. « Femmes enceintes ». In : *Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement, 2008 (mise à jour 2010)*. www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/guide-lignesdir-fra.php [consulté le 3 juillet 2012]
2. Agence de la santé publique du Canada. *Rapport sur les infections transmissibles sexuellement au Canada : 2008*, 2010. www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/report/sti-its2008/PDF/10-047-STI_report_fra-r1.pdf [consulté le 28 décembre 2011]
3. Ministère de la Santé et des Services sociaux. *Guide québécois de dépistage des infections transmissibles sexuellement et par le sang, 2006*. http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2005/05-317-03.pdf [consulté le 29 décembre 2011]
4. Agence de la santé publique du Canada. « Infection à Chlamydia ». In : *Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement, 2008 (mise à jour 2010)*. www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/guide-lignesdir-fra.php [consulté le 28 décembre 2011]
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). « Chlamydial infections ». In : *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep* 2010 ; 59 : 44-9.
6. Lambert G, Venne S, Minzunza S. *Portrait des infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS) au Québec*. Québec : Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux ; 2011. www.msss.gouv.qc.ca
7. Hollier LM, Workowski K. « Treatment of sexually transmitted infections in pregnancy ». *Clin Perinatol* 2005 ; 32 : 629-56.
8. Peipert JF. « Clinical practice. Genital chlamydial infections ». *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 2 424-30.
9. Jackson SL, Soper DE. « Sexually transmitted diseases in pregnancy ». *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997 ; 24 : 631-44.
10. Darville T. « Chlamydia trachomatis infections in neonates and young children ». *Semin Pediatr Infect Dis* 2005 ; 16 : 235-44.
11. Centre de collaboration nationale des maladies infectieuses. *Les TAAN pour le dépistage de la gonorrhée et des infections à Chlamydia : analyse de la précision diagnostique, de la rentabilité et de l'acceptabilité (Note Mauve)*. www.ccnmica/files/Purple_Paper_Note_mauve/NM_16_FR.pdf [consulté le 3 juillet 2012]
12. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. *Infection à Chlamydia trachomatis, infection à Neisseria gonorrhoeae : traitement pharmacologique*. Québec:INESS; 2012.
13. Direction générale de la protection de la santé publique du ministère de la Santé et des Services sociaux. *Programme québécois d'intervention préventive auprès des personnes atteintes d'une infection transmissible sexuellement et auprès de leurs partenaires*. Québec : Ministère des la Santé et des Services Sociaux ; 2004. www.msss.gouv.qc.ca/
14. Bozicevic I, Fenton KA, Martin IM, et al. « Epidemiological correlates of asymptomatic gonorrhea ». *Sex Transm Dis* 2006 ; 33 : 289-95.
15. Agence de la santé publique du Canada. « Infections gonococciques ». In : *Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement, 2008 (mise à jour 2010)*. www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/guide-lignesdir-fra.php [consulté le 28 décembre 2011]
16. Bourgault A, Couillard M. *Rapport d'activités 2010-2011 du Laboratoire de santé publique du Québec*. www.inspq.qc.ca/publications/1382_RappAct2010-2011LSPQ.pdf [consulté le 24 mai 2012]
17. Woods CR. « Gonococcal infections in neonates and young children ». *Semin Pediatr Infect Dis* 2005 ; 16 : 258-70.
18. Workowski KA, Berman S. « Sexually transmitted diseases treatment guidelines : 2010 » *MMWR Recomm Rep* 2010 ; 59 : 1-110.
19. Centers for disease control and prevention (CDC). Global Health - Division of parasitic diseases and malaria. « Lice ». www.cdc.gov/parasites/lice [consulté le 10 avril 2012].
20. Lawrence RA, Lawrence RM. *Breastfeeding: A guide for the medical profession*. 5th ed. St-Louis : Mosby Inc. ; 1999.
21. Westhoff GL, Little SE, Caughey AB. « Herpes simplex virus and pregnancy: a review of the management of antenatal and peripartum herpes infections ». *Obstet Gynecol Surv* 2011 ; 66 : 629-38.

22. Charest L, Stében M. « L'herpès génital chez la femme, où en sommes nous ? » *Le médecin du Québec* 2002 ; 37 : 67-72.

23. Brown ZA, Selke S, Zeh J, et al. « The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy ». *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 509-15.

24. Patrick DM, Dawar M, Cook DA, Krajden M, Ng HC, Rekart ML. « Antenatal seroprevalence of herpes simplex virus type 2 (HSV-2) in Canadian women: HSV-2 prevalence increases throughout the reproductive years ». *Sex Transm Dis* 2001 ; 28 : 424-8.

25. Brown ZA, Gardella C, Wald A, Morrow RA, Corey L. « Genital herpes complicating pregnancy ». *Obstet Gynecol* 2005 ; 106 : 845-56.

26. Agence de la santé publique du Canada. « Infection génitale au virus Herpes simplex ». In : *Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement, 2008 (mise à jour 2010)*. www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti_its/guide-lignesdir-fra.php [consulté le 30 mars 2012]

27. Kesson AM. « Management of neonatal herpes simplex virus infection ». *Paediatr Drugs* 2001 ; 3 : 81-90.

28. Brochet MS. « L'herpès pendant la grossesse et l'allaitement chez le nouveau-né : prévention et traitement ». *Québec Pharmacie* 2005 ; 52 : 448-52.

29. Lecat M. « Herpès cutanéo-muqueux chez l'immunocompétent et grossesse ». *Ann Dermatol Venereol* 2002 ; 129 : 523-32.

30. Leung DT, Sacks SL. « Current treatment options to prevent perinatal transmission of herpes simplex virus ». *Expert Opin Pharmacother* 2003 ; 4 : 1 809-19.

31. Scott LL, Hollier LM, Dias K. « Perinatal herpes virus infections. Herpes simplex, varicella, and cytomegalovirus ». *Infect Dis Clin North Am* 1997 ; 11 : 27-53.

32. Mertz GJ, Benedetti J, Ashley R, Selke SA, Corey L. « Risk factors for the sexual transmission of genital herpes ». *Ann Intern Med* 1992 ; 116 : 197-202.

33. Brochet MS. « L'herpès pendant la grossesse et l'allaitement chez le nouveau-né : prévention et traitement ». *Québec Pharmacie* 2005 ; 52 : 448-52.

34. Henrot A. « Transmission materno-fœtale et indirecte de l'infection HSV, traitement et prévention ». *Ann Dermatol Venereol* 2002 ; 129 : 533-49.

35. Brown ZA, Benedetti J, Selke S, Ashley R, Watts DH, Corey L. « Asymptomatic maternal shedding of herpes simplex virus at the onset of labor: relationship to preterm labor ». *Obstet Gynecol* 1996 ; 87 : 483-8.

36. Gardella C, Brown Z. « Prevention of neonatal herpes ». *BJOG* 2011 ; 118 : 187-92.

37. Marquez L, Levy ML, Munoz FM, Palazzi DL. « A report of three cases and review of intrauterine herpes simplex virus infection ». *Pediatr Infect Dis J* 2011 ; 30 : 153-7.

38. Pinninti SG, Angara R, Feja KN, et al. « Neonatal herpes disease following maternal antenatal antiviral suppressive therapy: A multicenter case series ». *J Pediatr* 2012;161:134-8

39. Morand P. « Histoire naturelle de l'infection à herpès simplex de type 1 et 2. Excrétion virale asymptomatique. Transmission mère-enfant. Transmission indirecte ». *Ann Dermatol Venereol* 2002 ; 129 : 577-85.

40. Beer F, Herrussot MC, François C, et al. « Récurrence herpétique après un herpès cutané néonatal ». *Les nouvelles dermatologiques* 1993 ; 12 : 684-5.

41. Brown Z. « Preventing herpes simplex virus transmission to the neonate ». *Herpes* 2004 ; 11 Suppl 3 : 175A-86A.

42. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. *Herpès génital : traitement pharmacologique.* Québec : INESSS ; 2012. www.inesss.qc.ca/

43. Money D, Steben M. « Guidelines for the management of herpes simplex virus in pregnancy ». *J Obstet Gynaecol Can* 2008 ; 30 : 514-26.

44. ACOG Practice Bulletin. « Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. No. 82 June 2007. Management of herpes in pregnancy ». *Obstet Gynecol* 2007 ; 109 : 1 489-98.

45. Sheffield JS, Hill JB, Hollier LM, et al. « Valacyclovir prophylaxis to prevent recurrent herpes at delivery: a randomized clinical trial ». *Obstet Gynecol* 2006 ; 108 : 141-7.

46. Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, Stuart GS, Wendel GD. « Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review ». *Obstet Gynecol* 2003 ; 102 : 1 396-403.

47. RCOG. *Management of Genital Herpes in Pregnancy*. Green-top Guideline N°30, 2007. London : RCOG ; 2007.

48. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selke S, Zeh J, Corey L. « Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant ». *JAMA* 2003 ; 289 : 203-9.

49. American Academy of Pediatrics. « Herpes Simplex ». In : Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 28th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics ; 2009 : [363-373].

50. Agence de la santé publique du Canada. « Infections génitales au virus du papillome humain (VPH) ». In : *Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement 2008 (mise à jour 2010)* www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/guide-lignesdir-fra.php [consulté le 30 mars 2012]

51. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. *Condylomes (verrues génitales) : traitement pharmacologique.* 2012. www.inesss.qc.ca/

52. Ministère de la Santé et des Services sociaux. *Portrait des infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS) au Québec - Année 2008 (et projections 2009).* Collection Analyse et surveillance no 35. www.msss.gouv.qc.ca/sujets/prob_sante/itss/index.php?guides [consulté le 3 juillet 2012]

53. Insinga RP, Perez G, Wheeler CM, et al. « Incidence, duration, and reappearance of type-specific cervical human papillomavirus infections in young women ». *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010 ; 19 : 1 585-94.

54. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. « Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males ». *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 401-11.

55. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, et al. « Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data ». *BMJ* 2012 ; 344 : e1401.

56. Read TR, Hocking JS, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS, Fairley CK. « The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme ». *Sex Transm Infect* 2011;87:544-7.

57. Garland SM. « Can cervical cancer be eradicated by prophylactic HPV vaccination? Challenges to vaccine implementation ». *IJMR* 2009 ; 130 : 311-21.

58. Elit L, Jimenez W, McAlpine J, Ghatage P, Miller D, Plante M. « SOGC-GOC-SCC Joint Policy Statement. No. 255, March 2011. Cervical cancer prevention in low-resource settings ». *J Obstet Gynaecol Can* 2011 ; 33 : 272-9.

59. Schaefer C, Peters P, Miller RK. *Drugs During Pregnancy and Lactation.* 2nd ed : Boston : Elsevier ; 2007.

60. Nordenvall C, Chang ET, Adami HO, Ye W. « Cancer risk among patients with condylomata acuminata ». *Int J Cancer* 2006 ; 119 : 888-93.

61. Groupe de travail sur les lignes directrices pour le dépistage du cancer du col utérin au Québec. *Lignes directrices sur le dépistage du cancer du col utérin au Québec.* www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1279_LignesDirectDepistCancerColUterin.pdf [consulté le 3 juillet 2012]

62. Frey Tirri B. « Antimicrobial topical agents used in the vagina ». *Curr Probl Dermatol* 2011 ; 40 : 36-47.

63. Mancuso P. « Dermatologic manifestations of infectious diseases in pregnancy ». *J Perinat Neonatal Nurs* 2000 ; 14 : 17-38 ; quiz 123-4.

64. Heinonen O, Slone D, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy.* 1st ed. Littleton : John Wright Publishing Sciences Group ; 1977.

65. Einarson A, Costei A, Kalra S, Rouleau M, Koren G. « The use of topical 5% imiquimod during pregnancy: a case series ». *Reprod Toxicol* 2006 ; 21 : 1-2.

66. Maw RD. « Treatment of external genital warts with 5% imiquimod cream during pregnancy: a case report ». *BJOG* 2004 ; 111 : 1 475.

67. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation.* 9th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2011.

68. Anderson PO, Sauberan J. *LactMed (Drugs and Lactation Database)* http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT [consulté le 1 avril 2012]

69. Hale TW. *Medications and Mother's Milk.* 14th ed. Amarillo : Hale Publishing ; 2010.

70. Agence de la santé publique du Canada. « Syphilis ». In : *Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement, 2008 (mise à jour 2010).* www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/guide-lignesdir-fra.php [consulté le 28 décembre 2011]

71. Agence de la santé publique du Canada. *Cas déclarés et taux de syphilis infectieuse au Canada selon le groupe d'âge et le sexe, 1993-2007*, 2009. www.phac-aspc.gc.ca [consulté le 15 février 2011]

72. Ficarra G, Carlos R. « Syphilis: the renaissance of an old disease with oral implications ». *Head Neck Pathol* 2009 ; 3 : 195-206.

73. Clinique L'Actuel. *La syphilis*, 2010. www.cliniquelactuel.com/la_syphilis?s=2&&ss=3 [consulté le 12 février 2011]

74. Directeur de santé publique de Montréal. *Appel à la vigilance : syphilis congénitale*, 2011. www.dsp.santemontreal.qc.ca/mobile/espace_du_directeur/rubriques/appel_a_la_vigilance_syphilis_congenitale.html [consulté le 23 février 2011]

75. Costa MC, Demarch EB, Azulay DR, Perisse AR, Dias MF, Nery JA. « Sexually transmitted diseases during pregnancy: a synthesis of particularities ». *An Bras Dermatol* 2010 ; 85 : 767-82 ; quiz 83-5.

76. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). « Syphilis ». In : *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep* 2010 ; 59 : 26-39.

77. Walker GJ, Walker DG. « Congenital syphilis: a continuing but neglected problem ». *Semin Fetal Neonatal Med* 2007 ; 12 : 198-206.

78. Askin DF. « Intrauterine infections ». *Neonatal Netw* 2004 ; 23 : 23-30.

79. Hyman EL. « Syphilis ». *Pediatr Rev* 2006 ; 27 : 37-9.

80. Nizard J, Benoist G. « Syphilis et grossesse ». *J Gynécologie Biologie Reproduction* 2008 ; 37 : 37-9.

81. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. *Syphilis : traitement pharmacologique*. Québec:INESSS ; 2012. www.inesss.qc.ca/

Chapitre 33

Infections urinaires

Ema Ferreira et Anne-Marie Côté

Généralités

Définition

Les atteintes urinaires sont fréquentes durant la grossesse. Elles comprennent la bactériurie asymptomatique et les infections urinaires, soit la cystite et la pyélonéphrite aiguë (PNA)[1].

Tableau I
Définition des infections urinaires[2]

Infection urinaire	Définition
Bactériurie asymptomatique	• Présence de bactéries dans l'urine > 10^8 colonies bactériennes/L (10^5 colonies bactériennes/mL)
Infection urinaire basse (cystite aiguë)	• Infection de la vessie • Brûlure mictionnelle, impériosité, pollakiurie, nycturie, sensibilité sus-pubienne et urine nauséabonde • Absence de symptômes systémiques ou de fièvre
Infection urinaire haute (pyélonéphrite aiguë, PNA)	• Infection du parenchyme rénal et du système collecteur • Infection systémique grave incluant le choc septique • Présence de fièvre, frissons, nausées, vomissements et douleur costovertébrale ou lombaire • Symptômes d'infection urinaire basse parfois absents

Épidémiologie

L'incidence de la bactériurie asymptomatique se situe entre 2 et 14 % chez la femme enceinte, comme chez la femme non enceinte[1]. La cystite complique 1 à 4 % des grossesses et la PNA affecte 1 à 2 % des femmes enceintes[1,3].

Étiologie

Les bactéries qui causent les infections urinaires sont les mêmes chez les femmes enceintes que chez les femmes non enceintes. *Escherichia coli* est responsable de jusqu'à 90 % des infections urinaires. D'autres bâtonnets Gram négatif, comme le *Proteus mirabilis* et le *Klebsiella pneumoniae*, sont également retrouvés. Les bactéries à Gram positif comme les streptocoques du groupe B (SGB) et les *Staphylococcus saprophyticus* sont plus rarement responsables des infections urinaires survenant chez la femme enceinte[1,2]. Les streptocoques du groupe B sont responsables d'environ 5 % des infections urinaires chez les femmes enceintes et sont associés à une colonisation vaginale[4,5].

Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque sont associés à la bactériurie asymptomatique chez la femme enceinte, notamment l'augmentation de l'âge maternel et la multiparité. Certaines conditions favorisent également le développement de la bactériurie asymptomatique ; les femmes souffrant de diabète mellitus, de drépanocytose, celles qui sont immunodéficientes (par ex., VIH) ou qui prennent un traitement immunosuppresseur, celles qui ont des anomalies anatomiques de l'arbre urinaire et celles qui ont une vessie neurogène (par ex., secondaire à un *spina bifida* ou à un traumatisme médullaire) sont plus à risque[1]. Un antécédent d'infection urinaire durant l'enfance augmente le risque de bactériurie asymptomatique durant la grossesse[1,6]. De plus, les femmes qui souffrent d'infections urinaires récurrentes avant la grossesse sont plus à risque d'avoir une bactériurie asymptomatique à leur première visite prénatale[1].

Effets de la grossesse sur les infections urinaires

Les femmes enceintes présentent un risque élevé d'infection urinaire. Elles sont aussi plus à risque de développer des complications : par exemple, 20 à 40 % des cas de bactériuries asymptomatiques non traitées évoluent vers une PNA. Chez les femmes non enceintes, cette progression se fait dans 1 à 2 % des cas[1].

Plusieurs facteurs influencent la colonisation bactérienne de l'urine chez cette population. Dès la 6e semaine de grossesse, 90 % des femmes enceintes présentent une dilatation urétérale liée à l'augmentation de la progestérone qui persiste jusqu'à l'accouchement. De plus, le volume résiduel post-mictionnel de la vessie augmente, le tonus de l'uretère diminue et la compression de l'arbre urinaire

par l'utérus gravide entraîne une stase urinaire et un reflux urétéro-vésical. L'augmentation du taux de filtration glomérulaire entraîne une hausse de la concentration du glucose urinaire et de l'alcalinité de l'urine, facilitant ainsi la croissance bactérienne. L'altération du système immunitaire qui survient durant la grossesse favorise également la prolifération des bactéries[1].

Effets des infections urinaires sur la grossesse

Les bactériuries asymptomatiques et les cystites non traitées sont associées à des complications maternelles et fœtales, notamment la PNA, le travail prétermе, la prématurité et le faible poids de naissance[6]. Les infections à SGB peuvent être associées, entre autres, à un risque de chorioamnionite[7], de rupture prématurée et prétermе des membranes et d'accouchement prématuré. Il est important de traiter les bactériuries à SGB et d'administrer une prophylaxie durant l'accouchement[4,5,8].

La PNA est la complication la plus grave de la bactériurie asymptomatique[9]. Elle peut s'aggraver au cours de la grossesse et entraîner les complications maternelles suivantes : anémie, septicémie et choc septique sévère (accompagné d'hémolyse, de thrombocytopénie et de coagulation intravasculaire disséminée), insuffisance rénale aiguë et détresse respiratoire aiguë[3,6,10].

Outils d'évaluation

Diagnostic d'infection urinaire

En présence de symptômes, il est important de procéder à une anamnèse complète et à un examen physique pour guider le diagnostic et différencier une infection urinaire d'une infection transmissible sexuellement. Ils constituent la première étape de l'évaluation. Il faut interroger les femmes sur l'apparition, la description et la durée des symptômes. La revue détaillée des facteurs de risque, comme les antécédents d'infections urinaires récurrentes ou de diabète mellitus, ou la présence d'anomalies anatomiques de l'arbre urinaire, peut orienter vers un diagnostic d'infection urinaire. De plus, la présence de douleurs lombaires ou costovertébrales, de fièvre, de frissons et d'un malaise généralisé aide à faire la distinction entre une infection urinaire basse et une infection haute comme la PNA[2].

L'analyse et la culture d'urine sont le deuxième outil indispensable pour le diagnostic. Chez les femmes symptomatiques, la présence de nitrites au bâtonnet et de leucocyturie suggère une infection urinaire. Une culture d'urine à mi-jet démontrant $\geq 10^8$ colonies bactériennes/L ($\geq 10^5$ colonies bactériennes/mL) est considérée comme significative pour le diagnostic d'infection urinaire[2]. Durant la grossesse, il est suggéré de traiter les patientes symptomatiques à partir de 10^5 colonies bactériennes/L (10^2 colonies bactériennes/mL) et les patientes asymptomatiques à partir de 10^8 colonies bactériennes/L (10^5 colonies bactériennes/mL)[6].

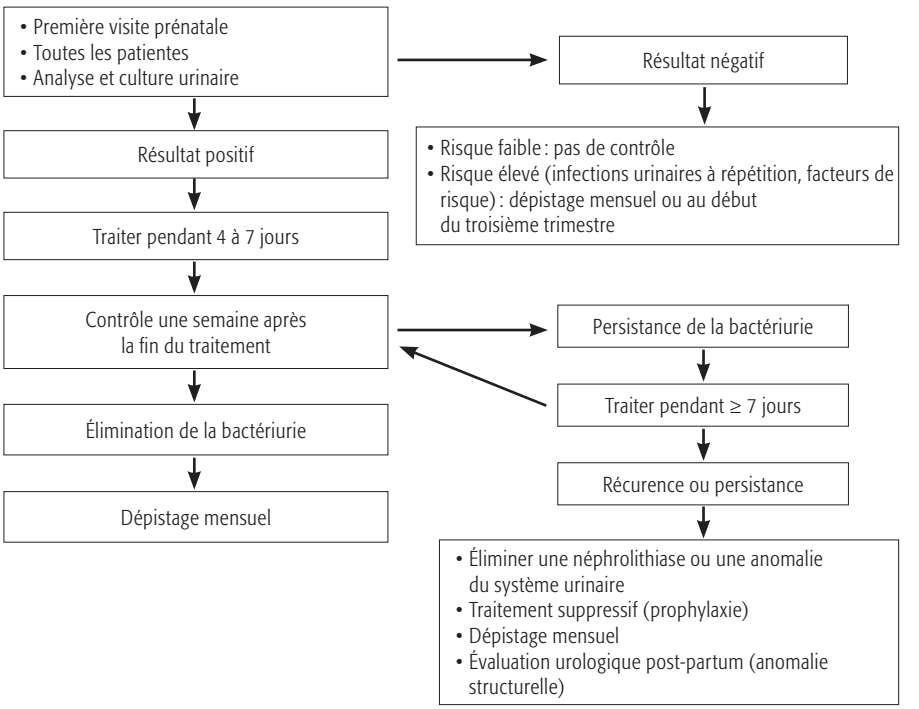
Il est recommandé d'effectuer des bilans additionnels (formule sanguine complète, créatinine, électrolytes et hémocultures) lorsqu'on soupçonne une PNA[10]. Lorsqu'il n'y a pas d'amélioration clinique après 24 à 48 heures de traitement antibiotique, une échographie rénale devrait être faite pour exclure la néphrolithiase, les anomalies du système urinaire et les abcès rénaux ou périnéphrétiques.

Finalement, des cultures pour la gonorrhée et la chlamydia peuvent également être effectuées en cas de besoin pour éliminer ces diagnostics.

Dépistage de la bactériurie asymptomatique

Le diagnostic de la bactériurie asymptomatique se fait à l'aide d'une culture d'urine à mi-jet et en présence de $\geq 10^8$ colonies bactériennes/L ($\geq 10^5$ colonies bactériennes/mL) d'un pathogène unique. Comme nous l'avons indiqué précédemment, le traitement d'une bactériurie asymptomatique en grossesse peut être envisagé à partir de 10^8 colonies bactériennes/L (10^5 colonies bactériennes/mL). Il est recommandé de procéder à un dépistage de routine chez toutes les femmes enceintes en début de grossesse[11] ou entre la 12e et la 16e semaine de grossesse (ou à la première visite prénatale si elle survient plus tard)[12]. Le dépistage au troisième trimestre est proposé chez les femmes qui présentent un risque élevé d'infection urinaire.

Figure 1
Algorithme de prise en charge de la bactériurie chez la femme enceinte[13]



En pratique, le contrôle après traitement est souvent réalisé au rendez-vous suivant, soit deux ou trois semaines plus tard. Idéalement, la culture urinaire de contrôle devrait être effectuée une semaine après la fin du traitement antibiotique. Par précaution, on peut envisager une culture d'urine mensuelle jusqu'à la fin de la grossesse.

Traitements recommandés des infections urinaires durant la grossesse

Toute bactériurie asymptomatique et infection urinaire chez une femme enceinte nécessite un traitement[6,14]. Plusieurs antibiotiques peuvent être utilisés pour le traitement d'une infection urinaire chez la femme enceinte (voir tableau II).

Le traitement efficace de la bactériurie asymptomatique durant la grossesse réduit le risque d'infection (cystite ou PNA) de 80 à 90 %[13]. Il permet par ailleurs de réduire le taux d'accouchements prématurés et de faibles poids de naissance[1].

Il faut attendre les résultats de la culture bactérienne pour commencer le traitement de la bactériurie asymptomatique, mais le traitement de la cystite aiguë et de la PNA peut être commencé avant l'obtention des résultats. La prise en charge recommandée de la bactériurie asymptomatique est décrite dans la figure 1.

Les antibiotiques choisis visent à éradiquer les bactéries les plus souvent retrouvées (coliformes à Gram négatif), car il existe peu de données comparant l'efficacité des différents traitements[15]. Le tableau II présente les traitements recommandés ; le choix de l'antibiotique doit tenir compte du coût, des résistances locales et du profil de tolérance de l'agent. Pour plus d'informations sur l'innocuité de ces traitements durant la grossesse, le lecteur est invité à consulter le chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse ». La durée de traitement pour un premier épisode de bactériurie est de trois à sept jours, mais elle est plus longue pour le traitement d'une récidive de bactériurie ou d'une cystite aiguë (voir figure 1 et tableau II). Quelques études ont évalué l'efficacité de l'amoxicilline, de la céphalexine et de la nitrofurantoïne en dose unique pour l'éradication de la bactériurie. Ces traitements ont été associés à un faible taux de succès (50 à 86 %) et à un risque de récidive plus important[1,16]. Il est important de procéder à un suivi mensuel avec des cultures d'urine et un traitement suppressif chez une patiente qui souffre d'une PNA ou d'une récidive, ou chez une patiente à risque après le traitement primaire (voir tableau II pour les recommandations)[6].

Le traitement de la PNA doit être empirique et agressif. Peu d'études comparent l'efficacité des différents traitements de la PNA durant la grossesse. Quelques exemples de traitements recommandés sont listés dans le tableau II. En général, l'hospitalisation est recommandée chez la femme enceinte, en particulier chez celles qui sont septiques ou qui ont des comorbidités médicales, qui vomissent, qui ne peuvent s'hydrater par la bouche, qui ont des contractions utérines ou qui sont à plus de 24 semaines de grossesse[3,10]. La céphalexine orale a été comparée

à la céphalotine intraveineuse avec des résultats similaires pour l'efficacité du traitement, le poids des bébés à la naissance et le taux d'accouchements prématurés[17]. Un autre essai a également rapporté qu'un traitement ambulatoire avec la ceftriaxone intramusculaire suivie de la céphalexine orale entraînait une réponse au traitement, un nombre d'infections récurrentes et un taux d'accouchements prématurés comparables à ceux obtenus avec un traitement intraveineux[18]. Malgré quelques données en faveur de l'adéquation d'un traitement ambulatoire, il est généralement accepté que la PNA chez une femme enceinte devrait être traitée en milieu hospitalier[10]. Le traitement ambulatoire peut être envisagé chez les femmes enceintes de moins de 24 semaines qui sont en santé et ne présentent pas de symptômes d'atteinte respiratoire ou de sepsis[10]. En général, les patientes traitées pour une PNA devraient répondre au traitement dans les 48 premières heures. S'il n'y a pas d'amélioration dans les 48 premières heures, une évaluation est recommandée pour confirmer la présence de résistance bactérienne, vérifier s'il y a d'autres sites infectés et détecter la présence d'urolithiases, d'abcès périnéphrétiques ou d'anomalies de l'arbre urinaire. Une évaluation anatomique utilisant une échographie, une pyélographie intraveineuse ou une résonance magnétique peuvent également être effectuées pendant la grossesse, si nécessaire[10].

Tableau II
Traitements recommandés pour le traitement des infections urinaires durant la grossesse[6,8,9]

Ligne thérapeutique	Antibiotiques recommandés	Dose	Durée de traitement	Recommandations, commentaires
Bactériurie asymptomatique				
Première intention	**AMOXICILLINE**	500 mg par voie orale 3 fois par jour.	4 à 7 jours.	L'amoxicilline est un choix adéquat en l'absence de résistance. La dose unique est moins efficace chez la femme enceinte. Effectuer une culture d'urine 7 à 10 jours après la fin du traitement et mensuellement par la suite jusqu'à l'accouchement.
	CÉPHALEXINE	250 à 500 mg par voie orale 4 fois par jour.		
	NITROFURANTOÏNE	100 mg par voie orale 4 fois par jour pendant 7 jours.		
	NITROFURANTOÏNE MACROCRISTAUX ET MONOHYDRATE	100 mg 2 fois par jour pendant 7 jours.		
Bactériurie à streptocoques du groupe B (SGB)	**PÉNICILLINE V**	300 mg par voie orale 4 fois par jour.	7 jours.	Antibioprophylaxie au moment de l'accouchement : 5 millions d'unités de pénicilline G par voie intraveineuse, puis 2,5 millions d'unités toutes les 4 heures jusqu'à l'accouchement[4,5,8].
	AMOXICILLINE	500 mg par voie orale 3 fois par jour.		
	CLINDAMYCINE	300 mg par voie orale 4 fois par jour.		

Deuxième intention	**Triméthoprime/ sulfaméthoxazole** (TMP/SMX)	160/800 mg 1 comprimé par voie orale 2 fois par jour.	3 jours.	Traitement recommandé à partir du deuxième trimestre. Voir le chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse » pour les données d'innocuité.
	Triméthoprime	200 mg par voie orale 2 fois par jour.		
Cystite				
	Mêmes antibiotiques que pour la bactériurie asymptomatique	Mêmes doses que pour la bactériurie asymptomatique.	7 à 10 jours.	La nitrofurantoïne devrait seulement être utilisée pour traiter la cystite non compliquée.
Pyélonéphrite aiguë (PNA)				
Traitement intraveineux	**Ampicilline** (+ gentamicine)	1 à 2 g par voie intraveineuse toutes les 6 heures.	Jusqu'à 48 heures afébrile, puis traitement de relais oral.	Chez les femmes enceintes qui ont un épisode de PNA durant la grossesse, il est recommandé d'instaurer une prophylaxie jusqu'à l'accouchement pour prévenir les récidives. Vérifier la présence de résistance à l'ampicilline. Mesurer les concentrations sériques de gentamicine.
	Céfazoline (+/- gentamicine)	1 à 2 g par voie intraveineuse toutes les 8 heures.		
	Céfuroxime	0,75 à 1,5 g par voie intraveineuse toutes les 8 heures.		
	Ceftriaxone	1 à 2 g par voie intraveineuse ou intramusculaire toutes les 24 heures.		
	Gentamicine (+/- ampicilline ou céfazoline)	1,7 mg/kg/dose par voie intraveineuse toutes les 8 heures.		
Traitement oral de relais	**Céphalexine**	500 mg par voie orale 4 fois par jour.	10 à 14 jours au total.	Culture d'urine 1 semaine après la fin du traitement et mensuellement par la suite.
	Cefprozil	500 mg par voie orale 2 fois par jour.		
	Amoxicilline/ clavulanate	875 mg par voie orale toutes les 12 heures.		
	Triméthoprime/ sulfaméthoxazole (TMP/SMX)	160/800 mg 1 comprimé par voie orale 2 fois par jour.		Traitement recommandé à partir du deuxième trimestre. Voir le chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse » pour les données d'innocuité. Culture d'urine 1 semaine après la fin du traitement et mensuellement par la suite.

Traitement suppressif				
Prophylaxie (traitement suppressif)	**NITROFURANTOÏNE**	100 mg par voie orale au coucher.	Pendant toute la grossesse et 4 à 6 semaines post-partum	Évaluation radiologique recommandée en post-partum chez les patientes avec récidives ou en cas de rechute pendant le traitement suppressif.
	CÉPHALEXINE	250 à 500 mg par voie orale au coucher.		
Prophylaxie post-coïtale	**CÉPHALEXINE**	250 mg par voie orale.	Après chaque relation sexuelle	
	NITROFURANTOÏNE	50 mg par voie orale.		

Données sur l'innocuité des anti-infectieux durant la grossesse

Se référer au chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse ».

Le jus de canneberge

Le jus de canneberge est souvent utilisé pour prévenir et traiter les infections urinaires. On croit que le fructose et les proanthocyanidines qu'on retrouve dans le jus de canneberge interfèrent avec l'adhérence des bactéries à l'épithélium urinaire[19]. Malheureusement, les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation du jus de canneberge dans le traitement des infections urinaires[19]. Une revue Cochrane incluant deux essais randomisés contrôlés indique que le jus ou les capsules de canneberge peuvent diminuer le nombre d'infections urinaires chez les femmes sur une période de 12 mois[20]. Une seule étude pilote sur l'utilisation du jus de canneberge a été publiée jusqu'à présent[21]. Dans cette étude, 188 femmes à moins de 16 semaines de grossesse ont pris 1 ou 3 doses de 240 mL de jus de canneberge ou un placebo jusqu'à l'accouchement. Les auteurs ont noté une tendance non statistiquement significative vers une diminution du taux d'infections urinaires. Le taux d'abandon pour intolérance était cependant de 38 % dans l'étude. Les issues de grossesse étaient similaires dans les trois groupes. Pour les données sur l'innocuité de la canneberge durant la grossesse, se référer au chapitre 7 « Produits de santé naturels ».

Traitements recommandés des infections urinaires durant l'allaitement

Les femmes qui allaitent doivent être traitées seulement si elles sont symptomatiques. Le traitement de la bactériurie asymptomatique n'est pas nécessaire chez toutes les patientes ; il est indiqué seulement chez les patientes à risques de complications[22].

Le tableau III présente les traitements recommandés pour la cystite aiguë et la PNA durant l'allaitement.

Tableau III
Traitements recommandés pour les infections urinaires durant l'allaitement[6,9]

Ligne thérapeutique	Antibiotiques recommandés	Dose	Durée de traitement	Recommandations, commentaires
Cystite aiguë				
Première intention	**Nitrofurantoïne** - macrocristaux et monohydrate	100 mg par voie orale 2 fois par jour.	3 à 7 jours.	La nitrofurantoïne devrait être utilisée pour le traitement de la cystite non compliquée seulement. Faire une culture urinaire de suivi si les symptômes persistent. Refaire une culture d'urine si les symptômes persistent ou post-traitement. Les recommandations internationales ne préconisent plus l'amoxicilline ou l'ampicilline comme traitement empirique en raison des taux de résistance élevés au niveau mondial.
	Triméthoprime/ sulfaméthoxazole (TMP/SMX)	160/800 mg 1 comprimé par voie orale 2 fois par jour pendant 3 jours.		
Autres traitements	**Ciprofloxacine**	250 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 3 jours.		
	Lévofloxacine	250 à 500 mg par voie orale 1 fois par jour pendant 3 jours.		
	Amoxicilline/ clavulanate	875 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 3 à 7 jours.		
	Ofloxacine	200 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 3 jours.		
	Triméthoprime	200 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 3 jours.		
Pyélonéphrite aiguë (PNA)				
PNA légère à modérée pouvant être traitée en ambulatoire (et traitement de relais pour le traitement intraveineux)	**Ciprofloxacine**	500 mg par voie orale 2 fois par jour.	5 à 14 jours.	Une dose de 400 mg de ciprofloxacine par voie intraveineuse peut ou non précéder le traitement oral. Quand les susceptibilités ne sont pas connues, on peut commencer le traitement avec une dose de 1 g de ceftriaxone ou une unidose de gentamicine en association avec les fluoroquinolones et le TMP/SMX. Culture d'urine 1 semaine après la fin du traitement et mensuellement par la suite.
	Lévofloxacine	750 mg par voie orale 1 fois par jour pendant 5 jours.		
	Ofloxacine	400 mg par voie orale 2 fois par jour.		
	Triméthoprime/ sulfaméthoxazole (TMP/SMX)	160/800 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 14 jours.		

PNA nécessitant un traitement intraveineux	**AMPICILLINE** (+/- gentamicine)	1 à 2 g par voie intraveineuse toutes les 6 heures.	Jusqu'à 48 heures afébrile, puis traitement de relais oral.	Le choix du traitement devrait être fait en fonction des profils de résistance locaux.
	GENTAMICINE (+/- ampicilline, fluoroquinolone ou pipéracilline)	1,5 mg/kg/dose par voie intraveineuse toutes les 8 heures.		
	CIPROFLOXACINE (+/- gentamicine par voie intraveineuse)	400 mg par voie intraveineuse toutes les 12 heures.		
	LÉVOFLOXACINE (+/- gentamicine par voie intraveineuse)	250 à 500 mg par voie intraveineuse toutes les 24 heures.		
	PIPÉRACILLINE (+/- aminoside par voie intraveineuse)	2 g par voie intraveineuse toutes les 6 heures.		
Traitement oral de relais	**CÉPHALEXINE**	500 mg par voie orale 4 fois par jour.	10 à 14 jours au total.	
	CEFPROZIL	500 mg par voie orale 2 fois par jour.		
	AMOXICILLINE/ CLAVULANATE	875 mg par voie orale 2 fois par jour.		
	TRIMÉTHOPRIME/ SULFAMÉTHOXAZOLE (TMP/SMX)	160/800 mg 1 comprimé par voie orale 2 fois par jour.		
Traitement suppressif				
Prophylaxie (traitement suppressif)	**TRIMÉTHOPRIME/ SULFAMÉTHOXAZOLE** (TMP/SMX)	40/200 mg par voie orale au coucher ou 3 fois par semaine.	Jusqu'à 4 à 6 semaines post-partum pour les cas de PNA survenant durant la grossesse. En continu pour le traitement de la cystite non compliquée récurrente.	Évaluation urologique recommandée en post-partum chez les patientes avec récidives ou en cas de rechute pendant le traitement suppressif.

Prophylaxie (traitement suppressif) (suite)	**Nitrofurantoïne**	50 à 100 mg par voie orale au coucher.		
	Norfloxacine	200 mg par voie orale au coucher.		
	Triméthoprime	100 mg par voie orale au coucher.		
Prophylaxie post-coïtale	**Triméthoprime/ sulfaméthoxazole** (TMP/SMX)	40/200 mg par voie orale.	Après chaque relation sexuelle.	
	Ciprofloxacine	250 mg par voie orale.		
	Nitrofurantoïne	50 à 100 mg par voie orale.		
	Norfloxacine	200 mg par voie orale.		
	Ofloxacine	100 mg par voie orale.		
	Céphalexine	250 mg par voie orale.		

Données sur l'innocuité des médicaments durant l'allaitement

Se référer au chapitre 29 « Anti-infectieux durant l'allaitement ».

Références

1. Mittal P, Wing DA. « Urinary tract infections in pregnancy ». *Clin Perinatol* 2005 ; 32 : 749-64.
2. Valiquette L, Ouimet D, Maufette F. « Infections urinaires ». In : Quérin S, Valiquette L, et al. *L'essentiel sur la néphrologie et l'urologie*. 2e ed. Acton Vale : Edisem ; 2004.
3. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD, Jr. « Acute pyelonephritis in pregnancy ». *Obstet Gynecol* 2005 ; 105 : 18-23.
4. Money DM, Dobson S. « The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease ». *J Obstet Gynaecol Can* 2004 ; 26 : 826-40.
5. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. « Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010 ». *MMWR Recomm Rep* 2010 ; 59 : 1-36.
6. Le J, Briggs GG, McKeown A, Bustillo G. « Urinary tract infections during pregnancy ». *Ann Pharmacother* 2004 ; 38 : 1692-701.
7. Anderson BL, Simhan HN, Simons KM, Wiesenfeld HC. « Untreated asymptomatic group B streptococcal bacteriuria early in pregnancy and chorioamnionitis at delivery ». *Am J Obstet Gynecol* 2007 ; 196 : 524 e1-5.
8. Allen VM, Yudin MH, Bouchard C, et al. « Management of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy ». *J Obstet Gynaecol Can* 2012 ; 34 : 482-6.
9. Wing DA. « Pyelonephritis in pregnancy: treatment options for optimal outcomes ». *Drugs* 2001 ; 61 : 2087-96.

10. Jolley JA, Wing DA. « Pyelonephritis in pregnancy: an update on treatment options for optimal outcomes ». *Drugs* 2010 ; 70 : 1643-55.

11. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). *Antenatal Care: Routine care for the healthy pregnant woman.* Clinical Guideline, CG62 ; 2010.

12. Lin K, Fajardo K. « Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement ». *Ann Intern Med* 2008 ; 149 : W20-4.

13. Patterson TF, Andriole VT. « Detection, significance, and therapy of bacteriuria in pregnancy. Update in the managed health care era ». *Infect Dis Clin North Am* 1997 ; 11 : 593-608.

14. Delzell JE, Jr., Lefevre ML. « Urinary tract infections during pregnancy ». *Am Fam Physician* 2000 ; 61 : 713-21.

15. Guinto VT, De Guia B, Festin MR, Dowswell T. « Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy ». *Cochrane Database Syst Rev* 2010 : CD007855.

16. Lumbiganon P, Villar J, Laopaiboon M, et al. « One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized controlled trial ». *Obstet Gynecol* 2009 ; 113 : 339-45.

17. Angel JL, O'Brien WF, Finan MA, Morales WJ, Lake M, Knuppel RA. « Acute pyelonephritis in pregnancy: a prospective study of oral versus intravenous antibiotic therapy ». *Obstet Gynecol* 1990 ; 76 : 28-32.

18. Millar LK, Wing DA, Paul RH, Grimes DA. « Outpatient treatment of pyelonephritis in pregnancy: a randomized controlled trial ». *Obstet Gynecol* 1995 ; 86 : 560-4.

19. Thirion DJG, Williamson D. « Les infections urinaires : une approche clinique ». *Pharmactuel* 2003 ; 36 : 246-55.

20. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. « Cranberries for preventing urinary tract infections ». *Cochrane Database Syst Rev* 2004 : CD001321.

21. Wing DA, Rumney PJ, Preslicka CW, Chung JH. « Daily cranberry juice for the prevention of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized, controlled pilot study ». *J Urol* 2008 ; 180 : 1367-72.

22. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. « Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults ». *Clin Infect Dis* 2005 ; 40 : 643-54.

Chapitre 34

Infections vaginales

Ariane Blanc et Ema Ferreira

Vaginose bactérienne

Généralités

Définition et étiologie

La vaginose bactérienne (VB) est un débalancement de la flore vaginale qui se manifeste par une surcroissance de certains micro-organismes incluant des bactéries anaérobies (par ex., *Prevotella sp.*, *Mobiluncus sp.*), le *Gardnerella vaginalis*, l'*Ureaplasma sp.* et le *Mycoplasma sp.* et une diminution de la quantité de lactobacilles[1-5]. Les lactobacilles représentent habituellement 95 % de la flore vaginale et assurent un pH vaginal acide protecteur[2]. Le *Gardnerella vaginalis* est le micro-organisme présent dans 95 % des vaginoses bactériennes[3]. Toutefois, la présence de cet organisme n'est pas requise pour établir le diagnostic, car il s'agit d'une pathologie polymicrobienne[3,4]. La pathophysiologie de la vaginose bactérienne reste controversée. La vaginose bactérienne n'est pas considérée comme une infection transmissible sexuellement (ITS)[5].

Épidémiologie

La prévalence de la vaginose bactérienne chez la femme enceinte est d'environ 10 à 30 %[1,3,5]. Une étude a démontré que la proportion de femmes enceintes atteintes de vaginose bactérienne diminue avec l'âge gestationnel[2].

FACTEURS DE RISQUE

Les facteurs de risque reliés à la vaginose bactérienne sont : l'origine ethnique (la prévalence est plus élevée chez les Afro-américaines et les Africaines), la présence d'un dispositif intra-utérin (stérilet), l'activité sexuelle, un nouveau partenaire ou des partenaires multiples, les douches vaginales et le tabagisme[2-4]. Les femmes atteintes de vaginose bactérienne sont plus susceptibles de contracter certaines ITS telles que le VIH, la gonorrhée, la chlamydiose et l'infection au HSV-2[4,5].

Effets de la grossesse sur la vaginose bactérienne

Même si la prévalence varie avec l'âge gestationnel, la grossesse ne semble pas modifier la symptomatologie[2].

Effets de la vaginose bactérienne sur la grossesse

La vaginose bactérienne a été associée à une augmentation du risque de rupture prématurée des membranes (RPM), de travail préterme, de naissance prématurée, de chorioamniotite, d'endométrite post-partum et d'infection de plaie post-césarienne[1-5].

Selon une méta-analyse regroupant 18 études, le risque de travail préterme est deux fois plus élevé chez les femmes enceintes atteintes de vaginose bactérienne[6]. Le risque de RPM et de bébé de faible poids à la naissance est accru d'environ 10 % et 40 % respectivement[7]. Dans la plupart des études, le risque de travail prématuré n'a pas été diminué par le traitement de la vaginose bactérienne, sauf chez les patientes à risque élevé[8-11]. Les femmes à risque élevé sont celles qui ont des antécédents d'accouchement prématuré ou de RPM. C'est aussi à cette notion que nous ferons référence dans ce chapitre lorsque nous parlerons de niveau de risque. Une méta-analyse plus récente réunissant 14 études a cependant conclu que le risque de travail prématuré chez les femmes traitées n'avait pas été diminué, et ce, même chez les patientes à risque élevé[12].

Outils d'évaluation

DIAGNOSTIC

La vaginose bactérienne est asymptomatique dans 50 % des cas[4,5]. Elle peut être diagnostiquée en utilisant des critères cliniques (critères d'Amsell) où trois des quatre signes ou symptômes ci-dessous doivent être présents[4] :

- Pertes vaginales blanches ou grisâtres, abondantes et fluides recouvrant la paroi vaginale ;
- pH des sécrétions vaginales > 4,5 ;
- Examen microscopique d'une préparation à l'état frais avec présence de bactéries adhérant aux cellules épithéliales (*clue cells*, « cellules cibles ou cellules indices ») ;

- Présence d'une odeur de poisson avant et surtout après l'addition de KOH 10 % sur les sécrétions résiduelles sur le spéculum (*whiff test*).

La VB peut être aussi diagnostiquée par l'examen d'un frottis en faisant une coloration de Gram ou un état frais des sécrétions vaginales (méthode préconisée lors des études scientifiques). L'examen du frottis évalue la concentration relative de lactobacilles et d'autres bactéries ou la prédominance des bacilles ou coccobacilles Gram négatif courbés[4]. Dans la pratique, ces critères sont plus précis et permettent entre autre de diagnostiquer un état de flore intermédiaire montrant une propension à développer la vaginose bactérienne. Si une coloration de Gram ne peut être effectuée, l'évaluation des signes et symptômes est recommandée.

La culture pour identification du *Gardnerella vaginalis* et la cytologie de Papanicolaou (« Pap test ») ne sont pas utilisées, car elles n'ont pas la spécificité ou la sensibilité requise pour détecter cette infection[4].

Dépistage

Le dépistage universel de la vaginose bactérienne n'est pas recommandé et ne devrait être offert qu'aux femmes enceintes présentant un risque élevé d'accouchement prématuré[4,5].

Traitements recommandés pendant la grossesse

Toutes les femmes symptomatiques devraient être traitées[4,5,13]. L'Agence de la santé publique du Canada recommande aussi de traiter les patientes asymptomatiques qui présentent un risque élevé d'accouchement prématuré. Selon les Centers for Disease Control and Prevention (CDC), il n'existe pas suffisamment de données pour recommander le traitement de cette catégorie de femmes enceintes[4,5,13].

Pendant la grossesse, le traitement non pharmacologique de la vaginose bactérienne, qui consiste à prendre des mesures préventives telles que limiter l'exposition aux facteurs de risques associés à cette infection (douches vaginales, partenaires multiples, tabagisme), est encouragé[4,13].

Selon les lignes directrices canadiennes et celles des CDC de 2010, le métronidazole et la clindamycine par voie orale sont les agents de première intention pour le traitement de la vaginose bactérienne[3-5,13]. Le métronidazole et la clindamycine par voie intravaginale ne sont pas suggérés pour le traitement des patientes enceintes, car ils n'ont pas démontré de diminution du risque de travail préterme[2,4,9]. De plus, selon une méta-analyse, la clindamycine intravaginale administrée pendant 3 à 7 jours entre la 10e et la 27e semaine de gestation aurait augmenté le risque d'effets néfastes sur le fœtus, dont les faibles poids à la naissance et les infections néonatales[2,4]. Une étude indique par ailleurs que la clindamycine intravaginale a une efficacité de seulement 60 % 13 à 26 semaines après le traitement[9]. Deux études ont montré que le nombre de cas de travail préterme dans le groupe recevant la clindamycine intravaginale pendant 2 à 5 jours entre la 12e et 20e semaine de gestation étaient inférieurs à celui du groupe placebo[12,14,15].

À la suite d'une méta-analyse indiquant une augmentation du risque d'accouchement prématuré chez les femmes traitées avec le métronidazole, certains auteurs préconisent de ne pas l'utiliser chez les femmes qui présentent un risque élevé d'accouchement prématuré et de privilégier la clindamycine pour le traitement de la vaginose bactérienne au deuxième trimestre[16,17]. Il faut toutefois noter que les femmes chez qui cette augmentation a été notée n'étaient pas traitées pour une vaginose bactérienne. Il est donc difficile d'extrapoler ces résultats au traitement de la vaginose bactérienne.

Le traitement unidose de la vaginose bactérienne n'est pas recommandé en raison d'une efficacité réduite et d'un risque élevé de récidive. Il n'y a pas lieu non plus de traiter le partenaire[5].

Le tableau I présente les traitements et le suivi recommandés de la vaginose bactérienne. Pour les données sur l'innocuité des différents agents utilisés durant la grossesse, se référer au chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse ».

Traitements recommandés pendant l'allaitement

Seules les femmes symptomatiques doivent être traitées[4]. Si le traitement de la vaginose bactérienne est le même pour les femmes qui allaitent et les patientes non enceintes, il est recommandé de privilégier les traitements topiques pour les premières afin de minimiser l'exposition du nourrisson[4]. Ainsi, le métronidazole et la clindamycine topiques sont les agents de première intention, la voie orale étant aussi une option valable[4]. Pour les données sur l'innocuité de ces agents durant l'allaitement, se référer au chapitre 29 « Anti-infectieux durant l'allaitement ».

Suivi

Durant la grossesse, il est recommandé de faire un test de suivi (voir section « Diagnostic ») un mois après la fin du traitement pour confirmer son efficacité[5,13]. Chez la femme qui allaite, il n'est pas nécessaire de faire un test de suivi à moins que les symptômes persistent ou réapparaissent[4,5].

Utilisation de la vitamine C pour traiter la vaginose bactérienne

L'administration de vitamine C à libération contrôlée par voie vaginale a été étudiée pour rétablir la flore vaginale et traiter la vaginose bactérienne. Lorsqu'on la compare au placebo, on note une différence statistiquement significative en faveur de la vitamine C quant à la présence de symptômes une à deux semaines après le traitement[18,19]. Même si les femmes enceintes ou allaitantes n'étaient pas exclues de ces deux études, les résultats n'indiquent pas leur nombre. Dans une autre étude, dont les femmes enceintes étaient exclues, la vitamine C a été démontrée aussi efficace que le gel de métronidazole pour le traitement de la vaginose bactérienne[20].

La vitamine C ne semble pas être associée à un risque accru de malformation, en particulier quand elle est utilisée aux doses quotidiennes recommandées[21]. De plus, l'absorption vaginale des comprimés de vitamine C est minimale[22]. D'après la monographie du produit, un total de 54 femmes enceintes ont participé aux essais cliniques utilisant la vitamine C par voie vaginale et aucun effet indésirable particulier ou complication à l'issue de la grossesse n'a été rapporté[22]. Toutefois, la vitamine C n'est pas considérée comme un traitement de première intention durant la grossesse étant donné le manque de données concernant son efficacité pour cette indication.

Lors de l'allaitement, la vitamine C est excrétée dans le lait maternel, mais son excrétion est régulée afin de ne pas dépasser les niveaux de saturation[21]. La vitamine C pourrait être envisagée pour le traitement de la vaginose bactérienne chez les femmes allaitantes qui ne tolèrent pas les traitements conventionnels (voir tableau I). La dose recommandée est de 250 mg par voie vaginale au coucher pendant 6 jours[22].

Trichomonase vaginale

Généralités

Définition et étiologie

La trichomonase vaginale est une infection vaginale transmissible sexuellement et causée par le protozoaire *Trichomonas vaginalis*[4,5,23]. Il peut infecter le vagin, l'urètre et les glandes de Bartholin et de Skene[23].

Épidémiologie

Selon une étude américaine, la prévalence de la trichomonase vaginale oscille entre 10 et 35 %[5]. Elle représente un quart des cas de vaginites aux États-Unis et touche 5 à 15 % des femmes enceintes[23,24]. Bien que des données canadiennes fiables fassent défaut, la fréquence de cette infection semble beaucoup plus faible dans nos milieux que chez nos voisins du Sud. Par ailleurs, rien ne laisse supposer que la fréquence de cette infection soit moindre durant la grossesse.

Facteurs de risque

Parmi les facteurs de risque de la trichomonase vaginale, on peut citer l'activité sexuelle, en particulier avec des partenaires multiples, l'ethnie afro-américaine, le statut social défavorisé, le tabagisme, les antécédents d'ITS et l'abus de drogues illicites[4,5].

Effets de la grossesse sur la trichomonase vaginale

Aucun effet n'a été démontré jusqu'à présent.

Effets de la trichomonase vaginale sur la grossesse

La trichomonase a été associée à un risque accru de rupture prématurée des membranes (RPM), d'accouchement prématuré et de faible poids à la naissance[1,3-5]. Une méta-analyse et une revue de la littérature médicale étudiant l'effet du traitement de la trichomonase sur le risque de travail préterme n'indiquent aucun avantage à traiter les patientes asymptomatiques[12,25]. En effet, une étude et une analyse d'une étude de plus grande envergure ont montré une augmentation du risque lors du traitement de la trichomonase chez les patientes enceintes[26,27]. Cette méta-analyse avance l'hypothèse d'une réponse inflammatoire augmentant le risque de travail préterme à la suite d'un relargage de protozoaires détruits par le traitement[12]. L'Agence de la santé publique du Canada et les CDC recommandent donc l'évaluation et le traitement de la trichomonase chez les patientes et leur partenaire lorsqu'elles sont symptomatiques seulement[4,5].

Outils d'évaluation

La trichomonase ne provoque pas de symptômes dans 10 à 50 % des cas[3-5]. Le diagnostic de la trichomonase vaginale se fait généralement par l'analyse microscopique des sécrétions vaginales à l'état frais. On y visualise des protozoaires mobiles flagellés[4,5]. Toutefois, la sensibilité de cette méthode est de 60 à 70 % seulement[3,4]. Des tests d'amplification des acides nucléiques sont en développement et les résultats préliminaires indiquent une sensibilité et une spécificité supérieures à la culture ou l'état frais[4].

Une évaluation clinique complète le diagnostic avec la présence des signes ou des symptômes suivants[4,5] :

- Pertes vaginales beiges ou jaune-verdâtres, écumeuses et malodorantes, avec un picotement et de la dysurie ;
- Érythème de la vulve et du col de l'utérus (piqueté vasculaire rouge) ;
- pH des sécrétions vaginales > 4,5.

Il est à noter que les signes et symptômes décrits ci-haut ne sont pas spécifiques puisque d'autres vaginites incluant la vaginite inflammatoire desquamative et la vaginite atrophique ont des manifestations semblables[5].

La culture des sécrétions vaginales pour le *Trichomonas vaginalis* est une méthode un peu plus sensible qui peut être utilisée pour les femmes chez qui on suspecte une infection, mais dont le diagnostic ne peut être fait par microscopie[3,4]. La cytologie de Papanicolaou (« Pap test ») n'est pas utilisée dans ce contexte, car elle n'a pas la sensibilité requise pour détecter cette infection[3,4].

Traitements recommandés pendant la grossesse

La prévention de la trichomonase vaginale pendant la grossesse consiste à prendre des mesures non pharmacologiques telles que limiter l'exposition aux facteurs de risque modifiables associés à cette infection[4].

L'évaluation et le traitement de la trichomonase sont recommandés pour les patientes symptomatiques et leur(s) partenaire(s)[4,5].

Le métronidazole par voie orale est le seul traitement efficace et recommandé chez les patientes enceintes[1,4,5,13]. L'efficacité passe de 82-88 % à 95 % lorsque le partenaire est aussi traité[5]. Le *Trichomonas vaginalis* est résistant occasionnellement mais il répond en général à une dose élevée de métronidazole[4,5]. Les préparations vaginales de métronidazole ne sont pas recommandées pour le traitement de la trichomonase, car sa concentration dans l'urètre et dans les glandes de Bartholin et de Skene n'atteint pas des niveaux thérapeutiques et son efficacité est faible (< 50 %)[4,5]. Le traitement unidose peut être prescrit aux femmes enceintes et tend à améliorer l'observance du traitement. Le tableau I présente les traitements et le suivi recommandés de la trichomonase vaginale. Pour les données sur l'innocuité des différents agents utilisés durant la grossesse, se référer au chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse ».

Traitements recommandés au cours de l'allaitement

Le traitement de la trichomonase est le même pour les patientes qui allaitent et pour les femmes enceintes : le métronidazole en dose unique[4] (voir le tableau II). Pour les données sur l'innocuité du métronidazole durant l'allaitement, se référer au chapitre 29 « Anti-infectieux durant l'allaitement ».

Suivi

Aucun suivi n'est nécessaire après le traitement de la trichomonase vaginale si les symptômes s'estompent et ne réapparaissent pas[5,13]. Selon les recommandations américaines, il peut être souhaitable de faire un test de suivi trois mois après le traitement, étant donné le taux élevé de réinfection[4].

Candidose vulvovaginale

Généralités

Définition et étiologie

La candidose vulvovaginale (CVV) (encore appelée mycose vaginale) est causée par *Candida albicans* dans plus de 90 % des cas[5]. On retrouve également d'autres levures de la *Candida sp.* telles que *C. glabrata*, *C. krusei* ou *C. tropicalis*, ou encore *Saccharomyces cerevisiae*, qui peuvent être responsables de vaginites récidivantes ou chroniques et mener à une réponse thérapeutique sous-optimale aux antifongiques les plus courants[5]. La CVV n'est pas considérée comme une ITS[5].

ÉPIDÉMIOLOGIE

La CVV touche environ 50 à 80 % des femmes en âge de procréer[2]. On estime à 75 % la proportion de femmes qui auront au moins un épisode au cours de leur vie et à 40-45 % celles qui connaîtront deux épisodes ou plus[4,5]. La fréquence d'infection augmente durant la grossesse, en particulier au troisième trimestre. La CVV toucherait 15 % des femmes enceintes[1].

FACTEURS DE RISQUE

Si les facteurs de risque de la CVV sont souvent absents, on peut toutefois citer l'activité sexuelle (en particulier orale-génitale), l'usage courant ou récent d'antibiotiques, la grossesse, l'usage de corticostéroïdes, la mauvaise maîtrise du diabète et l'immunodépression[5].

Effets de la grossesse sur la CVV

La CVV est souvent plus fréquente durant la grossesse, en particulier au troisième trimestre. Si la cause n'est pas encore élucidée, on peut cependant soupçonner un changement au niveau de la flore vaginale[1]. En effet, un taux élevé d'œstrogène pourrait entraîner une augmentation de la concentration vaginale en glycogène et ainsi favoriser la croissance des levures[1]. La suppression partielle et transitoire de l'immunité à médiation cellulaire durant la grossesse pourrait également être à l'origine du risque augmenté de CVV[1].

De plus, la CVV lors d'une grossesse est considérée comme une CVV compliquée avec un taux de récurrence plus élevé et nécessite un traitement prolongé[4,28,29].

Effets de la CVV sur la grossesse

La CVV n'est pas associée à des complications obstétricales ou fœtales[4,30]. En fait, on rapporte un seul cas de candidose oropharyngée congénitale chez un prématuré associé à une CVV maternelle[31].

Outils d'évaluation

La CVV est asymptomatique dans au maximum 20 % des cas[5]. Le diagnostic d'une CVV aiguë est essentiellement clinique et se fait par l'évaluation des signes et des symptômes suivants[4,5] :

- Pertes vaginales blanches, en grains ou en mottes ;
- Présence de picotements, de dysurie externe, de dyspareunie superficielle, d'érythème et d'œdème du vagin et de la vulve.

Il est recommandé de confirmer le diagnostic en utilisant des méthodes microscopiques et biologiques telles que[4,5] :

- pH < 4,5 ;

- Examen microscopique d'une préparation à l'état frais (avec solution saline ou KOH 10 %) pour visualiser les levures bourgeonnantes et les filaments pseudomycéliens ;
- Coloration de Gram pour visualiser les levures bourgeonnantes, les filaments pseudomycéliens et l'augmentation des leucocytes et des neutrophiles ;
- Culture fongique.

Le diagnostic de CVV nécessite la culture fongique positive. L'identification de la levure est recommandée en cas de vaginite récidivante qui ne répond pas au traitement suppressif recommandé.

Traitements recommandés pendant la grossesse

La prévention de la CVV pendant la grossesse consiste à prendre des mesures non pharmacologiques telles que limiter l'exposition aux facteurs de risque associés à cette infection[30]. Le tableau I présente les traitements et le suivi recommandés de la CVV. Pour les données sur l'innocuité des différents agents utilisés durant la grossesse, se référer au chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse».

Traitements recommandés au cours de l'allaitement

Le traitement de la CVV est le même pour les patientes qui allaitent et les femmes enceintes (tableau II)[4,5]. Les traitements de plus courte durée peuvent être utilisés. Pour les données sur l'innocuité des différents agents utilisés durant l'allaitement, se référer au chapitre 29 « Anti-infectieux durant l'allaitement ».

Suivi

Il n'est pas nécessaire de faire un suivi à moins que les symptômes persistent ou réapparaissent. Une culture fongique ou un test de sensibilité peut être requis si la réponse au traitement est sous-optimale[4,5,13].

Utilisation des lactobacilles pour rétablir la flore vaginale

Des préparations de lactobacilles vivants sont souvent utilisées pour rétablir la flore vaginale dans les cas de vaginose bactérienne et de CVV. Certaines études ont démontré un léger bénéfice pour la femme non enceinte et d'autres n'en ont démontré aucun[4,5]. Jusqu'à présent, aucune étude n'a évalué l'efficacité de ces préparations chez les femmes enceintes, et c'est pourquoi elles ne sont actuellement pas recommandées pour cette population. Pour les données sur l'innocuité de ces préparations, se référer au chapitre 7 « Produits de santé naturels ».

Tableau I
Recommandations pour le traitement des infections vaginales pendant la grossesse[4,5,13,28,30,32]

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie	Durée du traitement	Suivi recommandé, commentaires
Vaginose bactérienne				
Première intention	**CLINDAMYCINE**	300 mg par voie orale 2 fois par jour.	7 jours.	Il est recommandé de refaire un test de suivi un mois après la fin du traitement pour s'assurer de son efficacité.
	MÉTRONIDAZOLE	500 mg par voie orale 2 fois par jour.	7 jours.	
		250 mg par voie orale 3 fois par jour.		
Trichomonase vaginale				
Première intention	**MÉTRONIDAZOLE**	2 g par voie orale en unidose.	1 seule dose.	Il faut également traiter le(s) partenaire(s). L'abstinence est conseillée pendant le traitement afin de diminuer les risques de réinfection. Si la femme est toujours symptomatique après le traitement, il est suggéré de faire un test de suivi.
Deuxième intention lorsque la résistance au traitement et la réinfection sont exclues	**MÉTRONIDAZOLE**	500 mg par voie orale 2 fois par jour.	7 jours.	
		2 g par voie orale 1 fois par jour.	5 jours.	
Candidose vulvovaginale (CVV)				
Première intention	**CLOTRIMAZOLE**	Crème à 1 %, 5 g par voie intravaginale 1 fois par jour.	6 jours.	Un suivi n'est pas nécessaire sauf si les symptômes persistent ou réapparaissent dans les 2 mois suivant le traitement. Le soulagement des symptômes survient en général dans les 2 à 3 jours suivant le début du traitement et les cultures deviennent négatives chez 80 à 95 % des patientes ayant suivi un traitement complet. L'efficacité du miconazole, du terconazole et du clotrimazole contre le *Candida albicans* est comparable. Le terconazole est efficace contre le *Candida glabatra*, une mycose moins fréquemment rencontrée.
	MICONAZOLE	Crème à 2 %, 5 g par voie intravaginale 1 fois par jour.	7 jours.	
		Suppositoire vaginal 100 mg par voie intravaginale 1 fois par jour.		
	TERCONAZOLE	Crème à 0,4 %, 5 g par voie intravaginale 1 fois par jour.	7 jours.	

Deuxième intention	**Nystatine**	100 000 unités par voie intravaginale 1 fois par jour.	14 jours.	La nystatine est considérée comme un médicament de deuxième intention chez la femme enceinte, car son efficacité est inférieure et son taux de résistance, plus élevé. Le fluconazole peut être utilisé pour le traitement des vaginites à *candida* chez les femmes enceintes qui présentent un risque d'accouchement prématuré (rupture prématurée des membranes, incompétence du col de l'utérus ou contractions prématurées) et chez qui les examens vaginaux sont souvent limités. Il est à noter que nous avons privilégié les traitements antifongiques topiques de 6 à 7 jours pour le traitement de la CVV durant la grossesse tel que recommandé par les CDC.
	Fluconazole	150 mg par voie orale.	1 seule dose ; deuxième dose au besoin après 3 jours.	
Récurrences de CVV				
Première intention	**Clotrimazole** **Miconazole** **Terconazole**	5 g par voie intravaginale 1 fois par jour (% selon la molécule, voir ci-haut).	10 à 14 jours.	Le clotrimazole, le miconazole et le terconazole peuvent être utilisés pour traiter les récurrences de CVV chez la femme enceinte.
	Fluconazole	150 mg par voie orale tous les 3 jours.	1 à 3 doses.	
Deuxième intention	**Acide borique**	300 à 600 mg (dans 1 capsule de gélatine # 0) par voie intravaginale 2 fois par jour.	14 jours.	L'acide borique peut être utilisé pour les patientes qui résistent au traitement usuel de la CVV, c'est-à-dire à la suite de l'utilisation d'antifongiques azolés ou de nystatine. L'acide borique est efficace également pour traiter les infections par une espèce non *albicans* telle que le *C. glabrata* (efficacité de 64 à 81 %). Il existe peu de données sur l'innocuité de l'acide borique durant la grossesse. Des études de surveillance (n=300) ont rapporté une augmentation du risque de malformation congénitale, notamment des anomalies du tube neural. Les résultats étaient toutefois basés sur un nombre restreint de cas[33]. Il est à noter qu'une quantité minimale d'acide borique administrée par voie topique est absorbée si la peau ou les muqueuses sont intactes[33].

Tableau II
Recommandations pour le traitement des infections vaginales durant l'allaitement[4,5]

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie	Durée du traitement	Suivi recommandé, commentaires
Vaginose bactérienne				
Première intention	**MÉTRONIDAZOLE**	Gel à 0,75 %, 5 g par voie intravaginale 1 fois par jour.	5 jours.	Selon les symptômes.
	CLINDAMYCINE	Crème à 2 %, 5 g par voie intravaginale au coucher.	7 jours.	
Deuxième intention	**MÉTRONIDAZOLE**	500 mg par voie orale 2 fois par jour.	7 jours.	
	CLINDAMYCINE	300 mg par voie orale 2 fois par jour.	7 jours.	
Trichomonase vaginale				
Première intention	**MÉTRONIDAZOLE**	2 g par voie orale.	1 dose.	Avant de prendre la dose, exprimer du lait qui pourra être donné à l'enfant pendant les 12 heures suivant la dose. Exprimer et jeter le lait maternel pendant 12 heures après la prise de la dose unique de 2 g s'il s'agit d'un bébé prématuré ou d'un jeune nourrisson. Voir le chapitre 29 « Anti-infectieux » durant l'allaitement pour les recommandations.
Deuxième intention	**MÉTRONIDAZOLE**	500 mg par voie orale 2 fois par jour.	7 jours.	La précaution indiquée ci-haut n'est pas nécessaire pour cette dose de métronidazole.
Vulvovaginites à candida				
Première intention	**CLOTRIMAZOLE** **MICONAZOLE** **TERCONAZOLE**	La durée de traitement et la forme pharmaceutique recommandées dépendent des facteurs de risque et des symptômes présentés par la patiente (voir traitement de la CVV chez la femme enceinte).	1 à 14 jours.	Les formulations de 1, 3, 6 ou 7 jours peuvent être utilisées selon la présentation ou les facteurs de risque de chaque femme.

Deuxième intention	**Nystatine**	100 000 unités par voie intravaginale 1 fois par jour.	14 jours.	
	Fluconazole	150 mg par voie orale.	1 seule dose ; répéter une deuxième dose si besoin après 3 jours.	
Autres options	**Butoconazole**	Crème à 2 %, 5 g par voie intravaginale.	1 dose.	L'innocuité du butoconazole durant l'allaitement n'a pas été établie jusqu'à présent.
	Acide borique	600 mg dans 1 capsule de gélatine par voie intravaginale 2 fois par jour.	14 jours.	L'innocuité de l'acide borique durant l'allaitement n'a pas été établie jusqu'à présent. Cependant, dans une étude regroupant 8 volontaires sains qui ont reçu 600 mg d'acide borique par voie intravaginale 1 fois par jour pendant 7 jours ou 2 fois par jour pendant 14 jours, le taux sanguin de bore était inférieur à 1 µg/mL (valeurs normales : 0,1-10 µg/mL)[34].

Références

1. Torgerson RR, Marnach ML, Bruce AJ, Rogers RS, 3rd. « Oral and vulvar changes in pregnancy ». *Clin Dermatol* 2006;24:122-32.
2. Koumans EH, Markowitz LE, Hogan V. « Indications for therapy and treatment recommendations for bacterial vaginosis in nonpregnant and pregnant women: a synthesis of data ». *Clin Infect Dis* 2002;35:S152-72.
3. Sobel JD. « What's new in bacterial vaginosis and trichomoniasis? » *Infect Dis Clin North Am* 2005;19:387-406.
4. Workowski KA, Berman S. « Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010 ». *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-110.
5. Agence de santé publique du Canada. « Pertes vaginales (vaginose bactérienne, candidose vulvo-vaginale, trichomonase) ». In : *Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement*. Ottawa : ASPC ; 2008.
6. Leitich H, Brunbauer M, Bodner-Adler B, Kaider A, Egarter C, Husslein P. « Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: a meta-analysis ». *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:752-8.
7. McGregor JA, French JI, Parker R, et al. « Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: results of a prospective controlled evaluation ». *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:157-67.
8. Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW, DuBard MB, Copper RL. « Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis ». *N Engl J Med* 1995;333:1732-6.
9. Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. « Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis ». *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:139-47.
10. McDonald HM, O'Loughlin JA, Vigneswaran R, et al. « Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (Gardnerella vaginalis): a randomised, placebo controlled trial ». *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1391-7.

11. Morales WJ, Schorr S, Albritton J. « Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo-controlled, double-blind study ». *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:345-7; discussion 8-9.
12. Okun N, Gronau KA, Hannah ME. « Antibiotics for bacterial vaginosis or Trichomonas vaginalis in pregnancy: a systematic review ». *Obstet Gynecol* 2005;105:857-68.
13. Agence de la santé publique du Canada. « Femmes enceintes ». In : *Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement.* Ottawa : ASPC ; 2008 (mise à jour 2010).
14. Lamont RF, Duncan SL, Mandal D, Bassett P. « Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora ». *Obstet Gynecol* 2003;101:516-22.
15. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. « Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial ». *Lancet* 2003;361:983-8.
16. Morency AM, Bujold E. « The effect of second-trimester antibiotic therapy on the rate of preterm birth ». *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:35-44.
17. Morency AM, Bujold E. « Comment on "Pregnancy outcome after early detection of bacterial vaginosis" [*Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 128 (2006) 40-45] ». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;132:129; author reply 30.
18. Petersen EE, Magnani P. « Efficacy and safety of vitamin C vaginal tablets in the treatment of non-specific vaginitis. A randomised, double blind, placebo-controlled study ». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;117:70-5.
19. Petersen EE, Genet M, Caserini M, Palmieri R. « Efficacy of vitamin C vaginal tablets in the treatment of bacterial vaginosis: a randomised, double blind, placebo controlled clinical trial ». *Arzneimittel-Forschung* 2011;61:260-5.
20. Zahra A, Fateme G, A. M. « Comparison of the effectiveness of vitamin C vaginal tablet with metronidazole vaginal gel in the treatment of bacterial vaginosis ». *Afr J Pharmacy Pharmocol* 2010;4:484-9.
21. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk.* 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
22. *Monographie. Prevegyne.* Duchesnay Inc. 7 octobre 2010. www.prevegyne.com/fr/information [consulté le 14 mars 2012]
23. Say PJ, Jacyntho C. « Difficult-to-manage vaginitis ». *Clin Obstet Gynecol* 2005;48:753-68.
24. Riggs MA, Klebanoff MA. « Treatment of vaginal infections to prevent preterm birth: a meta-analysis ». *Clin Obstet Gynecol* 2004;47:796-807; discussion 81-2.
25. Gulmezoglu AM. « Interventions for trichomoniasis in pregnancy ». *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD000220.
26. Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC, et al. « Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic Trichomonas vaginalis infection ». *N Engl J Med* 2001;345:487-93.
27. Wawer MJ, Sewankambo NK, Serwadda D, et al. « Control of sexually transmitted diseases for AIDS prevention in Uganda: a randomised community trial - Rakai Project Study Group ». *Lancet* 1999;353:525-35.
28. Bauters TG, Dhont MA, Temmerman MI, Nelis HJ. « Prevalence of vulvovaginal candidiasis and susceptibility to fluconazole in women ». *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:569-74.
29. Young GL, Jewell D. « Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush) in pregnancy ». *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD000225.
30. King CT, Rogers PD, Cleary JD, Chapman SW. « Antifungal therapy during pregnancy ». *Clin Infect Dis* 1998;27:1151-60.
31. Chen CJ, Weng YH, Su LH, Huang YC. « Molecular evidence of congenital candidiasis associated with maternal candidal vaginitis ». *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:655-6.
32. Morris M, Nicoll A, Simms I, Wilson J, Catchpole M. « Bacterial vaginosis: a public health review ». *BJOG* 2001;108:439-50.
33. Acs N, Banhidy F, Puho E, Czeizel AE. « Teratogenic effects of vaginal boric acid treatment during pregnancy ». *Int J Gynaecol Obstet* 2006;93:55-6.
34. Van Slyke KK, Michel VP, Rein MF. « Treatment of vulvovaginal candidiasis with boric acid powder ». *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:145-8.

Chapitre 35

Infection par le VIH

Marie-Sophie Brochet

Généralités

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un rétrovirus infectant l'homme. Ce virus affecte le système immunitaire, principalement les lymphocytes T CD4+, le rendant vulnérable à plusieurs infections opportunistes. Il est le pathogène causal du syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA)[1].

Étiologie

Le VIH est un virus diploïde (composé de deux simples brins d'ARN) ayant une affinité pour les cellules possédant des récepteurs CD4+ à leur surface. Ainsi, le VIH infecte les lymphocytes T CD4+, les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules microgliales[2]. La réplication virale s'effectue en plusieurs étapes sous l'effet de diverses enzymes. Le virus se fixe aux récepteurs CD4+ à l'aide des glycoprotéines de surface virales, les gp120, lesquelles se lient également aux co-récepteurs de la cellule humaine, les CCR5 (des macrophages) et/ou les CXCR4 (des CD4+)[3]. La fusion des membranes cellulaires et virales permet alors la pénétration de la capside virale au sein de la cellule hôte où la réplication virale aura lieu[2]. Une enzyme virale, la transcriptase inverse, permet de convertir l'ARN viral en une molécule d'ADN à double hélice, la seule structure compatible avec celle de l'ADN cellulaire. L'intégrase est une enzyme permettant l'intégration de l'ADN viral dans l'ADN de la cellule hôte. L'ADN viral code ensuite pour la synthèse de protéines virales. La protéase crée quant à elle un clivage des polyprotéines

en protéines virales fonctionnelles[2]. Les polyprotéines sont transportées vers la membrane cellulaire où elles rejoignent les glycoprotéines virales membranaires.

Le virus pénètre dans de nombreux compartiments et dans plusieurs fluides organiques. On en retrouve en faible quantité dans la salive, les larmes et l'urine et en quantités considérables dans le sang, le sperme, le liquide pré-éjaculatoire, les sécrétions cervico-vaginales et le lait maternel. Le VIH passe également à travers la barrière hémato-encéphalique, ce qui explique la présence du virus dans le liquide céphalo-rachidien et le système nerveux central[2].

Ainsi, la transmission de l'infection au VIH se fait essentiellement par l'exposition au sang ou aux liquides corporels d'une personne infectée[1]. Les facteurs de risque de transmission sont les suivants : relations sexuelles non protégées (anales, vaginales et orales), exposition directe du sang d'une personne à celui d'une autre personne, partage d'aiguilles ou de seringues (utilisation de drogues injectables, tatouage, perçage corporel avec du matériel utilisé et non stérile), transfusion de produits sanguins au Canada avant 1985 (les années varient d'un pays à l'autre) et transmission périnatale, soit pendant la grossesse, à la naissance ou par l'allaitement. Nous traiterons ici uniquement de la prévention de la transmission mère-enfant.

Épidémiologie

En 2009, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) estimait à 17,5 millions le nombre de femmes infectées par le VIH à travers le monde[4]. La même année, on comptait environ 2,5 millions d'enfants âgés de moins de 15 ans infectés par le VIH, dont près de 90 % avaient contracté le virus en période périnatale. Au Canada, la prévalence de l'infection à VIH chez les femmes enceintes se situe entre 2 et 9 par 10 000 mais on ne connaît pas les taux pour toutes les provinces et tous les territoires[5]. Les grandes agglomérations urbaines affichent les taux les plus élevés et Montréal est en première position avec 15,3 (contre 5,2 par 10 000 pour l'ensemble du Québec)[5].

En l'absence de thérapie, la transmission verticale de la mère au fœtus survient dans 65 % des cas pendant le travail et l'accouchement, par microtransfusion sanguine et par contact direct entre les muqueuses de l'enfant et le sang de la mère[6,7]. Le virus a également été identifié dans le lait maternel, lequel serait responsable de 10 à 20 % des cas de transmission verticale[6,8]. L'allaitement est donc contre-indiqué chez les femmes infectées par le VIH dans les pays où les préparations lactées et l'eau potable de qualité sont accessibles[6-9].

En 1994, une étude menée par un groupe franco-américain, le Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG), a montré l'efficacité de la zidovudine pour diminuer la transmission verticale du VIH[10]. Depuis, plusieurs études ont démontré l'efficacité de la thérapie antirétrovirale hautement active (HAART) dans la réduction de la transmission verticale. Le taux de transmission verticale est inférieur à 1 % lorsque la thérapie antirétrovirale est suivie assidûment pendant

la grossesse, le travail et l'accouchement et lorsque le nouveau-né est traité, alors qu'il s'élève à 25 % ou plus lorsque les patientes ne suivent aucun traitement[11-18].

Facteurs de risque de la transmission verticale

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés et touchent autant l'état clinique maternel que les interventions ou les événements qui surviennent pendant la grossesse et l'accouchement (voir tableau I)[19]. Les techniques effractives obstétricales semblent uniquement constituer un risque chez les patientes ayant une thérapie sous-optimale et/ou une charge virale décelable. Mentionnons également qu'aucune notification de transmission mère-enfant n'a été rapportée dans la littérature à la suite d'une amniocentèse. De même, la rupture artificielle des membranes chez une patiente dont le virus est indécelable ne suppose pas un risque accru d'infection si la rupture est justifiée cliniquement. Il faut toutefois éviter de « scarifier » le scalp avec le bout de l'amniotome. La mise en place d'un moniteur interne (électrode sur le scalp fœtal, pH du scalp) doit être évitée compte tenu du bris de la surface cutanée qui y est associé. Tous ces facteurs sont donc impliqués dans la transmission en l'absence de thérapie antirétrovirale[6,7,19-21].

Tableau I
Facteurs de risque de la transmission verticale[6,7,19-21]

État clinique maternel	Intervention ante et intra-partum
• Charge virale élevée • Faible taux de CD4+ • SIDA avancé • Inflammation du placenta • Accouchement avant terme	• Amniocentèse • Membranes rompues artificiellement • Membranes rompues depuis plus de 4 heures • Recours aux moniteurs fœtaux internes, ventouses, forceps

Effets de la grossesse sur le VIH

Effet de la grossesse sur la maîtrise de la condition maternelle

Le taux de lymphocytes T CD4+ diminue chez toutes les femmes enceintes[22], mais ceci n'affecte pas la progression de l'infection au VIH pendant la grossesse[8,22]. Une femme dont la maladie est à un stade avancé peut cependant présenter une détérioration de son état clinique[22]. Après l'accouchement, le taux de CD4+ se normalise rapidement chez la femme non infectée, alors que la récupération est plus lente chez la femme infectée par le VIH qui ne suit pas de thérapie antirétrovirale.

Pharmacocinétique des antirétroviraux (ARV) durant la grossesse

L'altération de la pharmacocinétique des ARV est souvent proposée pour expliquer une recrudescence de la charge virale durant la grossesse, particulièrement aux deuxième et troisième trimestres[23]. Les variations pharmacocinétiques peuvent s'expliquer par la diminution de l'absorption gastro-intestinale des ARV, l'augmentation du volume plasmatique et de la filtration glomérulaire, et la diminution des concentrations d'albumine et de glycoprotéines. Le métabolisme hépatique des ARV est également modifié par la grossesse. La section « Posologie des antirétroviraux en grossesse et pharmacométrie » résume le suivi pharmacométrique recommandé pour certains ARV.

Effet du VIH sur la grossesse

Aucune étude n'a permis d'associer le VIH à une augmentation du risque de malformation congénitale majeure[8]. Une dysmorphie craniofaciale liée à un retard de croissance a été rapportée au début de la pandémie chez les enfants infectés, mais cette observation n'a pas pu être corroborée[24]. L'augmentation du risque de prématurité et de faible poids à la naissance (< 2 500 g) demeure controversée[8,22].

Effets des antirétroviraux sur le nouveau-né

Selon les données du PACTG, l'usage de la triple thérapie chez les nouveau-nés est sécuritaire[21,25-27]. Toutefois, des cas de toxicité mitochondriale et hématologique ainsi que des atteintes hépatiques et rénales ont été rapportés chez des enfants infectés recevant des antirétroviraux et chez des enfants non infectés exposés *in utero*[28-39]. Ainsi, tout nouveau-né dont la mère est séropositive doit être suivi à long terme dans un centre tertiaire[34].

Outils d'évaluation et dosages biologiques

Le programme québécois de dépistage du VIH en grossesse a débuté en 1997 par l'offre de tests aux patientes. Depuis janvier 2003, le dépistage du VIH (test des anticorps anti-VIH) fait partie des prélèvements effectués dès la première visite anténatale. Si les résultats sont positifs, la patiente doit être adressée à un centre tertiaire afin de planifier un plan de traitement. Les tableaux II à IV présentent la prise en charge et les suivis recommandés pour la femme enceinte et pour le nouveau-né.

Tableau II
Prise en charge de la femme enceinte atteinte du VIH[9,20,29,35,36,40,41]

Principes
• L'objectif est de diminuer la charge virale plasmatique à un niveau indécelable. • Toute femme enceinte doit être traitée. - Si le statut immunitaire est favorable, on peut attendre la fin du premier trimestre pour commencer le traitement. • En cas de nausées et/ou vomissements liés à la grossesse : - Gérer les symptômes avec des mesures non pharmacologiques ou avec des médicaments ; - Suspendre tous les ARV si les vomissements empêchent leur absorption et les reprendre dès que les symptômes disparaissent. • Choix de traitement : - Dépend des antécédents d'échecs virologiques antérieurs aux ARV, du profil de résistance, des barrières à l'adhésion et du profil biochimique de la patiente ; - Utiliser 3 agents antirétroviraux d'au moins 2 classes différentes. • Suivi maternel, fœtal et néonatal : voir tableau III. • Accouchement : - Voie naturelle si CV < 500 copies/mL à 36 semaines ; › Les données disponibles indiquent que les chances de transmission sont minimes quand la charge virale est < 500 copies/mL. - Césarienne élective (à partir de 38 semaines) devrait être offerte si : › Aucune thérapie ARV ou monothérapie durant la grossesse, quelle que soit la charge virale avant l'accouchement ; › CV décelable ≥ 500 copies/mL à 36 semaines, quelle que soit la thérapie reçue ; › CV n'est pas connue parce que le résultat n'est pas disponible ou que le prélèvement n'a pas été effectué ; › On ne connaît pas les antécédents de soins prénatals. - Pendant le travail : › Éviter une rupture artificielle des membranes (si CV décelable) ; › Éviter un suivi fœtal et une instrumentation effractifs (si CV décelable) ; › Commencer la perfusion intraveineuse d'AZT (2 mg/kg en 1 heure puis 1 mg/kg/h jusqu'à l'accouchement) dès l'admission si en travail ou 3 heures avant la césarienne élective. Les femmes ayant reçu des ARV durant la grossesse ne requièrent pas de perfusion d'AZT durant le travail lorsque la CV près de l'accouchement est < que 400 copies/mL (recommandations américaines) ; › Poursuivre les ARV par voie orale tout au long du travail (exception : la d4T, qui antagonise l'effet de l'AZT). - Une prophylaxie néonatale doit être prescrite pour tous les nouveau-nés dont la mère est séropositive, indépendamment de leur CV (voir tableau VII).

Scénario	*Prise en charge*
Patiente enceinte sous thérapie antirétrovirale.	• Ne pas cesser la thérapie si l'innocuité est rassurante. • S'assurer que la thérapie contient 3 agents d'au moins 2 classes différentes (par ex., 2 INTI + IP/r ou 2 INTI + 1 INNTI ou 1 INTI + 1 INNTI + 1 IP). • Idéalement, l'AZT devrait faire partie de la thérapie. • Pour les INNTI, privilégier la NVP si CD4+ < 250 cell/mm^3.
Patiente enceinte n'ayant jamais pris d'ARV et ne nécessitant pas d'ARV pour sa santé (asymptomatique et CD4+ > 350 cell/mm3).	• Commencer l'administration de 2 INTI + IP/r après le premier trimestre (par ex., AZT/3TC/LPV/RTV et alternatives possibles des INTI et des IP). • Chez les patientes co-infectées par le virus de l'hépatite B, privilégier l'association TDF/3TC ou TDF/FTC.
Patiente n'ayant jamais pris d'ARV qui nécessite une thérapie ARV pour sa santé (symptomatique ou CD4+ < 350 cell/mm3).	• Commencer l'administration de 2 INTI + IP/r dès que possible même pendant le premier trimestre (par ex., AZT/3TC/LPV/RTV et alternatives possibles des INTI et des IP). • Chez les patientes co-infectées par le virus de l'hépatite B, privilégier l'association TDF/3TC ou TDF/FTC.

Patiente ayant déjà pris des ARV, n'en prenant pas actuellement et n'en nécessitant pas pour sa santé.	• Commencer la thérapie antirétrovirale après le premier trimestre. • Choisir une thérapie après consultation des génotypes et de l'histoire antivirale de la patiente (échecs virologiques, effets indésirables, allergies médicamenteuses, adhésion au traitement). • Choisir 3 agents d'au moins 2 classes différentes (2 INTI + IP/r ou 2 INTI + 1 INNTI ou 1 INTI + 1 INNTI + 1 IP). • Idéalement, l'AZT devrait faire partie de la thérapie. • Pour les INNTI, privilégier la NVP si CD4+ < 250 cell/mm^3.
Patiente enceinte ayant déjà pris des ARV, n'en prenant pas actuellement, mais en nécessitant pour sa santé.	• Commencer la thérapie antirétrovirale dès que possible. • Choisir une thérapie après consultation des génotypes et de l'histoire antivirale de la patiente (échecs virologiques, effets indésirables, allergies médicamenteuses, adhésion au traitement). • Choisir 3 agents d'au moins 2 classes différentes (2 INTI + IP/r ou 2 INTI + 1 INNTI ou 1 INTI + 1 INNTI + 1 IP). • Idéalement, l'AZT devrait faire partie de la thérapie. • Pour les INNTI, privilégier la NVP si CD4+ < 250 cell/mm^3.
Patiente en travail n'ayant pas pris d'ARV pendant la grossesse ou VIH dépisté à l'accouchement (test de détection rapide).	• Commencer l'AZT par voie intraveineuse dès l'admission ou 3 heures avant la césarienne élective. • L'OMS recommande d'ajouter 1 dose de 200 mg de NVP, puis de considérer l'ajout de 150 mg de 3TC par voie orale 2 fois par jour durant le travail et jusqu'à l'accouchement (études réalisées dans des pays en voie de développement). Des auteurs recommandent également de poursuivre l'association AZT/3TC durant 7 jours en post-partum pour prévenir la résistance à la NVP si celle-ci a été administrée.
Découverte du statut infectieux en post-partum.	• Prophylaxie néonatale (voir tableau VII).

ARV : antirétroviraux ; AZT : zidovudine ; CV : charge virale ; d4T : stavudine ; FTC : emtricitabine ; INTI : inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ; INNTI : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ; IP/r : inhibiteur de la protéase combiné au ritonavir ; LPV : lopinavir ; NVP : névirapine ; RTV : ritonavir ; TDF : ténofovir ; 3TC : lamivudine

Tableau III

Tests de suivi spécifiques recommandés pendant la grossesse[9,20,26,29,37,40,42]

Évaluation maternelle		
Test	**Fréquence de suivi**	**Commentaires**
CV, CD4+	• Avant la conception ou lors de la première visite anténatale. • À chaque visite anténatale puis selon les besoins cliniques. • Vers 34-36 semaines.	Dans la majorité des centres, il faut compter un délai de 7 à 14 jours avant de recevoir le résultat. Commencer une prophylaxie contre les infections opportunistes si nécessaire (voir tableau VI).
Histoire antivirale - Incluant les échecs virologiques, les effets indésirables, les allergies médicamenteuses et l'adhésion au traitement.	• Avant la conception ou lors de la première visite anténatale.	

Génotype et génotypes antérieurs	• Avant la conception ou lors de la première visite anténatale. • Refaire en cas de suspicion d'échec thérapeutique.	Doit être accompagné d'une évaluation de la fidélité au traitement incluant une évaluation des problèmes d'absorption (par ex., nausées et vomissements associés à la grossesse, prise concomitante d'autres médicaments, etc.).
Pharmacométrie (dosage)	• Dosage prégrossesse si possible (grossesse planifiée) ou lors du premier trimestre. Répéter entre 16 et 20 semaines de gestation, puis au début du troisième trimestre et environ 2 semaines en post-partum. Répéter selon les besoins cliniques.	
Test HLA-B*5701	• Avant la conception ou lors de la première visite anténatale.	
Dépistage des autres ITSS (en particulier les hépatites B et C)	• Lors de la première visite anténatale puis vers 28 semaines si facteurs de risque.	Commencer la série de vaccins contre l'hépatite B si la patiente n'est pas immunisée (voir le chapitre 22 « Pathologies hépatiques »).
Paramètres hématologiques (FSC)	• Avant la conception ou lors de la première visite anténatale. • À chaque visite anténatale puis selon les besoins cliniques.	Une atteinte des paramètres peut être associée au VIH, mais également à certains ARV dont les INTI (voir tableau IV).
Paramètres hépatiques - Transaminases hépatiques - Lactate-déshydrogénase - Albumine - Bilirubine	• Avant la conception ou lors de la première visite anténatale. • À chaque visite anténatale puis selon les besoins cliniques.	Une atteinte des paramètres peut être associée au VIH, mais également à certains ARV dont les INTI, la névirapine et le raltégravir (voir tableau IV).
Paramètres rénaux - Créatinine - Phosphatase alcaline	• Avant la conception ou lors de la première visite anténatale. • À chaque visite anténatale puis selon les besoins cliniques.	Une atteinte des paramètres peut être associée au VIH, mais également à certains ARV dont les INTI, et notamment le TDF (voir tableau IV).
Paramètres pancréatiques - Amylase - Lipase	• Avant la conception ou lors de la première visite anténatale. • À chaque visite anténatale puis selon les besoins cliniques.	Une atteinte des paramètres peut être associée au VIH, mais également à certains ARV dont les INTI (voir tableau IV).
Paramètres métaboliques - Hyperglycémie provoquée par voie orale	• Envisager un dépistage précoce du diabète gestationnel (voir le chapitre 15 « Diabète ») lors d'un traitement avec un IP pouvant entraîner des perturbations du métabolisme glycémique.	En cas d'exposition à un ou plusieurs IP.
Évaluation fœtale		
Échographie précoce	• 10-12 semaines.	En cas d'exposition à l'éfavirenz (controversé ; voir tableau IV).

Évaluation néonatale		
Dépistage du VIH par *polymerase chain reaction* (PCR)	• À 15 jours, 1, 2 et 4 mois de vie.	La recherche d'anticorps n'est pas recommandée chez le nouveau-né, car elle reflète le statut de la mère et pas nécessairement celui du nouveau-né. Toute investigation chez les moins de 18 mois nécessite une évaluation virologique.
FSC - Bilan hépatique - Bilan rénal - Glucose - Électrolytes - Bilirubine - Lactates	• À la naissance, 15 jours, 1, 2 et 4 mois de vie, modifier la fréquence selon le jugement clinique.	Ajustement de la dose d'AZT selon les paramètres biochimiques (voir tableau VI).
Commencer la prophylaxie ARV	• Dans les 12 premières heures de vie.	Voir tableau VI.
Commencer la vaccination contre l'hépatite B **Commencer les immunoglobulines (si la mère est porteuse)**	• Vaccination et IGG dans les 12 heures de vie si la mère est porteuse. • Vaccination à 2 mois de vie si la mère n'est pas porteuse.	Consulter le protocole d'immunisation du Québec pour les doses recommandées (www.msss.gouv.qc.ca/immunisation/piq)
Adresser la patiente à un centre tertiaire pour une évaluation à long terme		

ARV : antirétroviraux ; AZT : zidovudine ; CV : charge virale ; FSC : formule sanguine complète ; INTI : inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ; INNTI : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Traitements recommandés

Objectif

L'objectif du traitement est de réduire la charge virale pour qu'elle atteigne un niveau indécelable dans le sang (< 40 copies/mL)[9,29]. Toute patiente enceinte infectée par le VIH doit recevoir une thérapie antirétrovirale, indépendamment de son taux de CD4+ et de sa charge virale[9,29]. Les tableaux III et IV sont des résumés non exhaustifs de la prise en charge de ces patientes et de leur nouveau-né.

Traitements pharmacologiques

Le praticien doit individualiser le traitement en évaluant l'état clinique, les résultats des tests biochimiques, le profil pharmacologique et le profil de résistance aux divers antirétroviraux de la patiente. Comme dans les populations infectées non enceintes, on recommande l'usage de trois agents antirétroviraux d'au moins deux classes différentes[9]. Le régime thérapeutique proposé par les consensus canadien et américain sur la prise en charge des femmes enceintes vivant avec le VIH s'inspire des principales études publiées[9,29]. Les données sur l'innocuité des antirétroviraux chez la femme enceinte figurent dans le tableau IV. Selon plusieurs études, principalement du registre international prospectif d'exposition

aux ARV durant la grossesse, l'incidence de malformations majeures pour tous les antirétroviraux confondus correspond au taux rapporté dans la population générale, c'est-à-dire de 2 à 3 %[28-35]. Il est à noter que ce registre est mis à jour plusieurs fois par année. Les données figurant dans le tableau IV sont les dernières publiées avant de mettre sous presse. Le passage transplacentaire des INTI, de quelques IP et de la névirapine a également été étudié[43]. Peu de données ont été publiées sur les agents plus récents tels que les inhibiteurs de l'entrée (enfuvirtide, maraviroc) et l'inhibiteur de l'intégrase (raltégravir).

Tableau IV
Innocuité des antirétroviraux chez la femme enceinte et suivis recommandés

Antirétroviral	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI et INtTI)		
• N'augmentent pas le risque d'anomalie au cours de la grossesse, selon plusieurs études[28,29,44-47]. • Toxicité mitochondriale rapportée chez la femme enceinte et chez l'enfant à la suite d'une exposition *in utero* (voir section suivante)[28-39,48-53]. • Anémie et neutropénie rapportées chez les nouveau-nés exposés *in utero*[37]. • Les INTI ne semblent pas augmenter l'incidence de cancer selon une étude de cohortes multicentrique prospective évaluant 9 127 enfants *in utero* ou en post-natal immédiat[54]. • Suivi maternel et néonatal recommandé (voir tableau III). • Aucun suivi fœtal recommandé.		
Abacavir (ABC)	• Passage transplacentaire rapporté[43]. • Registre international prospectif d'exposition aux ARV durant la grossesse : 25 anomalies majeures (3 %) sur 823 expositions au premier trimestre ; aucun patron d'anomalies identifié[28].	Pas d'ajustement de la dose pendant la grossesse. Surveiller les signes et symptômes d'hypersensibilité : le test HLA-B*5701 devrait être fait systématiquement avant de commencer une thérapie utilisant l'ABC. L'ABC est contre-indiqué si les résultats du test HLA-B*5701 sont positifs ou si la patiente a déjà développé une réaction d'hypersensibilité antérieurement.
Didanosine (DDI)	• Passage transplacentaire rapporté[43]. • Registre international prospectif d'exposition aux ARV durant la grossesse : 19 anomalies majeures (4,6 %) sur 409 expositions au premier trimestre ; aucun patron d'anomalies identifié[28]. • Étude de surveillance : 5 anomalies majeures (2,9 %) sur 174 expositions au premier trimestre et aucune anomalie sur 110 expositions après 12 semaines de gestation[46].	Pas d'ajustement de la dose pendant la grossesse. Notifications d'acidose lactique parfois fatale rapportées avec la combinaison DDI/d4T (éviter cette association). La grossesse augmente le risque de toxicité mitochondriale associée à la DDI.
Emtricitabine (FTC)	• Passage transplacentaire rapporté[55,56]. • Registre international prospectif d'exposition aux ARV durant la grossesse : 21 anomalies majeures (2,3 %) sur 899 expositions au premier trimestre ; aucun patron d'anomalies identifié[28].	Les données sont insuffisantes pour recommander un ajustement de la dose pendant la grossesse.

Licence enqc-10-USR-21169-CMD-21169 accordée le 26 octobre 2022
à Javiera Munoz - Lieu Ressource Parents

LAMIVUDINE (3TC)	• Passage transplacentaire rapporté[43]. • Registre international prospectif d'exposition aux ARV durant la grossesse : 127 anomalies majeures (3,1 %) sur 4 088 expositions au premier trimestre ; aucun patron d'anomalies identifié[28]. • Notification de 3 cas d'hémangiomes observés à la suite d'une exposition à l'association 3TC/AZT/NFV pendant la grossesse[44].	Pas d'ajustement de la dose pendant la grossesse.
STAVUDINE (D4T)	• Passage transplacentaire rapporté[43]. • Registre international prospectif d'exposition aux ARV durant la grossesse : 20 anomalies majeures (2,5 %) sur 801 expositions au premier trimestre ; aucun patron d'anomalies identifié[28]. • Dans une étude de cohortes portant sur 2 931 enfants exposés *in utero*, augmentation du risque de toxicité mitochondriale (3 à 4 fois) par rapport aux autres ARV, notamment en combinaison avec la DDI[36].	Pas d'ajustement de la dose pendant la grossesse. Notifications d'acidose lactique parfois fatale rapportées avec la combinaison DDI/d4T (éviter cette association). La grossesse augmente le risque de toxicité mitochondriale associée à la d4T.
TÉNOFOVIR (TDF)	• Passage transplacentaire rapporté[55,57-60]. • Données animales : réduction de la porosité osseuse fœtale. Effets associés à une utilisation chronique (plus de 2 mois à des concentrations 25 fois supérieures aux doses humaines) qui semblent réversibles. Administration continue à diverses espèces animales immatures (rats, chiens, singes) associée à des anomalies osseuses réversibles (ostéomalacie, fractures, hypophosphatémie)[29]. Lien avec la dose, la durée d'exposition et l'âge évoqué. Néphrotoxicité rapportée chez le singe à des doses supérieures aux doses humaines. • Données humaines : - Registre international prospectif d'exposition aux ARV durant la grossesse : 31 anomalies majeures (2,3 %) sur 1 370 expositions au premier trimestre ; aucun patron d'anomalies identifié[28]. - Série de cas portant sur 76 femmes enceintes, dont 2 ont cessé la thérapie (une pour nausées, l'autre pour rash) : 78 nouveau-nés en santé et sans signe de toxicité ; aucune transmission du virus rapportée[46]. - Série de cas portant sur 16 grossesses chez 15 femmes ayant reçu du TDF durant leur grossesse : croissance et développement normaux chez 15 nouveau-nés, 1 AS[61]. • Notification de 1 cas de néphrotoxicité lors d'une utilisation en pédiatrie, mais aucune notification à ce jour à la suite d'une exposition *in utero*[62].	Pas d'ajustement de la dose pendant la grossesse. Suivi maternel (à chaque visite) : clairance de la créatinine, analyse urinaire (glucose, phosphore, calcium, protéines) et dosage du phosphore plasmatique à jeun (supplément de phosphore élémentaire 500 mg par voie orale 2 à 4 fois par jour si < 0,65 mmol/L). Suppléments de calcium et de vitamines D3 recommandés par le fabricant pour tout patient recevant cet agent (impact non étudié). Suivi pédiatrique : clairance de la créatinine, analyse urinaire (glucose, phosphore, calcium à 1,2 et 4 mois de vie).

Ténofovir (TDF) (suite)	• Néphrotoxicité (insuffisance rénale, syndrome de Fanconi, diabète insipide) rapportée chez l'adulte non enceinte, mais aucune notification en grossesse publiée à ce jour.	
Zidovudine (AZT)	• Passage transplacentaire rapporté[43]. • Registre international prospectif d'exposition aux ARV durant la grossesse : 124 anomalies majeures (3,3 %) sur 3 789 expositions au premier trimestre ; aucun patron d'anomalies identifié[28]. • Augmentation du risque d'hypospadias (10 fois) observée à la suite d'une exposition au premier trimestre dans une étude de cohortes[47]. • Aucun effet statistiquement significatif sur la survenue de 12 hypospadias chez des enfants exposés *in utero* à la zidovudine dans une étude de surveillance[46]. L'incidence était semblable quel que soit le trimestre d'exposition. • Notification de 3 cas d'hémangiomes observés à la suite d'une exposition à l'association 3TC/AZT/NFV pendant la grossesse[44]. • Étude randomisée contrôlée contre placebo : incidence d'anomalies majeures et mineures similaire à celle du groupe contrôle parmi 239 expositions entre 14 et 34 semaines de gestation[10]. Aucun patron d'anomalies décelé. Un suivi de l'hémoglobine à la naissance démontre un niveau inférieur dans le groupe zidovudine, avec un écart maximal à 3 semaines de vie mais des valeurs similaires à 12 semaines[25,27]. Aucune autre différence observée dans les paramètres évalués. • Perturbation légère de l'hématopoïèse néonatale observée dans une étude de cohortes portant sur 4 000 nouveau-nés suivis jusqu'à l'âge de 18 mois[39]. • Aucun effet sur la croissance et le développement à long terme ainsi que sur les paramètres immunologiques et neurologiques des enfants exposés *in utero* et suivis jusqu'à 5,6 ans[25,27].	Pas d'ajustement de la dose pendant la grossesse.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)		
Éfavirenz (EFV)	• Notifications de cas : 6 anomalies du système nerveux central, dont 3 méningocèles, à la suite d'une exposition au premier trimestre[63,64]. • Registre international prospectif d'exposition aux ARV durant la grossesse : 18 anomalies majeures (2,7 %) sur 679 expositions au premier trimestre ; aucun patron d'anomalies identifié (1 myéloméningocèle sacré avec hydrocéphalie)[28].	L'éfavirenz ne semble pas être associé à une augmentation du risque d'anomalie majeure lorsqu'il est administré au premier trimestre. Toutefois, un risque d'anomalie du tube neural ne peut être exclu, car la taille des échantillons des études réalisées était trop limitée et les devis effectués ne permettaient pas d'évaluer ce type de malformation rare.

ÉFAVIRENZ (EFV) (suite)	• Étude de surveillance : 5 anomalies majeures (2,4 %) sur 205 expositions au premier trimestre ; aucune anomalie du tube neural ni patron d'anomalies identifié[46]. • Étude de cohortes prospective européenne : aucune anomalie sur 19 expositions au premier trimestre[45]. • Méta-analyse de 19 études (incluant le registre d'exposition aux ARV) : 39 anomalies majeures sur 1 437 expositions au premier trimestre dont 1 ATN (myéloméningocèle)[65]. Incidence d'anomalies du tube neural rapportée (0,07 %) pas plus élevée que le taux attendu dans la population en général selon les auteurs. Ne semble pas augmenter l'incidence d'AS ou de mortinaissances. • 1 seule étude de pharmacocinétique publiée[66].	Toute femme en âge de procréer doit passer un test de grossesse avant de commencer l'éfavirenz et utiliser 2 méthodes de contraception, dont une méthode barrière. Selon les recommandations américaines, l'éfavirenz est contre-indiqué pendant la grossesse. Les études actuelles et l'OMS concluent toutefois à l'absence de preuve de son impact sur le développement du système nerveux central. Une échographie précoce et un dosage des alpha-protéines sériques sont recommandés en cas d'exposition durant la fermeture du tube neural (soit entre la 4e et la 6e semaine de gestation). Échographie transfontanelle chez le nouveau-né.
ÉTRAVIRINE (ETV)	• Aucune anomalie observée chez le rat et le lapin à des doses supérieures aux doses humaines[67]. • Passage transplacentaire étudié chez l'humain[68,69]. • 4 notifications d'enfants exposés *in utero* ; une des mères a commencé la thérapie avant la conception et l'a poursuivie pendant toute la grossesse, tandis que les autres l'ont commencée au deuxième trimestre : aucune anomalie rapportée chez les 4 enfants, qui sont nés en santé et sans complications néonatales[68,70]. • Registre international prospectif d'exposition aux ARV durant la grossesse : aucune anomalie parmi 20 expositions durant le premier trimestre[28]. • 1 seule étude de pharmacocinétique publiée[69].	Les données sont insuffisantes pour recommander un ajustement de la dose ou pour conclure à son innocuité pendant la grossesse.
NÉVIRAPINE (NVP)	• Passage transplacentaire rapporté[43]. • Registre international prospectif d'exposition aux ARV durant la grossesse : 28 anomalies majeures (2,7 %) sur 1 020 expositions au premier trimestre ; aucun patron d'anomalies identifié[28]. • Bénéfice sur la réduction de la transmission verticale démontré dans 3 études cliniques portant sur l'administration d'une dose unique de NVP à la mère pendant le travail et d'une dose unique au nouveau-né dans les 48 à 72 premières heures de vie : aucune toxicité maternelle et néonatale rapportée[18,71-73]. Crainte rapportée quant au développement d'une résistance à la NVP chez la mère.	La NVP est l'INNTI de choix en grossesse chez les femmes dont le taux de CD4+ < 250 cell/mm^3. Les données d'innocuité au premier trimestre semblent rassurantes, mais elles sont trop limitées pour exclure tous les risques. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pendant la grossesse. L'initiation d'un premier régime d'ARV à base de NVP est recommandé chez les femmes ayant un taux de CD4+ > 250 cellules/mm^3 seulement si les bénéfices l'emportent sur les risques, car des cas d'hépatotoxité et de rash parfois fatals ont été rapportés. Initiation graduelle de la thérapie sur 2 semaines.

Névirapine (NVP) (suite)	• Des cas de rash et d'hépatotoxicité parfois fatals ont été associés à la prise de NVP[9,29]. Incidences d'hépatotoxicité et de rash sévères associés à la prise de NVP évaluées à 4 et 2 % respectivement dans la population générale, mais inconnues dans la population obstétricale[74]. La grossesse ne semble pas augmenter le risque d'hépatotoxicité associée à la prise de NVP selon 2 études de cohortes multicentriques[75,76]. L'hépatotoxicité peut évoluer sous forme de cholestase hépatique, d'hépatite fulminante, de nécrose hépatique ou d'insuffisance hépatique. Chez la femme enceinte, on rapporte 1 cas de Stevens-Johnson et 6 décès maternels[77-79]. Ces événements surviendraient principalement dans les 6 à 18 premières semaines de la prise continue de NVP. Selon certaines études, les femmes ayant des taux de CD4+ > 250 cell/mm^3 auraient 10 fois plus de risque de présenter une hépatotoxicité[73,77-81]. Selon une étude récente toutefois, le niveau de CD4+ n'aurait aucun lien avec le développement de l'hépatotoxicité, mais les patientes souffrant d'une atteinte hépatique préexistante seraient plus à risque[82]. D'après une autre publication, le risque d'hépatotoxicité ne serait pas significatif chez les patientes ayant un taux de CD4+ > 250 cell/mm^3 et ayant déjà pris de la NVP par le passé[83]. Toutefois, un taux de CD4+ > 250 cell/mm^3 chez la femme enceinte augmenterait de 2 fois le risque de développer un rash en début de thérapie.	Suivi des enzymes hépatiques tout au long du traitement (toutes les 2 semaines le premier mois, tous les mois par la suite), suivi du taux de CD4+ ; en cas de rash, cesser la NVP et effectuer un suivi des AST/ALT. Suivi des signes et symptômes d'hépatotoxicité : fatigue, malaise, anorexie, nausées, ictère, douleur de l'hypocondre droit, hépatomégalie avec ou sans élévation d'AST/ALT. Ne jamais réintroduire la NVP après un rash ou une hépatotoxicité.
Rilpivirine	• Aucun effet tératogène observé chez 2 espèces animales[28]. • Aucune étude épidémiologique réalisée chez la femme enceinte. • Aucune étude de pharmacocinétique publiée.	Les données sont insuffisantes pour recommander un ajustement de la dose ou pour conclure à son innocuité pendant la grossesse.

Inhibiteurs de protéase (IP)

- Le passage transplacentaire des IP a été étudié, mais il semble moindre que celui des autres ARV étudiés (majoritairement des INTI)[43].
- L'expérience clinique et les données actuelles sur l'innocuité en grossesse de certains IP semblent rassurantes, mais demeurent trop limitées pour exclure tous les risques.
- Les conclusions concernant le risque de prématurité associé à la prise d'IP sont mitigées[84-89].
- Selon certaines études, les IP entraînent une augmentation du risque de diabète gestationnel et de diabète mellitus chez la femme enceinte. Ce risque n'a cependant pas été confirmé dans d'autres études[37,67].
- Effectuer un suivi des glycémies à chaque visite anténatale et vérifier que le test de dépistage du diabète gestationnel est effectué, tel que recommandé. Les symptômes de l'hyperglycémie doivent être connus des patientes.
- Quelques cas d'hypoglycémies néonatales et d'hyperbilirubinémies ont été rapportés dans les premiers jours de vie pour le NFV, l'ATV, le SQV et l'indinavir[29].

ATAZANAVIR (ATV)	• Aucune anomalie majeure observée dans une étude rétrospective anglaise portant sur 33 grossesses, dont 20 ayant reçu de l'ATV au moment de la conception (28 issues connues)[29]. • Registre international prospectif d'exposition aux ARV durant la grossesse : 13 anomalies majeures (1,9 %) sur 669 expositions au premier trimestre ; aucun patron d'anomalies identifié[28]. • Élévation de la bilirubine indirecte rapportée à la suite d'une exposition *in utero* à l'ATV chez des nouveau-nés nécessitant de la photothérapie dans certaines situations[29]. • Notifications de cas d'hypoglycémies dans les premiers jours de vie chez des enfants exposés *in utero* à l'ATZ[29].	Régime posologique non établi chez la femme enceinte. Études pharmacocinétiques en investigation. On peut généralement obtenir des concentrations thérapeutiques à tous les trimestres avec ATV/RTV 300/100 mg 1 fois par jour. Il se peut que la dose doive être ajustée à ATV/RTV 400/100 mg 1 fois par jour en présence de TDF. Éviter la prise concomitante d'un inhibiteur de la pompe à protons, car celui-ci peut diminuer l'absorption de l'ATV. Espacer la prise d'antiacides d'au moins 2 heures. Anti-H_2 possibles si l'ATV est potentialisé par le RTV.
DARUNAVIR (DRV)	• Faible passage transplacentaire[67,90-92]. • 5 notifications de cas, dont un commencé avant la conception et poursuivi tout au long de la grossesse : aucune anomalie ni complication néonatale rapportée[68,70,93,94]. • Registre international prospectif d'exposition aux ARV durant la grossesse : 4 anomalies majeures sur 69 expositions au premier trimestre ; aucun patron d'anomalies identifié[28].	Les données sont insuffisantes pour recommander un ajustement de la dose pendant la grossesse.
FOSAMPRÉNAVIR - Amprénavir (APV)	• Aucune anomalie observée chez le rat à des doses égales et supérieures aux doses humaines[67]. • Anomalies squelettiques mineures chez le lapin à des doses équivalentes aux doses humaines[67]. • Passage transplacentaire rapporté chez l'humain[43]. • Registre international prospectif d'exposition aux ARV durant la grossesse : 1 anomalie majeure sur 28 expositions au premier trimestre[28]. • 1 seule étude de pharmacocinétique publiée[95].	Les données sont insuffisantes pour recommander un ajustement de la dose pendant la grossesse.
INDINAVIR (IDV)	• Passage transplacentaire rapporté chez l'humain mais minime[43]. • Registre international prospectif d'exposition aux ARV durant la grossesse : 6 anomalies majeures (2,1 %) sur 286 expositions au premier trimestre ; aucun patron d'anomalies identifié[28]. • Notifications de cas d'hypoglycémies et d'hyperbilirubinémies dans les premiers jours de vie chez des nouveau-nés exposés *in utero*[29,67].	Régime posologique non établi chez la femme enceinte. L'IDV doit être potentialisé par le RTV pendant la grossesse (IDV/RTV 800/100 mg toutes les 12 heures).

Lopinavir/ ritonavir (LPV/R)	• Registre international prospectif d'exposition aux ARV durant la grossesse : 21 anomalies majeures (2,4 %) sur 883 expositions au lopinavir au premier trimestre ; aucun patron d'anomalies identifié[28]. • Voir « ritonavir ».	Grande variabilité interindividuelle : un ajustement de la dose est parfois nécessaire ; la pharmacométrie clinique du LPV est recommandée avec l'ajustement posologique en fonction des résultats. Une étude recommande une augmentation de la dose, soit LPV/r 600/150 mg (3 comprimés de LPV/r 200/50 mg) par voie orale toutes les 12 heures à partir de 30 semaines de gestation jusqu'à l'accouchement. La dose usuelle doit ensuite être reprise en post-partum[96]. La posologie uniquotidienne n'est pas recommandée pendant la grossesse.
Nelfinavir (NFV)	• Passage transplacentaire rapporté mais minime[43]. • Registre international prospectif d'exposition aux ARV durant la grossesse : 47 anomalies majeures (3,9 %) sur 1 204 expositions au premier trimestre ; aucun patron d'anomalies identifié[28]. • Avis de Santé Canada et du fabricant contre-indiquant les comprimés, car ceux-ci contenaient du méthanesulfonate d'éthyle, une impureté issue de la fabrication des capsules de NFV[48]. Selon des études animales, cette impureté pourrait être tératogène, mutagène et cancérigène. Aucune étude n'a toutefois été effectuée chez l'humain. La FDA considère que la teneur des comprimés en méthanesulfonate d'éthyle est acceptable depuis avril 2008[97]. • Notification de 3 cas d'hémangiomes observés à la suite d'une exposition à l'association 3TC/AZT/NFV pendant la grossesse[44]. • Étude de cohortes multicentrique portant sur 1 828 enfants suivis pendant 23 ans : pas d'augmentation du risque de cancer observée à la suite d'une exposition *in utero* au NFV[44].	Un ajustement de la dose est parfois nécessaire au troisième trimestre pour obtenir des concentrations plasmatiques thérapeutiques.
Ritonavir (RTV)	• Passage transplacentaire rapporté mais minime[29,43]. • Registre international prospectif d'exposition aux ARV durant la grossesse : 39 anomalies majeures (2,2 %) sur 1 741 expositions au premier trimestre ; aucun patron d'anomalies identifié[28].	Ajustement des doses possible en fin de grossesse.
Saquinavir (SQV)	• Passage transplacentaire rapporté mais minime[29,43]. • Élévation légère des transaminases chez 13 femmes enceintes (31 %) sur 42 expositions au SQV/r dans les 2 à 4 semaines suivant l'initiation de la thérapie[29].	Aucun ajustement de la dose ne semble nécessaire. La posologie uniquotidienne n'est pas recommandée pendant la grossesse.

SAQUINAVIR (SQV) (suite)	• Registre international prospectif d'exposition aux ARV durant la grossesse : 7 anomalies majeures (4 %) sur 174 expositions au premier trimestre ; aucun patron d'anomalies identifié[28].	
TIPRANAVIR (TPV)	• Aucune anomalie observée chez 2 espèces animales à des doses supérieures aux doses humaines[67]. • Passage transplacentaire non étudié chez l'humain. • Registre international prospectif d'exposition aux ARV durant la grossesse : aucune anomalie majeure sur 4 expositions au premier trimestre[28]. • 1 notification de cas où le TPV a été commencé à 27 semaines de gestation : enfant né en santé à 34 semaines[67].	Les données sont insuffisantes pour recommander un ajustement de la dose ou pour conclure à son innocuité pendant la grossesse.
Inhibiteurs de l'entrée		
ENFUVIRTIDE (T-20)	• Aucune anomalie observée chez 2 espèces animales à des doses supérieures aux doses humaines[67]. • Passage transplacentaire peu étudié chez l'humain ; ne semble pas passer le placenta selon 1 étude *ex vivo* et 1 notification de cas d'un couple de jumeaux nés à 34 semaines de gestation[67,68]. • Registre international prospectif d'exposition aux ARV durant la grossesse : aucune anomalie majeure sur 19 expositions au premier trimestre[28]. • Aucune complication néonatale ni anomalie au niveau des paramètres biochimiques chez un couple de jumeaux nés à 34 semaines et dont la mère avait commencé à prendre du T-20 à 25 semaines de gestation[68]. • Aucune étude de pharmacocinétique publiée.	Les données sont insuffisantes pour recommander un ajustement de la dose ou pour conclure à son innocuité pendant la grossesse.
MARAVIROC (MVC)	• Aucune anomalie observée chez 2 espèces animales à des doses supérieures aux doses humaines[67]. • Passage transplacentaire non étudié chez l'humain. • Registre international prospectif d'exposition aux ARV durant la grossesse : aucune anomalie majeure sur 3 expositions au premier trimestre[28]. • Aucune étude de pharmacocinétique publiée.	Les données sont insuffisantes pour recommander un ajustement de la dose ou pour conclure à son innocuité pendant la grossesse.
Inhibiteurs de l'intégrase		
RALTÉGRAVIR	• Aucune anomalie observée chez 2 espèces animales à des doses supérieures aux doses humaines[67] ; anomalies costales rapportées chez le rat à des concentrations supérieures aux concentrations humaines[67].	Les données sont insuffisantes pour recommander un ajustement de la dose ou pour conclure à son innocuité pendant la grossesse.

Raltégravir (suite)	• Passage transplacentaire étudié chez l'humain[98,99]. • Registre international prospectif d'exposition aux ARV durant la grossesse : 1 anomalie majeure sur 43 expositions au premier trimestre[28]. • 10 notifications d'exposition, dont 1 au premier trimestre et 9 en fin de grossesse : bénéfice démontré sur la diminution de la CV ; 1 cas d'hépatotoxicité nécessitant l'arrêt du traitement[70,99-101]. Le lien de causalité n'est pas clair, mais on observe une amélioration du bilan hépatique après l'arrêt du raltégravir[101]. Aucune complication ni anomalie rapportée dans les autres cas.	

AS : avortement spontané ; AST/ALT : aspartate aminotransférase/alanine aminotransférase

Toxicité mitochondriale et exposition *in utero* aux inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI et INtTI)

Les INTI et les INtTI ont une affinité pour l'ADN polymérase gamma mitochondrial humain, ce qui provoque une diminution de l'ADN mitochondrial[29,49,52]. La dysfonction mitochondriale se définit comme l'incapacité d'oxyder les acides gras maternels et fœtaux, ce qui engendre une accumulation des acides gras dans différents tissus de l'organisme. Les INTI n'ont pas tous la même affinité pour l'enzyme. En ordre décroissant d'affinité, on retrouve la didanosine, la stavudine, la zidovudine, la lamivudine, l'abacavir et le ténofovir. Cette toxicité survient en général après plus de six mois de traitement et elle est réversible après l'arrêt de l'agent en cause[29,49,52]. Les signes et symptômes sont non spécifiques : nausées, vomissements, douleurs abdominales, dyspnée, faiblesse généralisée, acidose métabolique et élévation des enzymes hépatiques. Une hyperlactatémie survient également, mais ne constitue pas un indicateur juste du cours de la réaction[52]. Cette toxicité peut évoluer sous diverses présentations : myopathie, cardiomyopathie, pancréatite, stéatose hépatique, neuropathie, cécité, etc. Le sexe féminin, la grossesse, l'obésité et l'usage prolongé d'INTI sont quelques-uns des facteurs de risque[49,52]. La prise concomitante de didanosine et de stavudine pendant la grossesse est contre-indiquée. Santé Canada a d'ailleurs émis un avis en janvier 2001 à la suite de la publication d'un rapport faisant état de décès provoqués par la toxicité de cette combinaison[48]. Huit cas d'acidoses lactiques, cinq cas de pancréatites, quatre décès maternels et quatre décès fœtaux ont été associés à l'administration de la combinaison didanosine/stavudine durant la grossesse[48,50,51,53]. Ces événements sont survenus en fin de gestation ou dans les heures qui ont suivi l'accouchement.

Cette dysfonction mitochondriale a également été observée chez des nouveau-nés exposés aux INTI par la voie transplacentaire ou dans les premières semaines

de vie[29-31,38,102]. Crain et coll. font état de 33,5 % de cas potentiels de toxicité mitochondriale dans une étude de cohortes prospective portant sur 2 931 enfants exposés *in utero* à des INTI et suivis durant 11 ans[36]. Cette même étude rapporte un taux de mortalité associé à cette toxicité pouvant aller jusqu'à 20 %. Deux encéphalopathies fatales ont également été observées dans une autre étude[33]. Une étude du PACTG rapporte toutefois un développement psychomoteur et neurologique normal à l'âge de 2 ans dans une cohorte de 1 694 enfants exposés *in utero* aux antirétroviraux, dont la majorité aux INTI[32].

Posologie des antirétroviraux chez la femme enceinte et pharmacométrie

Les posologies recommandées chez la femme enceinte sont généralement les mêmes que dans la population générale. Le lecteur est invité à consulter le site suivant afin d'obtenir les posologies complètes des antirétroviraux : www.guidetherapeutiquevih.com[103].

Puisque la pharmacocinétique de certains antirétroviraux peut varier durant la grossesse, certains auteurs suggèrent d'effectuer la pharmacométrie clinique des antirétroviraux. Il existe en effet une grande variabilité interindividuelle dans cette population, principalement en ce qui concerne les IP et les INNTI[23,104]. Les lignes directrices québécoises recommandent d'effectuer un dosage avant la grossesse, si celle-ci est planifiée, ou lors du premier trimestre, de le refaire entre la 16e et la 20e semaine de gestation, au début du troisième trimestre et environ deux semaines en post-partum[104]. Comme les INTI nécessitent une phosphorylation intracellulaire pour devenir actifs, leur concentration plasmatique corrèle peu avec leur effet thérapeutique. Ainsi, on ignore si la diminution de l'aire sous la courbe de la zidovudine au fur et à mesure que la grossesse progresse a un impact sur la concentration intracellulaire[23]. De même, des études récentes sur l'abacavir indiquent que la grossesse n'affecte pas sa pharmacocinétique. Une diminution de l'aire sous la courbe et des concentrations minimale et maximale ont été notées avec le ténofovir au troisième trimestre comparé à une population en post-partum, mais rien ne semble indiquer la nécessité d'ajuster la dose[23].

Tableau V
Pharmacométrie des antirétroviraux au cours de la grossesse

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)		
Molécules ayant une longue demi-vie d'élimination et caractérisées par leur potentiel d'induction sur le CYP 3A4. Leurs concentrations varient considérablement d'une personne à l'autre.		
ÉFAVIRENZ (EFV)	• Données pharmacocinétiques limitées en grossesse[66].	Les données sont insuffisantes pour déterminer si un ajustement de la dose est nécessaire. L'éfavirenz n'est pas une molécule de première intention en grossesse (voir tableau IV). La pharmacométrie clinique est recommandée en cas d'utilisation au deuxième ou troisième trimestre. Concentration recommandée 10 à 24 heures post-dose : 1-4 mg/L[104].

Névirapine (NVP)	• Suivi pharmacométrique recommandé pour une prise en continu. • Étude PACTG 250 : augmentation du volume de distribution, augmentation de l'élimination et diminution de la C_{max} à l'accouchement par rapport à une population non enceinte[23]. • Étude HIVNET 006 : aucune altération des paramètres pharmacocinétiques[105]. • Prise continue : diminution des concentrations plasmatiques de l'ordre de 30 %, concentrations sous-thérapeutiques entraînant une résistance virale ; résultats controversés[72,106-110].	C_{min} recommandée : 3 000-8 000 mg/L. Aucun ajustement nécessaire pour une dose unique de 200 mg donnée pendant le travail.
Autres INNTI	• Aucune étude contrôlée effectuée à ce jour.	Les données sont insuffisantes pour recommander un suivi pharmacométrique.
Inhibiteurs de protéase (IP)		
Atazanavir (ATV)	• Suivi pharmacométrique recommandé. • La dose usuelle d'ATV/r 300/100 mg par voie orale 1 fois par jour procure généralement des concentrations thérapeutiques tous les trimestres. Il se peut que la dose doive être ajustée à ATV/r 400/100 mg 1 fois par jour en présence de TDF.	C_{min} recommandée : plus de 0,15 mg/L ou, si présence de mutations conférant une résistance à l'ATV, quotient inhibiteur génotypique recommandé : > 0,1 mg/L/mutation[111-113]. Éviter la prise concomitante d'un inhibiteur de la pompe à protons, car celui-ci diminue l'absorption de l'ATV. Espacer la prise d'antiacides d'au moins 2 heures. Anti-H_2 possibles si l'ATV est potentialisé par le RTV.
Darunavir	• Toujours utilisé en combinaison avec le RTV. • Suivi pharmacométrique recommandé.	C_{min} recommandée avec échec virologique antérieur : > 2,2 mg/L. Quotient inhibiteur génotypique recommandé : > 2,15 mg/L/mutation[42,114].
Fosamprénavir	• Suivi pharmacométrique recommandé.	C_{min} recommandée sans échec virologique antérieur : > 0,4 mg/L. Avec échec virologique antérieur : > 1,6 mg/L. Quotient inhibiteur génotypique recommandé : > 0,3 mg/L/mutation[42].
Indinavir (IDV)	• Toujours utilisé en combinaison avec le RTV. • Suivi pharmacométrique recommandé, surtout au troisième trimestre.	C_{min} recommandée sans échec virologique antérieur : > 0,1 mg/L. Avec échec virologique antérieur : > 0,75 mg/L[42].
Lopinavir/ritonavir (LPV/R)	• Suivi pharmacométrique recommandé, surtout au troisième trimestre. • Ajustement de la dose parfois nécessaire, contrôle des concentrations plasmatiques de LPV nécessaire : 1 étude recommande une augmentation de la dose à LPV/r 600/150 mg (3 comprimés de LPV/r 200/50 mg) par voie orale aux 12 heures à partir de 30 semaines de gestation jusqu'à l'accouchement ; la dose usuelle doit ensuite être reprise en post-partum[29,42].	C_{min} recommandée sans échec virologique antérieur : > 1 mg/L. Avec échec virologique antérieur : > 5 mg/L ou quotient inhibiteur génotypique > 2,1 mg/L/mutation[42].

LOPINAVIR/RITONAVIR (LPV/R) (suite)	• La posologie uniquotidienne n'est pas recommandée pendant la grossesse.	
NELFINAVIR (NFV)	• Suivi pharmacométrique recommandé, surtout au troisième trimestre. • Ajustement de la dose parfois nécessaire au troisième trimestre pour obtenir des concentrations plasmatiques adéquates.	C_{min} recommandée : > 0,8 mg/L[42].
RITONAVIR (RTV)	• Toujours utilisé pour potentialiser les concentrations des IP.	Ajustement des doses possible en fin de grossesse[42].
SAQUINAVIR (SQV)	• Suivi pharmacométrique recommandé. • Toujours utilisé en combinaison avec le RTV, car les concentrations rapportées avec le SQV seul sont faibles. • Éviter la prise uniquotidienne.	C_{min} recommandée : > 0,1 mg/L. Quotient inhibiteur génotypique recommandé : > 0,35 mg/L/mutation[42].
TIPRANAVIR	• Suivi pharmacométrique recommandé. • Toujours utilisé en combinaison avec le RTV.	C_{min} recommandée avec échec virologique antérieur : > 20,5 mg/L. Quotient inhibiteur génotypique recommandé : > 14,5 mg/L/mutation[42].

C_{min} : concentration minimale ; C_{max} : concentration maximale

Prévention des infections opportunistes pendant la grossesse

Selon le ministère de la Santé et des Services sociaux et les lignes directrices américaines, les mesures de prévention et les traitements recommandés chez la femme enceinte sont les mêmes que dans la population générale[115,116]. Toutefois, compte tenu des effets antifolates de plusieurs antibiotiques, il est recommandé, si possible, d'attendre la fin du premier trimestre pour commencer le traitement. Le cas échéant, un supplément d'acide folique 4 à 5 mg est recommandé tout au long du traitement.

Le tableau VI dresse la liste des molécules pouvant être utilisées pendant la grossesse pour le traitement de certaines infections opportunistes. Il est fortement recommandé de se référer aux chapitres 28 « Anti-infectieux durant la grossesse », 37 « Paludisme » et 39 « Tuberculose » pour connaître les données d'innocuité et les particularités de chacun des agents. Les doses de rifabutine peuvent varier selon l'utilisation des antirétroviraux étant donné l'interaction avec le cytochrome P450 3A4. Veuillez vous référer au www.guidetherapeutiquevih.com pour plus de détails[103].

Tableau VI
Prévention des infections opportunistes en grossesse[115,116]

Pneumonie à* pneumocystis jiroveci *(PPC)	**Commentaires**
PRÉVENTION PRIMAIRE Commencer lorsque CD4+ < 200 et cesser lorsque CD4+ > 200 depuis 3 mois). • **Première intention** - TMP/SMX 80/400 mg par voie orale 1 fois par jour ou 1 comprimé 3 fois par semaine • **Deuxième intention** - Atovaquone 1 500 mg par voie orale 1 fois par jour ; - Dapsone 100 mg par voie orale 1 fois par jour ou 50 mg par voie orale 2 fois par jour ; - Pentamidine en nébulisation 1 fois par mois.	Les indications de prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* et de la toxoplasmose et les médicaments de choix sont les mêmes chez la femme enceinte que dans la population générale. En raison de l'action anti-folique du TMP et de la dapsone, une supplémentation en acide folique de 4 à 5 mg par jour est nécessaire durant le traitement. Certains cliniciens préfèrent suspendre l'administration de la prophylaxie durant le premier trimestre. Dans ces cas, l'usage d'aérosols de pentamidine peut être considéré comme plus sûr à cause de l'absence d'absorption systémique. Les données concernant l'atovaquone et la pentamidine sont toutefois très limitées.
TRAITEMENT ET PRÉVENTION SECONDAIRE • **Traitement** - TMP/SMX 160/800 mg par voie orale 3 fois par jour pendant 21 jours. • **Prévention secondaire** - Utiliser les mêmes agents que pour la prévention primaire et commencer dès la fin du traitement.	
Toxoplasmosa gondii *(toxoplasmose)*	
PRÉVENTION PRIMAIRE Commencer lorsque CD4+ < 100 et IgG toxoplasmose positifs et cesser lorsque CD4+ > 200 depuis 3 mois. • **Première intention** - TMP/SMX 80/400 mg par voie orale 1 fois par jour. • **Deuxième intention** - Dapsone 50 mg par voie orale 1 fois par jour ou 200 mg 1 fois par semaine ; + pyriméthamine 50 mg par voie orale 1 fois par semaine ; + acide folinique 25 mg par voie orale 1 fois par semaine ; - Atovaquone 1 500 mg par voie orale 1 fois par jour ou 750 mg par voie orale 2 fois par jour ; ± pyriméthamine 25 mg par voie orale 1 fois par jour ; + acide folinique 10 mg par voie orale 1 fois par jour.	
PRÉVENTION SECONDAIRE Cesser lorsque CD4+ > 200 depuis 6 mois. • Pyriméthamine 25 à 50 mg par voie orale 1 fois par jour + acide folinique 10 mg par voie orale 1 fois par jour combiné à l'un des agents suivants : - Sulfadiazine 1 g par voie orale toutes les 6 heures ; - Clindamycine 450 mg par voie orale toutes les 6 heures ou 600 mg par voie orale toutes les 8 heures ou 300 mg par voie orale toutes les 6 heures (en cas d'intolérance à une dose de 450 mg et plus) ; - Atovaquone 750 mg par voie orale toutes les 6 à 12 heures.	

Mycobacterium avium *(MAI ou MAC)*	
PRÉVENTION PRIMAIRE Commencer lorsque CD4+ < 50 et cesser lorsque CD4+ > 100 depuis 3 mois. • Azithromycine 1 200 mg par voie orale 1 fois par semaine. • Clarithromycine 500 mg par voie orale 2 fois par jour.	L'azithromycine constitue l'agent de première intention, car les données en grossesse sont plus nombreuses que pour la clarithromycine. L'éthambutol et l'azithromycine sont utilisés pour le traitement d'entretien, car les données sur la rifabutine sont limitées.
TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE SECONDAIRE Cesser lorsque CD4 > 100 depuis 6 mois et patiente traitée depuis au moins 12 mois. • **Première intention** - Clarithromycine 500 mg par voie orale 2 fois par jour + éthambutol 15 mg/kg par voie orale 1 fois par jour ± rifabutine*. • **Deuxième intention** - Azithromycine 500 mg par voie orale 1 fois par jour + éthambutol 15 mg/kg par voie orale 1 fois par jour ± rifabutine*.	

NB : Il est actuellement possible de se procurer de la dapsone par l'intermédiaire du Programme des médicaments d'urgence

Mode d'accouchement

Puisque la période intra-partum est cruciale pour la transmission du VIH, trois études prospectives et une méta-analyse portant sur plus de 10 000 patientes ont évalué les effets du recours à la césarienne[41]. Cette intervention permettrait une réduction du taux de transmission de 10 à moins de 2 % chez les patientes recevant une thérapie pendant la grossesse, l'accouchement et la période néonatale[117]. Cette chirurgie a des conséquences (coûts, complications possibles) et ne permet pas d'éliminer le risque de transmission du VIH. Dans ce contexte, la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) a émis des recommandations concernant le recours à cette intervention pour une population cible atteinte du VIH (voir tableau II)[41].

Traitement pour le nouveau-né

L'administration d'une prophylaxie au nouveau-né d'une mère atteinte du VIH fait partie du traitement standard visant à prévenir la transmission. Selon les données du PACTG, l'usage de la triple thérapie est sécuritaire chez les nouveau-nés[21,26]. Dans les milieux hospitaliers canadiens, certains praticiens affirment également que le taux de transmission est presque nul lorsque le nouveau-né reçoit une bi- ou trithérapie durant 6 semaines[17,40,118,119]. L'élaboration d'un régime thérapeutique composé de deux ou trois agents se base sur le traitement offert en cas d'exposition professionnelle accidentelle au VIH, sur la crainte grandissante de résistance à l'AZT chez le nouveau-né exposé *in utero* à cet antirétroviral et sur la nécessité d'avoir recours à une thérapie efficace à la suite d'une exposition à ce virus pendant neuf mois[9,21]. Selon les publications disponibles, l'administration de zidovudine en bi- ou trithérapie serait préférable à la monothérapie, en

particulier chez les nouveau-nés dont les mères n'ont reçu aucun antirétroviral en ante-partum[94]. Depuis 1987, le Centre maternel et infantile sur le sida du CHU Sainte-Justine administre la bi- ou la trithérapie aux nouveau-nés pendant 6 semaines. Les mères reçoivent quant à elles une trithérapie durant la grossesse et de la zidovudine durant le travail. À ce jour, un seul cas de transmission verticale a été rapporté sur 903 couples mère-enfant[17].

Les lignes directrices canadiennes et américaines préconisent l'administration de zidovudine durant 6 semaines, tandis que les recommandations britanniques suggèrent une prophylaxie de 4 semaines[9,29,37,40]. Selon une récente étude observationnelle, un régime de 4 semaines serait bénéfique sur le contrôle de l'anémie associée à la prise de zidovudine chez le nouveau-né[120]. La dose de zidovudine varie également (2 mg/kg/dose 4 fois par jour ou 4 mg/kg/dose 2 fois par jour) et doit être ajustée en fonction de l'âge gestationnel du nouveau-né (voir tableau V)[29,40]. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) préconise quant à elle une dose uniforme, indépendamment du poids de l'enfant, soit 10 mg de zidovudine 2 fois par jour pendant 6 semaines pour les nouveau-nés pesant moins de 2,5 kg à la naissance et 15 mg 2 fois par jour pour les nouveau-nés dont le poids de naissance est supérieur à 2,5 kg[121].

Ces nouveau-nés doivent être adressés à un centre tertiaire afin d'être suivis à long terme, car des effets indésirables tels que la toxicité mitochondriale et hématologique (notamment anémie et neutropénie) et des atteintes hépatiques et rénales ont été rapportées chez des enfants infectés recevant des antirétroviraux[25,27,30,32,34,36,38,39,54,86,102,122]. Des études récentes rapportent également une atteinte mitochondriale et cardiaque chez des enfants non infectés exposés *in utero* au VIH[86,102,122]. Enfin, une vaccination contre l'hépatite B doit être amorcée à 2 mois de vie chez les nouveau-nés dont la mère est séropositive et à la naissance (avec des immunoglobulines) si la mère est porteuse de l'hépatite B[9,29]. De plus, l'allaitement est contre-indiqué dans les pays où les préparations lactées et l'eau potable de qualité sont disponibles[9,29].

Tableau VII
Posologies des antirétroviraux recommandés pour les nouveau-nés*

Antirétroviral	Posologie selon l'âge gestationnel	Commentaires
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)		
Zidovudine (AZT)[29,37,123,124]	**< 30 semaines :** • 2 mg/kg/dose par voie orale toutes les 12 heures. ou • 1,5 mg/kg/dose par voie intraveineuse toutes les 12 heures pendant 4 semaines, puis toutes les 8 heures pendant 2 semaines.	Diminuer la dose de 1/3 à 1/2 si : hémoglobine < 95 g/L, granulocytes < 750/mm³, plaquettes < 50000/mm³, transaminases augmentées de 3 fois la normale ou créatinine augmentée de 2 fois la normale. Cesser l'AZT et poursuivre la 3TC s'il y a aggravation malgré la diminution de la dose d'AZT.

ZIDOVUDINE (AZT)[29,37,123,124] (suite)	**30 à 34[6/7] semaines :** • 2 mg/kg/dose par voie orale toutes les 12 heures. ou • 1,5 mg/kg/dose par voie intraveineuse toutes les 12 heures pendant 2 semaines, puis toutes les 8 heures pendant 4 semaines.	
	≥ 35 semaines : • 2 mg/kg/dose par voie orale toutes les 6 heures. ou • 4 mg/kg/dose par voie orale toutes les 12 heures. ou • 1,5 mg/kg/dose par voie intraveineuse toutes les 6 heures pendant 6 semaines.	
LAMIVUDINE (3TC)[29,37,40]	**Prématuré et à terme :** • 2 mg/kg/dose par voie orale toutes les 12 heures pendant 6 semaines.	
ABACAVIR (ABC)[37]	**Prématuré et à terme :** • 2 mg/kg/dose par voie orale toutes les 12 heures pendant 4 semaines.	
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)		
NÉVIRAPINE (NVP)	**Prématuré et à terme :** • Dose unique[40] : - 2 mg/kg/dose par voie orale si la mère a reçu une dose unique de NVP durant le travail. • Doses multiples : - 8 mg par voie orale si le poids de naissance est entre 1,5 et 2 kg ou 12 mg par voie orale si le poids de naissance est > 2 kg (administrer dans les 48 premières heures de vie, puis 48 heures après la première dose et 96 heures après la deuxième dose)[29]. ou - 2 mg/kg par voie orale 1 fois par jour pendant la première semaine de vie, puis 4 mg/kg par voie orale 1 fois par jour pendant la deuxième semaine (considérer 4 mg/kg par voie orale 1 fois par jour pendant 2 semaines si la mère a reçu du NVP pendant plus de 3 jours en antepartum)[37]. ou - 150 mg/m^2/dose par voie orale toutes les 24 heures pendant 2 semaines commencé dans les 6 à 12 premières heures de vie, puis 150 mg/m^2/dose par voie orale toutes les 12 heures pendant 2 semaines (total de 4 semaines)[40].	

Inhibiteur de protéase (IP)		
Lopinavir/ritonavir (LPV/R)[40]	À terme : • 300 mg/m²/dose de LPV et 75 mg/m²/dose de RTV par voie orale toutes les 12 heures pendant 6 semaines commencé dans les 6 à 12 premières heures de vie.	Posologie en investigation, basée sur des données collectées chez des enfants nés à terme et âgés de 14 jours et plus[40]. La solution orale contient 42 % d'alcool et du propylène glycol[125] : des décès de nouveau-nés ont été rapportés. Le LPV/r n'est pas recommandé chez les prématurés et les bébés de moins de 14 jours[126].
Nelfinavir (NFV)	• 40 mg/kg/dose par voie orale toutes les 12 heures.	Posologie en investigation[16,26]. Selon une étude récente, les doses situées entre 48,5 et 79 mg/kg ne permettent pas d'atteindre des niveaux thérapeutiques désirés dans les 2 premières semaines de vie[127].

NB : Commencer la prophylaxie antirétrovirale dans les 6 à 12 premières heures de vie

Références

1. Agence de la santé publique du Canada. *Lignes directrices canadiennes sur les infections transmises sexuellement, édition 2008*. www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/pdf/seci-fra.pdf [consulté le 8 avril 2011]
2. Gauthier J. « La pharmacothérapie du VIH ». *Québec Pharmacie* 2010 ; 57 : 17-25.
3. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. « Acute HIV-1 Infection ». *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 1943-54.
4. UNAIDS/WHO *AIDS Epidemic Update 2005*. Geneva, UNAIDS, 2005. www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/dataimport/publications/irc-pub06/epi_update2005_en.pdf [consulté le 26 janvier 2010]
5. Agence de la santé publique du Canada. *Actualités en épidémiologie sur le VIH/sida*. Août 2006. www.phac-aspc.gc.ca/publicat/epiu-aepi/epi-06/pdf/epi06_f.pdf [consulté le 3 octobre 2011]
6. Krist AH. « Obstetric care in patients with HIV disease ». *Am Fam Physician* 2001 ; 63 : 107-16, 21-2.
7. Loutfy MR, Walmsley SL. « Treatment of HIV infection in pregnant women: antiretroviral management options ». *Drugs* 2004 ; 64 : 471-88.
8. Watts DH. « Management of human immunodeficiency virus infection in pregnancy ». *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 1879-91.
9. *Canadian Consensus Guidelines for the Management of Pregnant HIV-positive Women and their Offspring*, juin 2002. www.cmaj.ca/cgi/data/168/13/1671/DC1/1 [consulté le 17 août 2012]
10. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. « Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group ». *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1173-80.
11. de Vincenzi I. « Triple antiretroviral compared with zidovudine and single-dose nevirapine prophylaxis during pregnancy and breastfeeding for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 (Kesho Bora study): a randomised controlled trial ». *Lancet Infect Dis* 2011 ; 11 : 171-80.
12. Kilewo C, Karlsson K, Massawe A, et al. « Prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 through breast-feeding by treating infants prophylactically with lamivudine in Dar es Salaam, Tanzania: the Mitra Study ». *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008 ; 48 : 315-23.
13. Kilewo C, Karlsson K, Ngarina M, et al. « Prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 through breastfeeding by treating mothers with triple antiretroviral therapy in Dar es Salaam, Tanzania: the Mitra Plus study ». *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 ; 52 : 406-16.
14. Kumwenda NI, Hoover DR, Mofenson LM, et al. « Extended antiretroviral prophylaxis to reduce breast-milk HIV-1 transmission ». *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 119-29.

15. Lallemant M, Jourdain G, Le Coeur S, et al. « Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand ». *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 217-28.

16. Shapiro RL, Hughes MD, Ogwu A, et al. « Antiretroviral regimens in pregnancy and breast-feeding in Botswana ». *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 2282-94.

17. Kakkar. *Communication personnelle*. Centre maternel et infantile sur le sida. Montréal : CHU Sainte Justine ; 12 juin 2012.

18. Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, et al. « Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial ». *JAMA* 2002 ; 288 : 189-98.

19. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, et al. « Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team ». *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 385-93.

20. Brochet MS. « Prévention de la transmission du VIH au nouveau-né ». *MedActuel* 2010 ; 10:33-7.

21. Neely M, Kovacs A. « Management of antiretroviral therapy in neonates, children, and adolescents ». *Curr HIV/AIDS Rep* 2004 ; 1 : 97-104.

22. Boucher M. « L'infection au VIH et la grossesse : pour une approche globale ». *Le clinicien* 1997 ; 12 : 119-37.

23. Roustit M, Jlaiel M, Leclercq P, Stanke-Labesque F. « Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of antiretrovirals in pregnant women ». *Br J Clin Pharmacol* 2008 ; 66 : 179-95.

24. Boucher M, Samson J, Delage G, Hankins C, Fauble M, Lapointe N. « Ultrasonographic assessment of fetal growth and morphology in HIV-1 positive pregnant women ». *Am J Obstet Gynecol* 1991 ; 164 : 298.

25. Culnane M, Fowler M, Lee SS, et al. « Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219/076 Teams ». *JAMA* 1999 ; 281 : 151-7.

26. Mirochnick M, Stek A, Acevedo M, et al. « Safety and pharmacokinetics of nelfinavir coadministered with zidovudine and lamivudine in infants during the first 6 weeks of life ». *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 ; 39 : 189-94.

27. Sperling RS, Shapiro DE, McSherry GD, et al. « Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 Study ». *AIDS* 1998 ; 12 : 1805-13.

28. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. *Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2012*. Wilmington, NC : Registry Coordinating Center ; 2011. www.APRegistry.com [consulté le 19 février 2013]

29. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. *Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States*. September, 2011 ; pp 1-207. http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf [consulté le 28 décembre 2011]

30. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection*. Avril 2009. http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf [consulté le 14 janvier 2010]

31. Aldrovandi GM, Chu C, Shearer WT, et coll. « Infants of HIV-1-infected women antiretroviral exposure and lymphocyte mtDNA content among uninfected ». *Pediatrics* 2009 ; 124 : e1189-e97.

32. Williams PL, Marino M, Malee K, et coll and for the PACTG 219C Team. « Uninfected infants neurodevelopment and in utero antiretroviral exposure of HIV-exposed ». *Pediatrics* 2010 ; 125 : e250-e60.

33. Barret B, Tardieu M, Rustin P, et al. « Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort ». *AIDS* 2003 ; 17 : 1769-85.

34. Bell GS. « Highly active antiretroviral therapy in neonates and young infants ». *Neonatal Netw* 2004 ; 23 : 55-64.

35. Burdge DR, Money DM, Forbes JC, et al. « Canadian consensus guidelines for the care of HIV-positive pregnant women: putting recommendations into practice ». *CMAJ* 2003 ; 168 : 1683-8.

36. Crain MJ, Chernoff MC, Oleske JM, et al. « Possible mitochondrial dysfunction and its association with antiretroviral therapy use in children perinatally infected with HIV ». *J Infect Dis* 2010 ; 202 : 291-301.

37. de Ruiter A, Mercey D, Anderson J, et al. « British HIV Association and Children's HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2008 ». *HIV Med* 2008 ; 9 : 452-502.

38. Foster C, Lyall H. « HIV and mitochondrial toxicity in children ». *J Antimicrob Chemother* 2008 ; 61 : 8-12.

39. Le Chenadec J, Mayaux MJ, Guihenneuc-Jouyaux C, Blanche S. « Perinatal antiretroviral treatment and hematopoiesis in HIV-uninfected infants ». *AIDS* 2003 ; 17 : 2053-61.

40. Bitnun SA. *Guidelines for Prevention of Mother-to-Child HIV Transmission. Information and practice guidance for health practinioners in Ontario: Working with HIV-infected women with inadequate control of HIV, and women with unknown HIV status who present in labor.* Toronto : Division of Infectious Diseases, Hospital for Sick Children ; 2011.

41. Boucher M, Cohen HR, Gruslin A. « Mode of delivery for pregnant women infected by the Human Immunodeficiency Virus ». *J Soc Obstet Gyneacol Can* 2001 ; 23 : 348-50.

42. Sheehan NL, Baril JG, Gauthier J, et al. *Determination of specific indications for antiretroviral therapeutic drug monitoring using an evidence based approach - The Québec TDM guidelines [Poster P_43]*. 13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Barcelona, Spain ; 2012.

43. Pacifici GM. « Pharmacokinetics of antivirals in neonate ». *Early Hum Dev* 2005 ; 81 : 773-80.

44. De Santis M, Cavaliere AF, Caruso A, et al. « Hemangiomas and other congenital malformations in infants exposed to antiretroviral therapy in utero ». *JAMA* 2004 ; 291 : 305.

45. Patel D, Thorne C, Fiore S, Newell ML. « Does highly active antiretroviral therapy increase the risk of congenital abnormalities in HIV-infected women? » *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 ; 40 : 116-8.

46. Townsend CL, Willey BA, Cortina-Borja M, Peckham CS, Tookey PA. « Antiretroviral therapy and congenital abnormalities in infants born to HIV-infected women in the UK and Ireland, 1990-2007 ». *AIDS* 2009 ; 23 : 519-24.

47. Watts DH. « Teratogenicity risk of antiretroviral therapy in pregnancy ». *Curr HIV/AIDS Rep* 2007 ; 4 : 135-40.

48. Bristol-Myers Squibb Company. *Healthcare provider important drug warning letter* ; janvier 2001. www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm173947.htm [consulté le 17 août 2012]

49. Arenas-Pinto A, Grant AD, Edwards S, Weller IV. « Lactic acidosis in HIV infected patients: a systematic review of published cases ». *Sex Transm Infect* 2003 ; 79 : 340-3.

50. Luzzati R, Del Bravo P, Di Perri G, Luzzani A, Concia E. « Riboflavine and severe lactic acidosis ». *Lancet* 1999 ; 353 : 901-2.

51. Mandelbrot L, Kermarrec N, Marcollet A, et al. « Case report: nucleoside analogue-induced lactic acidosis in the third trimester of pregnancy ». *AIDS* 2003 ; 17 : 272-3.

52. Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JS. « Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection ». *CMAJ* 2004 ; 170 : 229-38.

53. Sarner L, Fakoya A. « Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication ». *Sex Transm Infect* 2002 ; 78 : 58-9.

54. Benhammou V, Warszawski J, Bellec S, et al. « Incidence of cancer in children perinatally exposed to nucleoside reverse transcriptase inhibitors ». *AIDS* 2008 ; 22 : 2165-77.

55. Hirt D, Urien S, Rey E, et al. « Population pharmacokinetics of emtricitabine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and their neonates ». *Antimicrob Agents Chemother* 2009 ; 53 : 1067-73.

56. Best B, Stek A, Hu C, et al. « High-dose lopinavir and standard-dose emtricitabine pharmacokinetics during pregnancy and post-partum ». *15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.* Boston, USA ; 2008.

57. Bonora S, de Requena DG, Chiesa E, et al. « Transplacental passage of tenofovir and other ARVs at delivery ». *14th Conference on Retoviruses and Opportunistic Infections (CROI).* Los Angeles, CA. ; 2007.

58. Burchett S, Best B, Mirochnick M, et al. « Tenofovir pharmacokinetics during pregnancy, at delivery, and postpartum ». *14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI).* Los Angeles, CA. ; 2007.

59. Flynn P, Mirochnick M, Shapiro D, et al. « Single dose tenofovir disoproxil fumarate (TDF) with and without emtricitabine (FTC) in HIV-1 infected pregnant women and their infants: pharmacokinetics (PK) and safety ». *16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI).* Montréal, Canada ; 2009.

60. Rodman J, Flynn P, Shapiro D, et al. « Pharmacokinetics and safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-1-infected pregnant women and their infants ». *13th Conference on Retoviruses and Opportunistic Infections (CROI)*. Denver, CO. ; 2006.
61. Nurutdinova D, Onen NF, Hayes E, Mondy K, Overton ET. « Adverse effects of tenofovir use in HIV-infected pregnant women and their infants ». *Ann Pharmacother* 2008 ; 42 : 1581-5.
62. Hussain S, Khayat A, Tolaymat A, Rathore MH. « Nephrotoxicity in a child with perinatal HIV on tenofovir, didanosine and lopinavir/ritonavir ». *Pediatr Nephrol* 2006 ; 21 : 1034-6.
63. De Santis M, Carducci B, De Santis L, Cavaliere AF, Straface G. « Periconceptional exposure to efavirenz and neural tube defects ». *Arch Intern Med* 2002 ; 162 : 355.
64. Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, Tamburrini E, Salvaggio E. « Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz ». *AIDS* 2002 ; 16 : 299-300.
65. Ford N, Mofenson L, Kranzer K, et al. « Safety of efavirenz in first-trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis ». *AIDS* 2011 ; 25 : (18):2301-2304.
66. Cressey T, Stek A, Capparelli E, et al. « EFV Pharmacokinetics during the third trimester of pregnancy and postpartum ». *18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*. Boston, MA. ; 2011.
67. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk*. 9th ed. Philadelphia : Lippincott William & Wilkins ; 2011.
68. Furco A, Gosrani B, Nicholas S, et al. « Successful use of darunavir, etravirine, enfuvirtide and tenofovir/emtricitabine in pregnant woman with multiclass HIV resistance ». *AIDS* 2009 ; 23 : 434-5.
69. Izurieta P, Kakuda TN, Feys C, Witek J. « Safety and pharmacokinetics of etravirine in pregnant HIV-1-infected women ». *HIV Med* 2011 ; 12 : 257-8.
70. Jaworsky D, Thompson C, Yudin MH, et al. « Use of newer antiretroviral agents, darunavir and etravirine with or without raltegravir, in pregnancy: a report of two cases ». *Antivir Ther* 2010 ; 15 : 677-80.
71. Guay LA, Musoke P, Fleming T, et al. « Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial ». *Lancet* 1999 ; 354 : 795-802.
72. Mirochnick M, Fenton T, Gagnier P, et al. « Pharmacokinetics of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and their neonates. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 250 Team ». *J Infect Dis* 1998 ; 178 : 368-74.
73. Mirochnick M, Siminski S, Fenton T, Lugo M, Sullivan JL. « Nevirapine pharmacokinetics in pregnant women and in their infants after in utero exposure ». *Pediatr Infect Dis J* 2001 ; 20 : 803-5.
74. Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. *Viramune drug label*. 30 mai 2011.
75. Ouyang DW, Brogly SB, Lu M, et al. « Lack of increased hepatotoxicity in HIV-infected pregnant women receiving nevirapine compared with other antiretrovirals ». *AIDS* 2010 ; 24 : 109-14.
76. Ouyang DW, Shapiro DE, Lu M, et al. « Increased risk of hepatotoxicity in HIV-infected pregnant women receiving antiretroviral therapy independent of nevirapine exposure ». *AIDS* 2009 ; 23 : 2425-30.
77. Hitti J, Frenkel LM, Stek AM, et al. « Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: results from PACTG 1022 ». *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004 ; 36 : 772-6.
78. Knudtson E, Para M, Boswell H, Fan-Havard P. « Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome and renal toxicity with a nevirapine-containing regimen in a pregnant patient with human immunodeficiency virus ». *Obstet Gynecol* 2003 ; 101 : 1094-7.
79. Lyons F, Hopkins S, Mc Geary A, et al. « Nevirapine tolerability in HIV infected women in pregnancy- A word of caution ». Poster Late Breakers: T*he 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment:* Abstract no. LB27 ; juillet 2003.
80. Bersoff-Matcha SJ, Miller WC, Aberg JA, et al. « Sex differences in nevirapine rash ». *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 : 124-9.
81. Stern JO, Robinson PA, Love J, Lanes S, Imperiale MS, Mayers DL. « A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients ». *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003 ; 34 Suppl 1 : S21-33.
82. Peters PJ, Stringer J, McConnell MS, et al. « Nevirapine-associated hepatotoxicity was not predicted by CD4 count ≥250 cells/μL among women in Zambia, Thailand and Kenya ». *HIV Med* 2010 ; 11 : 650-60.
83. Aaron E, Kempf MC, Criniti S, et al. « Adverse events in a cohort of HIV infected pregnant and non-pregnant women treated with nevirapine versus non-nevirapine antiretroviral medication ». *PLoS One* 2010 ; 5 : e12617.

84. European Collaborative Study. « Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy ». *AIDS* 2000 ; 14 : 2913-20.

85. Cotter AM, Garcia AG, Duthely ML, Luke B, O'Sullivan MJ. « Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth? » *J Infect Dis* 2006 ; 193 : 1195-201.

86. Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, et al. « Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. Swiss HIV Cohort Study, the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study, and the Swiss Neonatal HIV Study ». *AIDS* 1998 ; 12 : F241-7.

87. Schulte J, Dominguez K, Sukalac T, Bohannon B, Fowler MG. « Declines in low birth weight and preterm birth among infants who were born to HIV-infected women during an era of increased use of maternal antiretroviral drugs: Pediatric Spectrum of HIV Disease, 1989-2004 ». *Pediatrics* 2007 ; 119 : e900-6.

88. Szyld EG, Warley EM, Freimanis L, et al. « Maternal antiretroviral drugs during pregnancy and infant low birth weight and preterm birth ». *AIDS* 2006 ; 20 : 2345-53.

89. Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, et al. « Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome ». *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 1863-70.

90. Ivanovic J, Bellagamba R, Nicastri E, et al. « Use of darunavir/ritonavir once daily in treatment-naive pregnant woman: pharmacokinetics, compartmental exposure, efficacy and safety ». *AIDS* 2010 ; 24 : 1083-4.

91. Pinnetti C, Tamburrini E, Ragazzoni E, De Luca A, Navarra P. « Decreased plasma levels of darunavir/ritonavir in a vertically infected pregnant woman carrying multiclass-resistant HIV type-1 ». *Antivir Ther* 2010 ; 15 : 127-9.

92. Ripamonti D, Cattaneo D, Cortinovis M, Maggiolo F, Suter F. « Transplacental passage of ritonavir-boosted darunavir in two pregnant women ». *Int J STD AIDS* 2009 ; 20 : 215-6.

93. Pacanowski J, Bollens D, Poirier JM, et al. « Efficacy of darunavir despite low plasma trough levels during late pregnancy in an HIV-hepatitis C virus-infected patient ». *AIDS* 2009 ; 23 : 1923-4.

94. Sued O, Lattner J, Gun A, et al. « Use of darunavir and enfuvirtide in a pregnant woman ». *Int J STD AIDS* 2008 ; 19 : 866-7.

95. Capparelli EV, Stek A, Best B, et al. « Boosted fosamprenavir pharmacokinetics during pregnancy ». *17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI).* San Francisco, CA. ; 2010.

96. Best BM, Stek AM, Mirochnick M, et al. « Lopinavir tablet pharmacokinetics with an increased dose during pregnancy ». *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 ; 54 : 381-8.

97. Pfizer. *Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant VIRACEPT (mésylate de nelfinavir)* ; septembre 2007. www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/viracept_pc-cp_f.pdf [consulté le 17 août 2012]

98. Else LJ, Taylor S, Back DJ, Khoo SH. « Pharmacokinetics of antiretroviral drugs in anatomical sanctuary sites: the fetal compartment (placenta and amniotic fluid) ». *Antivir Ther* 2011 ; 16 : 1139-47.

99. McKeown DA, Rosenvinge M, Donaghy S, et al. « High neonatal concentrations of raltegravir following transplacental transfer in HIV-1 positive pregnant women ». *AIDS* 2010 ; 24 : 2416-8.

100. Pinnetti C, Baroncelli S, Villani P, et al. « Rapid HIV-RNA decline following addition of raltegravir and tenofovir to ongoing highly active antiretroviral therapy in a woman presenting with high-level HIV viraemia at week 38 of pregnancy ». *J Antimicrob Chemother* 2010 ; 65 : 2050-2.

101. Westling K, Petterson K, Kaldma A, Naver L. Rapid decline in HIV Viral Load when Introducing Raltegravir containing Antiretroviral Treatment Late in Pregnancy. *AIDS Patient Care and STDs* 2012;26(12):714.17.

102. Brogly SB, Ylitalo N, Mofenson LM, et al. « In utero nucleoside reverse transcriptase inhibitor exposure and signs of possible mitochondrial dysfunction in HIV-uninfected children ». *AIDS* 2007 ; 21 : 929-38.

103. Therrien R, Goyer MF. *Petit guide des antirétroviraux.* Montréal : Guide thérapeutique VIH. 6e édition ; 2011. www.guidetherapeutiquevih.com/GuideAR2006.pdf [consulté le 17 août 2012]

104. Sheehan N. « Le suivi thérapeutique des antirétroviraux : théorie et controverses ». *Pharmactuel* 2004 ; 37 : 21-34.

105. Musoke P, Guay LA, Bagenda D, et al. « A phase I/II study of the safety and pharmacokinetics of nevirapine in HIV-1-infected pregnant Ugandan women and their neonates (HIVNET 006) ». *AIDS* 1999 ; 13 : 479-86.

106. Baroncelli S, Villani P, Floridia M, et al. « Trough concentrations of lopinavir, nelfinavir, and nevirapine with standard dosing in human immunodeficiency virus-infected pregnant women receiving 3-drug combination regimens ». *Ther Drug Monit* 2008 ; 30 : 604-10.

107. Gingelmaier A, Kurowski M, Kastner R, et al. « Placental transfer and pharmacokinetics of lopinavir and other protease inhibitors in combination with nevirapine at delivery ». *AIDS* 2006 ; 20 : 1737-43.

108. von Hentig N, Carlebach A, Gute P, et al. « A comparison of the steady-state pharmacokinetics of nevirapine in men, nonpregnant women and women in late pregnancy ». *Br J Clin Pharmacol* 2006 ; 62 : 552-9.

109. Fayet A, Decosterd LA, Buclin T, al. e. « Free and total pharmacokinetics of lopinavir (LPV), atazanavir (ATV) and nevirapine (NVP) during the course of pregnancy, in umbilical cord and at post-partum ». *10th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy*. Abstract P_57. Amsterdam, The Netherlands ; 2009.

110. Haberl A, Hentig N, Carlebach A, Kurowski M, Harder S, Staszewski S. « Nevirapine plasma exposure is decreased in pregnant women ». *15th International AIDS Conference*. Abstract TuPeB4644. Bangkok, Thailand ; 2004.

111. Mirochnick M, Best BM, Stek AM, et al. « Atazanavir pharmacokinetics with and without tenofovir during pregnancy ». *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011 ; 56 : 412-9.

112. Conradie F, Zorilla C, Josipovic D, et al. « The safety, efficacy, and steady state pharmacokinetics of Atazanavir/Ritonavir (ATV/r) once daily during pregnancy: results of study AI424182 ». *5th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment*. Abstract LBPEB06. Le Cap, Afrique du Sud ; 2009.

113. Eley T, Vandeloise E, Child M, et al. « Steady state pharmacokinetics and safety of atazanavir (ATV) after treatment with ATV 300 mg/Ritonavir 100 mg (ATV/r) QD + ZDV/3TC during the 3rd trimester of pregnancy in HIV+ women ». *15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Abstract 624. Boston, USA ; 2008.

114. Zorrilla C, Wright R, Osiyemi IO, et al. «Total and unbound darunavir pharmacokinetics in HIV-1+ pregnant women ». [Poster P_112]. *13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy*. Barcelona, Spain ; 2012.

115. Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH. *Prévention des infections opportunistes chez les adultes infectés par le VIH : Guide pour les professionnels de la santé*. Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux. Québec ; novembre 2001 : 1-81.

116. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H. « Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America ». *MMWR Recomm Rep* 2009 ; 58 : 1-207 ; quiz CE1-4.

117. « Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial ». *Lancet* 1999 ; 353 : 1035-9.

118. Foisy M. Royal Alexandra Hospital. *Communication personnelle. Neonates triple prophylaxis* ; novembre 2005.

119. Lapointe N. CHU Sainte-Justine. *Communication personnelle. Prophylaxie antirétrovirale pour le nouveau-né* ; octobre 2005.

120. Lahoz R, Noguera A, Rovira N, et al. « Antiretroviral-related hematologic short-term toxicity in healthy infants: implications of the new neonatal 4-week zidovudine regimen ». *Pediatr Infect Dis J* 2010 ; 29 : 376-9.

121. Organisation mondiale de la Santé. *Antiretroviral Drugs for Treating Pregnant Women and Preventing HIV Infection in Infants*.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599818_eng.pdf [consulté le 28 décembre 2011]

122. Lipshultz SE, Shearer WT, Thompson B, et al. « Cardiac effects of antiretroviral therapy in HIV-negative infants born to HIV-positive mothers: NHLBI CHAART-1 (National Heart, Lung, and Blood Institute Cardiovascular Status of HAART Therapy in HIV-Exposed Infants and Children cohort study) ». *J Am Coll Cardiol* 2011 ; 57 : 76-85.

123. Capparelli EV, Mirochnick M, Dankner WM, et al. « Pharmacokinetics and tolerance of zidovudine in preterm infants ». *J Pediatr* 2003 ; 142 : 47-52.

124. Mirochnick M, Capparelli E, Dankner W, Sperling RS, van Dyke R, Spector SA. « Zidovudine pharmacokinetics in premature infants exposed to human immunodeficiency virus ». *Antimicrob Agents Chemother* 1998 ; 42 : 808-12.

125. US Food and Drugs Administration. *Kaletra (lopinavir/ritonavir): Label Change - Serious Health Problems in Premature Babies*; 8 mars 2011. www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm246167.htm [consulté le 4 avril 2012]

126. Holgate SL, Rabie H, Smith P, Cotton MF. « Trough lopinavir concentrations in preterm HIV-infected infants ». *Pediatr Infect Dis J* 2012 ; 31 : 602-4.

127. Mirochnick M, Nielsen-Saines K, Pilotto JH, et al. « Nelfinavir and Lamivudine pharmacokinetics during the first two weeks of life ». *Pediatr Infect Dis J* 2011 ; 30 : 769-72.

Chapitre 36

Infections des voies respiratoires

Geneviève Fortin et The Thanh Diem Nguyen

Rhinosinusite bactérienne

Généralités

Définition

La rhinosinusite (anciennement désignée par le terme « sinusite ») se définit comme une inflammation symptomatique des sinus paranasaux et de la cavité nasale. Le terme rhinosinusite est préféré, car la sinusite s'accompagne presque toujours d'une inflammation de la muqueuse nasale contiguë[1]. La rhinosinusite est aiguë si les symptômes persistent depuis moins de 4 semaines, subaiguë si les symptômes persistent de 4 à 12 semaines et chronique si les symptômes sont présents depuis plus de 12 semaines. La rhinosinusite récidivante se définit comme quatre épisodes annuels ou plus de rhinosinusite aiguë avec une résolution des symptômes entre les épisodes[1]. Il existe plusieurs étiologies aux rhinosinusites, notamment des virus, des bactéries et des aéroallergènes (pour les personnes qui y sont sensibilisées)[1,2]. Dans ce chapitre, nous aborderons uniquement la rhinosinusite bactérienne aiguë ; la physiopathologie et les bactéries impliquées dans la rhinosinusite bactérienne chronique sont différentes et son traitement dépasse les objectifs de ce chapitre[3]. La rhinosinusite allergique est abordée dans le chapitre 26 « Rhinite allergique » et les traitements symptomatiques de la rhinosinusite virale sont présentés dans le chapitre 38 « Rhume et grippe ».

ÉPIDÉMIOLOGIE

Dans la population générale, la rhinosinusite bactérienne aiguë est fréquente. Des données américaines pour l'année 2007 font état de 26 millions de personnes affectées[3]. Elle entraîne des coûts de santé considérables et affecte la qualité de vie de façon significative.

ÉTIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

Streptococcus pneumoniae et *Haemophilus influenzae* sont les deux bactéries les plus communément retrouvées dans les rhinosinusites bactériennes aiguës[1,3]. D'autres bactéries, comme *Staphylococcus aureus* et certaines bactéries à Gram négatif et anaérobies sont plus rarement isolées.

Plusieurs facteurs prédisposent à la rhinosinusite. On peut notamment citer les infections virales des voies respiratoires, la rhinite allergique, la rhinite non-allergique éosinophilique, certaines maladies chroniques (fibrose kystique, déficits immunitaires, maladies auto-immunes et dyskinésie ciliaire), certains états physiologiques (grossesse, hypothyroïdie), certains médicaments (décongestionnants topiques en prise prolongée, antihypertenseurs, anovulants) et les anomalies anatomiques[1].

Effets de la grossesse sur les sinus de la mère

Un œdème de la muqueuse nasale est souvent présent chez la femme enceinte. Environ 20 % des femmes enceintes se plaignent de rhinite (la rhinite de la grossesse est abordée dans le chapitre 26 « Rhinite allergique »). L'œdème de la muqueuse nasale serait en partie causé par les changements hormonaux dus à la grossesse[4]. Un drainage moins efficace des sinus, apparemment corrélé au niveau d'œstrogène, et une relative déficience de l'immunité cellulaire médiée par les cellules T (inhérente à une grossesse normale) pourraient prédisposer à la rhinosinusite bactérienne aiguë, bien qu'il existe peu de données pour le confirmer[5].

Effets de la rhinosinusite sur la grossesse

Aucune étude sur les effets de la rhinosinusite bactérienne aiguë chez la femme enceinte n'a été retracée. Cependant, tout porte à croire que la rhinosinusite bactérienne comme telle n'a pas d'impact sur le fœtus. La décision de commencer une antibiothérapie dépend de la sévérité de la rhinosinusite, de la présence de comorbidités et d'une volonté de prévenir les complications maternelles graves (abcès périorbitaires ou cérébraux, pneumonie, septicémie, méningite) qui peuvent en découler. Dans les études sur la rhinosinusite bactérienne dans la population générale, ces complications semblent rares, mais elles pourraient avoir un impact négatif sur le fœtus[1,5]. Si la rhinosinusite bactérienne entraînait une infection systémique comme l'endocardite, la mortalité chez les nouveau-nés pourrait atteindre 23 %[6]. La mortalité périnatale est principalement attribuable

aux complications de la naissance avant terme, rendue nécessaire ou survenant spontanément à cause de la condition critique de la mère[6].

Outils d'évaluation

Le diagnostic de la rhinosinusite bactérienne aiguë est clinique. Les symptômes principaux sont un écoulement nasal purulent accompagné d'une obstruction nasale et d'un ou des deux symptômes suivants : sensation de plénitude ou de douleur au visage depuis moins de quatre semaines[1]. Les autres symptômes possibles de la rhinosinusite aiguë sont la toux, la fièvre, le malaise, l'anosmie, la douleur dentaire et la céphalée[1]. Chez la femme enceinte toutefois, la rhinosinusite bactérienne aiguë ne s'accompagne pas toujours des symptômes principaux (la douleur faciale, l'écoulement nasal purulent et la fièvre seraient absents chez 50 % des patientes enceintes)[7]. De plus, la possibilité d'une rhinite inhérente à la grossesse chez 20 % des patientes complique davantage le diagnostic durant cette période. Une rhinosinusite bactérienne doit être suspectée lorsque les symptômes ou les signes de rhinosinusite persistent depuis plus de 10 jours ou s'aggravent à n'importe quel moment[1,3].

Les cultures nasales (avec écouvillon) ne permettent pas de distinguer une cause bactérienne d'une cause virale. Si la culture des sécrétions obtenues par aspiration endoscopique est plus fiable, elle n'est cependant pas recommandée de façon routinière. Son utilité se limite aux cas pour lesquels le clinicien juge que l'identification précise du germe est essentielle à l'orientation du traitement[1].

Une radiographie simple des sinus n'est généralement pas indiquée d'emblée. L'échographie des sinus peut occasionnellement être utilisée pour visualiser la quantité de sécrétions présentes dans les sinus. Les données disponibles dans la documentation scientifique ne sont cependant pas concluantes quant à son utilité diagnostique. La tomographie à haute résolution (communément appelée « scan ») est réservée aux cas pour lesquels une chirurgie endoscopique est nécessaire, car la quantité de radiation générée est non négligeable[1].

Traitements de la rhinosinusite bactérienne recommandés pendant la grossesse et l'allaitement

Traitement symptomatique

Quelle que soit son étiologie, la prise en charge d'une rhinosinusite doit comprendre le soulagement de la douleur. Une douleur légère à modérée peut être soulagée avec de l'acétaminophène. L'utilisation d'un opiacé comme la codéine est parfois nécessaire en cas de douleurs plus intenses[1]. Quelques doses d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être utilisées pendant une courte période aux premier et deuxième trimestres[8]. Ils sont contre-indiqués au troisième trimestre en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel du fœtus[8]. Le lecteur est invité à consulter le chapitre 40 « Douleur » pour plus d'information

sur le traitement de la douleur et les données d'innocuité des analgésiques durant la grossesse et l'allaitement.

Les décongestionnants par voie nasale, les corticostéroïdes par voie nasale et l'irrigation nasale saline peuvent également être utilisés. La plupart des données disponibles actuellement proviennent d'études non randomisées, mais elles semblent suggérer que l'irrigation nasale saline apporte un soulagement des symptômes, réduit l'utilisation d'analgésiques et est relativement bien tolérée par la majorité des patients, en plus d'être sans risque pour la femme enceinte ou qui allaite[9,10].

Plusieurs corticostéroïdes par voie nasale ont été étudiés pour le traitement de la rhinosinusite, notamment la mométasone, la béclométhasone, la fluticasone et le budésonide[1]. Des bénéfices ont surtout été démontrés chez les patients ayant des polypes nasaux[11]. Si les données actuelles sont insuffisantes pour recommander leur utilisation systématique pour le traitement de la rhinosinusite aiguë ou chronique[1,12,13], ils semblent toutefois permettre de diminuer le score des symptômes sans que des effets indésirables majeurs aient été rapportés chez les femmes enceintes ou chez leurs bébés. Leur utilisation pourrait donc être envisagée chez certaines patientes[1,8,13-15]. Le lecteur est invité à consulter le chapitre 26 « Rhinite allergique » pour plus d'information sur l'utilisation des corticostéroïdes par voie nasale durant la grossesse et l'allaitement.

Enfin, les décongestionnants par voie nasale (sympathomimétiques) peuvent apporter un soulagement temporaire des symptômes, mais ils doivent être utilisés sur une courte période (≤ 3 à 5 jours) afin d'éviter la rhinite médicamenteuse[1,16]. Le lecteur est invité à consulter le chapitre 38 « Rhume et grippe » pour plus d'information sur les données d'innocuité des décongestionnants durant la grossesse et l'allaitement.

ANTIBIOTHÉRAPIE

Les lignes directrices les plus récentes sur le traitement de la rhinosinusite aiguë chez l'adulte recommandent d'attendre et d'observer l'évolution avant de traiter si la présentation initiale de la maladie est légère (douleur faciale légère, température ≤ 38,3 °C). En effet, plusieurs épisodes sont d'étiologie virale et se résolvent d'eux-mêmes après sept jours[1,3]. Si les symptômes suggèrent fortement la présence d'une rhinosinusite bactérienne compliquée (douleur faciale intense et fièvre > 38,3 °C) dès les premiers jours ou qu'une amélioration symptomatique initiale est suivie d'une aggravation, un traitement antibiotique est recommandé[1,3]. Puisque les cultures de sécrétions nasales sont peu fiables et que les cultures de sécrétions aspirées par endoscopie ne sont pas recommandées de façon routinière, le traitement antibiotique de première intention est choisi empiriquement et dirigé contre *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*[1]. Le tableau I présente les traitements recommandés de la sinusite bactérienne chez la femme enceinte ou qui allaite. Pour les données sur l'innocuité des divers antibiotiques durant la grossesse et l'allaitement, le lecteur est invité à consulter les chapitres 28

et 29 « Anti-infectieux durant la grossesse » et « Anti-infectieux durant l'allaitement ».

Tableau I
Traitement empirique de la rhinosinusite bactérienne chez la femme enceinte ou qui allaite[1-3,8,16-19]

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie	Durée	Recommandations, commentaires
Première intention	**Amoxicilline**	500 mg à 1 g par voie orale 3 fois par jour (maximum 3 g par 24 heures).	10 à 14 jours.	
Deuxième intention	**Amoxicilline/acide clavulanique 875/125 mg**	875/125 mg par voie orale 2 fois par jour.	10 à 14 jours.	Les traitements de deuxième intention sont réservés aux patientes : • ayant une allergie sévère fortement soupçonnée ou prouvée par des tests cutanés à la pénicilline (excluant cefprozil et amoxicilline + acide clavulanique) ; • ayant reçu une antibiothérapie dans les 3 mois précédents ; • n'ayant pas répondu au traitement de première intention après 7 jours de traitement ; • immunosupprimées ; • ou ayant une sinusite frontale ou sphénoïdale. • L'azithromycine est le macrolide à privilégier au premier trimestre, car c'est celui pour lequel il existe le plus de données. • Idéalement, utiliser la clarithromycine à partir du deuxième trimestre.
	Azithromycine	500 mg par voie orale 1 fois par jour.	3 jours.	
	Cefprozil	250 à 500 mg par voie orale 2 fois par jour.	10 à 14 jours.	
	Céfuroxime axétil	250 g à 500 mg par voie orale 2 fois par jour.	10 à 14 jours.	
	Clarithromycine	500 mg par voie orale 2 fois par jour.	10 à 14 jours.	
Troisième intention	**Clindamycine**	300 à 450 mg par voie orale 3 à 4 fois par jour.	10 à 14 jours.	• La clindamycine et le métronidazole sont utilisés en association avec un des antibiotiques de première ou de deuxième intention ; ils sont réservés aux sinusites récidivantes ou aux cas sévères (pour lesquels l'absence de réponse clinique à un antibiotique de première intention laisse soupçonner la présence de bactéries anaérobies). • Possibilité d'adresser la patiente à un otorhinolaryngologiste pour les cas nécessitant un des antibiotiques de troisième intention. • La lévofloxacine est réservée aux cas où l'on soupçonne une infection à bactéries à Gram négatif. • Éviter au premier trimestre et en cas d'accouchement imminent. • Peut être utilisé chez la femme qui allaite, mais éviter si le nouveau-né présente une déficience en G6PD.
	Lévofloxacine	500 mg par voie orale 1 fois par jour.		
	Métronidazole	500 mg par voie orale 3 à 4 fois par jour.		
	Triméthoprime/sulfaméthoxazole (TMP/SMX)	160/800 mg à 320/1 600 mg par voie orale 2 fois par jour.	10 à 14 jours.	

Pharyngite bactérienne à streptocoque A

Généralités

Définition, épidémiologie et étiologie

La pharyngite aiguë est une infection commune du pharynx généralement causée par un virus. Plusieurs virus peuvent être à l'origine d'une pharyngite aiguë, notamment les virus respiratoires, les coxsackievirus, les échovirus, les adénovirus, les virus de l'herpès simplex, les cytomégalovirus, le virus Epstein-Barr et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), lors de la primo-infection[20,21]. Diverses bactéries peuvent aussi causer une pharyngite aiguë, dont les streptocoques. Le streptocoque du groupe A est la bactérie la plus souvent impliquée. Il est responsable de 5 à 10 % des pharyngites aiguës chez les adultes[20].

Facteurs de risque

Le jeune âge est le principal facteur de risque de la pharyngite aiguë à streptocoque A. Le risque de développer cette infection est plus élevé chez les enfants d'âge scolaire, chez leurs parents et chez les adultes qui sont souvent en contact avec des enfants dans le cadre de leur travail[20].

Effets de la pharyngite sur la grossesse

La pharyngite à streptocoque A comme telle n'a pas d'impact connu sur le fœtus. Cependant, en présence de symptômes de pharyngite, l'identification du streptocoque A (par culture ou par test rapide de détection d'antigènes) nécessite un traitement pour prévenir l'une de ses complications post-infectieuses, le rhumatisme articulaire aigu, et ce, même si le risque de le développer est faible chez l'adulte[20]. L'autre complication post-infectieuse de la pharyngite à streptocoque A, la glomérulonéphrite, ne peut malheureusement être prévenue grâce au traitement de l'épisode infectieux aigu[21]. Cet élément complique le suivi obstétrical, puisque la protéinurie qu'elle peut entraîner est également un signe d'une complication fréquente de la grossesse, la prééclampsie.

L'antibiothérapie est aussi souhaitable pour prévenir les complications infectieuses aiguës comme l'invasion des tissus contigus ou la dissémination bactérienne systémique (également rares chez l'adulte : abcès péri-amygdalien, lymphadénite cervicale, mastoïdite, otite, pneumonie)[21]. Ces complications infectieuses pourraient, de manière indirecte, avoir un impact négatif sur le fœtus par leur effet sur l'état général de la mère[22].

Les bénéfices d'un traitement antibiotique contre les bactéries autres que le streptocoque A n'ont pas été démontrés (sauf pour *Corynebacterium diphtheriae* et *Neisseiria gonorrhoeae*, pour lesquelles un traitement est recommandé ; nous n'aborderons cependant pas ces traitements dans ce chapitre)[20].

Outils d'évaluation

Le diagnostic de la pharyngite à streptocoque A se fait de la même façon chez la femme enceinte que dans la population générale. La présence de symptômes cliniques (maux de gorge ayant généralement débuté soudainement, fièvre, œdème ou exsudat amygdalien, adénopathies cervicales, absence de toux, entre autres) et de facteurs de risque d'une pharyngite à streptocoque A devrait être confirmée par un test rapide de détection des antigènes du streptocoque A ou par une culture de gorge[20,21]. Divers systèmes de scores cliniques ont été élaborés pour aider le clinicien à poser ce diagnostic[21].

Traitement de la pharyngite bactérienne aiguë chez la femme enceinte ou qui allaite

Il est possible de traiter empiriquement une pharyngite aiguë non compliquée en attendant que le diagnostic soit confirmé par un test de laboratoire, pourvu que le traitement soit cessé en l'absence de streptocoque A. Il est aussi raisonnable d'attendre qu'un test de laboratoire confirme la présence du streptocoque A avant de commencer l'antibiothérapie[20]. Chez l'adulte, le risque de rhumatisme articulaire aigu à la suite d'une pharyngite à streptocoque A est très faible. De plus, le traitement antibiotique est efficace pour prévenir cette complication s'il est initié dans les neuf jours suivant le début des symptômes[20]. Une culture de contrôle après le traitement n'est pas nécessaire sauf en cas de pharyngites récidivantes[20]. Les traitements recommandés de la pharyngite bactérienne aiguë au cours de la grossesse et de l'allaitement sont présentés dans le tableau II. Pour les données sur l'innocuité des divers antibiotiques durant la grossesse et l'allaitement, se référer aux chapitres 28 et 29 « Anti-infectieux durant la grossesse » et « Anti-infectieux durant l'allaitement ».

Tableau II
Traitement de la pharyngite bactérienne aiguë chez la femme enceinte ou qui allaite[8,16,18,20,21,23]

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie	Durée	Recommandations, commentaires
Première intention	**Pénicilline V**	600 mg par voie orale 2 à 3 fois par jour.	10 jours.	
		300 mg par voie orale 3 à 4 fois par jour.		

Deuxième intention	**AMOXICILLINE/ ACIDE CLAVULANIQUE**	875/125 mg par voie orale 2 fois par jour.	10 jours.	Pour tous les antibiotiques de deuxième intention, les posologies sont extrapolées à partir d'études pédiatriques (aucune étude n'a été réalisée chez l'adulte pour cette indication) ; ils sont réservés aux patientes : • ayant une allergie sévère à la pénicilline (prouvée ou fortement soupçonnée) ; ou • souffrant de pharyngites à répétition (meilleur taux d'éradication).
	AZITHROMYCINE	500 mg par voie orale 1 fois par jour.	5 jours.	
	CÉFADROXIL	1 000 mg par voie orale 1 fois par jour.	10 jours.	
	CÉPHALEXINE	500 mg par voie orale 2 fois par jour.	10 jours.	
	CLINDAMYCINE	300 mg par voie orale 2 fois par jour ou 150 mg par voie orale 4 fois par jour.	10 jours.	

Pneumonie acquise en communauté

Généralités

Épidémiologie

La pneumonie est une infection aiguë du parenchyme pulmonaire. Elle peut survenir à tout âge, mais elle est généralement plus sévère chez les jeunes enfants, les personnes immunodéprimées et les personnes âgées[24]. La prévalence de la pneumonie ante-partum est estimée entre 0,78 et 2,7 pour 1 000 accouchements[25,26]. La pneumonie survenant durant la grossesse augmente le risque de complications maternelles et elle est l'une des causes infectieuses non obstétricales les plus fréquentes de décès maternels[4,25,27].

Étiologie

Il y a peu d'études sur l'étiologie de la pneumonie chez la femme enceinte. Dans quelques études rétrospectives ou observationnelles, les pathogènes les plus souvent identifiés dans la pneumonie acquise en communauté (PAC) chez la femme enceinte sont *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*[25]. Les pathogènes à l'origine de la PAC et leur prévalence chez la femme enceinte seraient donc semblables à ce qu'on retrouve dans la population adulte générale. Les autres pathogènes souvent identifiés dans la PAC parmi la population adulte générale, les bactéries dites « typiques » *(Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae),* n'ont pas souvent été retrouvés dans les études chez les femmes enceintes, qui comportaient plusieurs limites. L'incidence des pathogènes plus rarement identifiés dans la PAC chez l'adulte, comme le *Legionella spp*, les fungi, les virus (notamment les virus de l'influenza, de la varicelle de même que les adenovirus) n'a pas été bien étudiée chez la femme enceinte.

Facteurs de risque

Les facteurs de risque de la pneumonie chez la femme enceinte sont l'asthme et les autres maladies pulmonaires sous-jacentes, l'anémie, le tabagisme, l'alcoolisme et l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH)[26,27]. La présence d'une infection au VIH est un facteur de risque d'infection par *Pneumocystis jiroveci* (anciennement *carinii*) et ce pathogène devrait être recherché chez les patientes infectées par le VIH qui souffrent d'une pneumonie[7,28].

Effets de la grossesse sur le système respiratoire de la mère

La grossesse entraîne plusieurs changements sur le plan cardiorespiratoire. Le principal changement respiratoire est l'augmentation de la ventilation minute, rendue possible grâce à une augmentation de 30 à 35 % du volume courant, ceci afin de répondre à une hausse de 20 à 33 % de la consommation en oxygène[4]. La fréquence respiratoire demeure relativement stable durant la grossesse et n'augmente que de 10 % vers la fin de la grossesse. Sur le plan mécanique, la configuration de la cage thoracique est altérée par une augmentation de l'angle costal. La position du diaphragme est également plus élevée, ce qui entraîne une diminution d'environ 20 % de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF). L'augmentation du volume sanguin pulmonaire contribue également à la diminution de la CRF[4,26]. Tous ces changements physiologiques peuvent rendre la femme enceinte plus vulnérable aux infections respiratoires.

Selon certaines données, la grossesse avancée pourrait contribuer à accélérer le processus physiopathologique de la maladie pulmonaire de base chez la femme atteinte d'une pneumopathie chronique[29].

Effets de la pneumonie sur la grossesse

La pneumonie entraîne une inflammation et un œdème alvéolaire qui diminuent la quantité d'alvéoles disponibles pour le transport de l'oxygène. Puisque le flot sanguin qui irrigue les capillaires alvéolaires demeure le même, il en résulte un déséquilibre du rapport ventilation/perfusion et, ultimement, une hypoxémie[26].

Dans des études portant sur un total de 632 femmes enceintes atteintes de pneumonie, une insuffisance respiratoire secondaire à la pneumonie a nécessité l'intubation et la ventilation mécanique chez près de 7 % des femmes[29]. La mortalité maternelle attribuable à la pneumonie durant la grossesse se situe entre 0 et 4 % selon les études[27].

La pneumonie a été associée à une augmentation statistiquement significative du risque de travail prétermе dans une étude et de décollement placentaire (*placenta abruptio*) dans une autre étude[30,31].

L'incidence des complications possibles de la pneumonie, comme l'abcès pulmonaire ou les complications dues à une dissémination hématogène (abcès

sous-cutané, arthrite, abcès cérébral, endocardite, péritonite), n'a pas été étudiée systématiquement.

Effets néonatals

Les principales complications néonatales rapportées avec la pneumonie ante-partum sont la prématurité et le faible poids pour l'âge gestationnel. La mortalité néonatale chez les bébés nés de femmes enceintes atteintes de pneumonie serait légèrement plus élevée et serait également attribuable à la prématurité[4,22,27,29].

Outils d'évaluation

Les tests de laboratoire et autres examens diagnostiques sont les mêmes chez la femme enceinte que dans la population adulte générale, incluant la radiographie pulmonaire qui est fortement recommandée. Cette procédure expose le fœtus à une quantité minime de radiations (0,02 à 0,07 mrad), mais rien ne laisse croire que cette exposition puisse entraîner des issues défavorables (perte fœtale, malformation ou retard de croissance intra-utérine) lorsque la dose cumulative est inférieure à 5 rad[32].

Chez la patiente enceinte comme chez les autres patients hospitalisés pour une pneumonie (ou une suspicion de pneumonie), une controverse existe quant à la nécessité de procéder systématiquement à une hémoculture et une culture d'expectoration avec coloration de Gram avant de commencer le traitement empirique. Certains centres demandent ces analyses pour toutes les patientes admises, alors que d'autres en évaluent la nécessité en fonction de la présentation clinique de chaque cas[27-29]. La mesure des antigènes urinaires à *Legionella* est un autre test diagnostique qui peut se révéler utile chez la femme enceinte, surtout si la pneumonie est assez sévère pour nécessiter un séjour aux soins intensifs (la présentation clinique est souvent plus sévère avec ce pathogène)[28]. Les lignes directrices les plus récentes sur le traitement de la PAC recommandent des tests diagnostiques plus poussés lorsque la présentation clinique est plus sévère (présence d'infiltrats cavitaires à la radiographie ou d'épanchements pleuraux, admission aux soins intensifs)[28].

Plusieurs cas de pneumonies se développent à la suite d'une infection virale des voies respiratoires supérieures. Une aggravation ou une persistance des symptômes initiaux peuvent ainsi signaler un début de pneumonie, et toute femme enceinte chez qui on suspecte une pneumonie devrait se soumettre à une radiographie pulmonaire[25,28,29].

Traitements recommandés pendant la grossesse

Dans la majorité des cas, on recommande une hospitalisation et un traitement initial empirique avec des antibiotiques par voie intraveineuse (avec relais oral selon l'évolution clinique)[27,29]. Il n'existe cependant pas de consensus sur les critères d'hospitalisation pour les cas de pneumonies ante-partum.

Parmi les mesures non pharmacologiques à privilégier, on peut citer la position allongée latérale gauche, qui favorise la perfusion utéroplacentaire. Une supplémentation en oxygène devrait être administrée, lorsque nécessaire, pour maintenir la pression artérielle partielle en oxygène au-dessus de 70 mmHg afin d'assurer une oxygénation fœtale adéquate. Le fœtus devrait par ailleurs faire l'objet d'un monitoring continu[27].

Le tableau III présente les traitements recommandés de la PAC chez la femme enceinte. Pour les données sur l'innocuité des divers antibiotiques durant la grossesse, le lecteur est invité à consulter le chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse ».

Tableau III
Traitements recommandés de la pneumonie acquise en communauté chez la femme enceinte[7,8,16,17,24,27,28]

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie	Durée	Recommandations, commentaires
Patiente recevant un traitement initial en milieu hospitalier				
Première intention	**Azithromycine**	500 mg par voie intraveineuse toutes les 24 heures.	Passage à un antibiotique par voie orale après 48 heures afébrile et une évolution clinique favorable.	En association avec la ceftriaxone ou la céfotaxime.
	Céfotaxime	1 à 2 g par voie intraveineuse toutes les 6 à 8 heures.		En association avec l'érythromycine ou l'azithromycine (afin de couvrir les bactéries atypiques).
	Ceftriaxone	1 à 2 g par voie intraveineuse toutes les 12 à 24 heures.		En association avec l'érythromycine ou l'azithromycine (afin de couvrir les bactéries atypiques).
	Érythromycine lactobionate	500 mg à 1 g par voie intraveineuse toutes les 6 heures.		En association avec la céfotaxime ou la ceftriaxone.
	Vancomycine	45 à 60 mg/kg/jour par voie intraveineuse divisé en 2 ou 3 prises toutes les 8 à 12 heures ; maximum 2 g par dose.		À ajouter en cas de pneumonie nécessitant une admission aux soins intensifs ou en cas de suspicion de pneumonie à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) ; peut être cessée si le résultat des cultures d'expectoration ou des hémocultures est négatif.
Deuxième intention Quinolones	**Ciprofloxacine**	400 mg par voie intraveineuse toutes les 8 à 12 heures.		Si la bactérie soupçonnée est *P. aeruginosa* ou *Legionella pneumophila*, la ciprofloxacine est appropriée. Autrement, la lévofloxacine offre une meilleure couverture pour les bactéries usuelles de la pneumonie, dont le pneumocoque[28].

Deuxième intention Quinolones (suite)	**LÉVOFLOXACINE**	750 mg par voie intraveineuse toutes les 24 heures.		Les quinolones sont réservées aux patientes : • ayant reçu une antibiothérapie dans les 3 mois précédents (facteur de risque d'une infection à pneumocoques résistants à la pénicilline ou à bacilles à Gram négatif) ; • immunosupprimées ; ou • ayant une allergie sévère fortement soupçonnée ou prouvée ou très intolérantes aux traitements de première intention.
Traitement de relais				
Première intention	**AZITHROMYCINE**	500 mg par voie orale 1 fois par jour.	Durée totale du traitement (incluant la partie intraveineuse) : 10 à 14 jours.	Traitement de relais seul ou associé au cefprozil ou à la céfuroxime (selon la présentation clinique et la culture). On utilise généralement un antibiotique de la même famille pour le traitement initial et pour le traitement de relais.
	CEFPROZIL	500 mg par voie orale 2 fois par jour.		Cefprozil ou céfuroxime en traitement de relais seul ou associé à l'azithromycine ou à l'érythromycine en cas de forte suspicion ou de culture positive pour *Legionella spp.* ou *M. pneumoniae*.
	CÉFUROXIME AXÉTIL	500 mg par voie orale 2 fois par jour.		
	ÉRYTHROMYCINE BASE OU ÉTHYLSUCCINATE	250 à 500 mg par voie orale 4 fois par jour.		Traitement de relais seul ou associé au cefprozil ou à la céfuroxime (selon la présentation clinique et les tests diagnostiques). On utilise généralement un antibiotique de la même famille pour le traitement initial et pour le traitement de relais. Éviter l'estolate d'érythromycine, car il peut causer une hépatotoxicité maternelle.
Deuxième intention	**CIPROFLOXACINE**	500 à 750 mg par voie orale 2 fois par jour.	Durée totale du traitement (incluant la partie intraveineuse) : 10 à 14 jours.	Idéalement, utiliser la clarithromycine à partir du deuxième trimestre. On utilise généralement le même antibiotique pour le traitement initial et pour le traitement de relais.
	CLARITHROMYCINE	500 mg par voie orale 2 fois par jour.		
	LÉVOFLOXACINE	750 mg par voie orale 1 fois par jour.		
Patiente recevant un traitement initial en milieu ambulatoire				
Première intention Macrolides	**AZITHROMYCINE**	500 mg par voie orale 1 fois par jour le premier jour, puis 250 mg 1 fois par jour.	5 jours au total.	
	ÉRYTHROMYCINE BASE OU ÉTHYLSUCCINATE	250 à 500 mg par voie orale 2 à 4 fois par jour.		Éviter l'estolate d'érythromycine, car il peut causer une hépatotoxicité maternelle.

Deuxième intention	**Amoxicilline**	500 à 1 000 mg par voie orale 3 fois par jour.	10 à 14 jours.	Chez les patientes immunosupprimées ou ayant reçu un antibiotique dans les 3 mois précédents, associer un de ces antibiotiques à un macrolide ou à la doxycycline afin d'élargir la couverture antimicrobienne. L'utilisation de la doxycycline est cependant déconseillée à partir de 16 semaines de grossesse.
	Amoxicilline/acide clavulanique 875/125 mg	875/125 mg par voie orale 2 fois par jour.		
	Cefprozil	500 mg par voie orale 2 fois par jour.		
	Céfuroxime	500 mg par voie orale 2 fois par jour.		
	Clarithromycine	500 mg par voie orale 2 fois par jour.		Idéalement, utiliser la clarithromycine à partir du deuxième trimestre.
	Doxycycline	100 mg par voie orale 2 fois par jour.		Son utilisation est déconseillée à partir de 16 semaines de grossesse.

Traitements recommandés pendant l'allaitement

Le tableau IV présente les traitements recommandés de la PAC chez la femme qui allaite. Pour les données détaillées sur l'innocuité des divers antibiotiques durant l'allaitement, le lecteur est invité à consulter le chapitre 29 « Anti-infectieux durant l'allaitement ».

Tableau IV
Traitements recommandés de la pneumonie acquise en communauté chez la femme qui allaite[16-18,24,27,28]

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie	Durée	Recommandations, commentaires
Patiente hospitalisée Même conduite (antibiotique, posologie, durée de traitement) que pour la femme enceinte (voir tableau III). Il existe cependant une option supplémentaire chez la femme qui allaite, que nous détaillons ci-après.				
Deuxième intention	**Moxifloxacine**	400 mg par voie intraveineuse toutes les 24 heures.	Durée totale du traitement (voie intraveineuse et voie orale) : 7 à 14 jours	Passage à un antibiotique par voie orale après 48 heures afébrile (voir traitements suggérés pour patiente ambulatoire).
Patiente ambulatoire Les critères d'utilisation des traitements de deuxième intention sont les mêmes que ceux énoncés plus haut. Les traitements de première et de deuxième intention utilisés chez la femme enceinte en milieu ambulatoire sont les mêmes chez la femme qui allaite. Il existe cependant quelques options supplémentaires chez cette dernière, que nous détaillons ci-après.				
Deuxième intention	**Lévofloxacine**	750 mg par voie orale toutes les 24 heures.	7 à 14 jours.	Surveiller l'apparition de diarrhées chez le nourrisson (par précaution, car aucun cas n'a été rapporté).
	Moxifloxacine	400 mg par voie orale toutes les 24 heures.		

Bronchite aiguë

Généralités

DÉFINITION, ÉTIOLOGIE

La bronchite aiguë est un terme clinique qui désigne une inflammation de l'arbre trachéo-bronchique caractérisée par de la toux et une légère dyspnée, qui sont les symptômes les plus fréquents[24,33]. Le diagnostic de bronchite chronique est réservé aux patients dont le tableau persiste au moins trois mois pendant deux années consécutives[33]. Seule la bronchite aiguë est abordée dans ce chapitre.

La bronchite aiguë est généralement causée par une infection de l'épithélium trachéo-bronchique. Les cellules alvéolaires ne sont pas atteintes. La cause la plus fréquente de bronchite aiguë non compliquée est virale (principalement influenza A et B, rhinovirus, coronavirus, adénovirus, para-influenza et virus respiratoire syncytial). Des bactéries sont parfois retrouvées chez une minorité de patients. Celles qui sont le plus souvent isolées sont *Bordetella pertussis* (bactérie responsable de la coqueluche), *Chlamydia pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae*[24,33]. Si la toux est prolongée (14 jours et plus), la coqueluche devient une cause plus probable : entre 1 et 32 % des adultes souffrant de bronchite aiguë avec toux persistante (6 jours et plus) ont une infection à la coqueluche[33]. Chez les adultes déjà immunisés pour la coqueluche (la majorité), la toux paroxystique spécifique à la primo-infection n'est pas présente et il n'y a donc pas de signes cliniques permettant de distinguer la bronchite aiguë causée par la coqueluche de celle causée par d'autres pathogènes[34]. Enfin, la fièvre est rare dans la bronchite aiguë causée par *Bordetella pertussis*[33].

Outils d'évaluation

La toux de la bronchite aiguë dure habituellement de 10 à 20 jours, mais elle peut parfois persister pendant plus de quatre semaines. Une radiographie n'est généralement pas nécessaire sauf si on soupçonne une pneumonie[33]. Chez la femme enceinte, la présence d'une toux sévère ou prolongée (≥ 14 jours), la fièvre (≥ 38 °C), la tachycardie (fréquence cardiaque ≥ 100 battements par minute), la tachypnée (fréquence respiratoire ≥ 24 par minute) et les signes de consolidation pulmonaire (râles, frémissements, égophonie à l'auscultation) sont des signes et symptômes qui nécessitent une évaluation plus poussée, car ils pourraient signaler une pneumonie en développement[24,29,33]. Si la coqueluche est fortement soupçonnée (par ex., contact avec une personne infectée ou éclosion documentée dans le milieu de vie de la patiente) et qu'un traitement est indiqué, un test diagnostique (culture ou amplification en chaîne par polymérase sur les sécrétions) devrait être fait avant de commencer l'antibiothérapie[24,33].

Traitements recommandés chez la femme enceinte ou qui allaite

Le traitement de cette condition est principalement symptomatique. Une hydratation adéquate est recommandée et, au besoin, un antitussif et un antipyrétique peuvent être utilisés. Le lecteur est invité à consulter le chapitre 38 « Rhume et grippe » pour connaître les médicaments pouvant être utilisés durant la grossesse et l'allaitement. Si les données disponibles ne permettent pas de recommander l'utilisation des corticostéroïdes inhalés pour le traitement de la bronchite aiguë, certains auteurs sont cependant en faveur d'un essai de courte durée (7 jours) pour les cas de toux prolongée (> 20 jours)[33]. Un traitement antibiotique n'est pas recommandé dans la majorité des cas[24,33]. Pour le traitement de la bronchite causée par la coqueluche, une antibiothérapie est suggérée. Elle sert surtout à diminuer la contagiosité, car elle ne permet généralement pas de réduire la durée des symptômes[24,33,34]. Le tableau V présente les traitements recommandés durant la grossesse et l'allaitement.

Tableau V
Traitement de la bronchite causée par la coqueluche chez la femme enceinte ou qui allaite[8,18,33-35]

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie	Durée	Recommandations, commentaires
Première intention	**Azithromycine**	500 mg par voie orale pour 1 dose le premier jour, puis 250 mg par voie orale 1 fois par jour pendant les 4 jours suivants.	5 jours.	
	Clarithromycine	500 mg par voie orale 2 fois par jour.	7 jours.	Idéalement, utiliser la clarithromycine à partir du deuxième trimestre.
	Érythromycine base ou éthylsuccinate	500 mg par voie orale 4 fois par jour.	14 jours.	Éviter l'estolate d'érythromycine, car il peut causer une hépatotoxicité maternelle.
Deuxième intention	**Triméthoprime/sulfaméthoxazole** (TMP/SMX)	160/800 mg par voie orale 2 fois par jour.	14 jours.	À éviter au premier trimestre et en cas d'accouchement imminent. Peut être utilisé chez la femme qui allaite sauf si le nouveau-né présente une déficience en G6PD.

Exacerbations pulmonaires aiguës en fibrose kystique

Généralités

FIBROSE KYSTIQUE : DÉFINITION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉTIOLOGIE

La fibrose kystique est la maladie génétique mortelle la plus fréquente dans la population caucasienne. Selon les populations caucasiennes étudiées, elle touche 1 enfant sur 2 000 à 3 600 naissances[36,37]. L'anomalie génétique à l'origine de la fibrose kystique, qui est transmise par mode autosomique récessif, entraîne une dysfonction au niveau du transport de l'eau et des électrolytes dans les cellules des tissus épithéliaux et des glandes exocrines. Puisque ces cellules sont présentes dans plusieurs organes, les manifestations de la maladie sont multisystémiques. Toutefois, l'atteinte pulmonaire est la plus importante : à elle seule, elle est responsable de 90 % de la morbidité et de la mortalité[38]. C'est pourquoi nous aborderons principalement le traitement des exacerbations pulmonaires dans ce chapitre.

Le problème à la base de l'atteinte pulmonaire en fibrose kystique est la présence de sécrétions bronchiques trop visqueuses qui interfèrent avec la clairance ciliaire. Ceci, combiné à une activité antimicrobienne déficiente au niveau du liquide périciliaire, mène ultimement à une infection chronique endobronchique[36,38]. Celle-ci est principalement causée par *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) et *Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa)*. Si *S. aureus* est généralement responsable de l'infection bronchique initiale, son rôle dans les dommages pulmonaires chroniques est cependant incertain[38]. En revanche, *P. aeruginosa* est considéré comme le principal responsable des dommages pulmonaires à long terme. La prévalence de l'infection à *P. aeruginosa* est de 25 à 30 % dans la première année de vie et elle peut atteindre 55 à 70 % vers l'âge de 18 ans[39,40]. D'autres bactéries à Gram négatif (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia*) peuvent également être retrouvées. À l'occasion, des mycobactéries atypiques (c'est-à-dire autres que *M. tuberculosis*) peuvent être isolées et causer des infections respiratoires[38]. Ces infections ne seront cependant pas abordées dans cet ouvrage vu leur relative rareté et la grande variabilité des traitements proposés en fonction de l'espèce de mycobactérie retrouvée[38]. Le traitement de la tuberculose est abordé dans le chapitre 39 « Tuberculose ».

L'atteinte pulmonaire se caractérise par des périodes plus ou moins longues de stabilité ponctuées de détériorations aiguës de l'état général et de la fonction respiratoire qu'on nomme exacerbations ou surinfections pulmonaires. Avec le temps, l'inflammation et l'infection chroniques ainsi que les exacerbations pulmonaires répétées entraînent le développement de bronchiectasies. Ce processus est l'une des principales causes de la perte progressive de la fonction respiratoire qui mène éventuellement à l'insuffisance respiratoire et à la mort[36,38].

Les patients atteints de fibrose kystique peuvent aussi avoir une atteinte digestive. Celle-ci touche généralement le pancréas exocrine et le petit intestin et, plus rarement, le foie. L'atteinte digestive la plus fréquente est l'insuffisance pancréatique exocrine, qui touche environ 85 % des patients. Elle entraîne une malabsorption des protéines, des gras et des vitamines liposolubles[36,41]. Avec les années, la fonction endocrine du pancréas des patients atteints d'insuffisance exocrine devient elle aussi déficiente, provoquant une insulinopénie, une intolérance au glucose et, ultimement, un diabète relié à la fibrose kystique (DRFK)[36,41]. Le diagnostic et le traitement du DRFK, qui a des points communs avec les diabètes de type 1 et 2 mais s'en distingue aussi à plusieurs niveaux, ont fait l'objet de lignes directrices publiées récemment par un comité d'experts sur le diabète et la fibrose kystique[42].

Fibrose kystique et grossesse : prise en charge et suivi

La première grossesse chez une femme atteinte de fibrose kystique a été rapportée en 1960[43]. Avec l'amélioration de la survie depuis les dernières décennies, le nombre de grossesses dans cette population n'a cessé d'augmenter. Selon des données américaines, 3 à 4 % des femmes atteintes de fibrose kystique deviennent enceintes chaque année[44]. Bien que la majorité des grossesses soient relativement bien tolérées, de nombreuses femmes atteintes de fibrose kystique ont de la difficulté à maintenir un état respiratoire et nutritionnel optimal durant cette période. Quelques études ont démontré que la grossesse entraîne une augmentation de l'utilisation des antibiotiques (intraveineux et inhalés) et des soins de santé dans cette population[45]. Idéalement, la grossesse devrait être planifiée soigneusement avec le soutien d'une équipe multidisciplinaire. Une consultation en génétique est recommandée chez toutes les femmes atteintes de fibrose kystique qui désirent devenir enceintes. Un suivi nutritionnel régulier ainsi qu'une surveillance pour le diabète gestationnel sont nécessaires. Si la patiente ne souffre pas déjà de DRFK, un test d'hyperglycémie orale provoquée devrait être fait au moment de la planification de la grossesse et répété à la fin du premier et du deuxième trimestre, et après l'accouchement (répéter le test tant que les résultats sont négatifs)[42 44]. Des études ont démontré une diminution de la sécrétion d'insuline ainsi qu'une résistance augmentée à l'insuline chez les femmes enceintes atteintes de fibrose kystique par rapport aux femmes non atteintes[44,45]. Le diabète, qu'il soit gestationnel ou antérieur à la grossesse, est associé à un moins bon pronostic chez les patientes atteintes de fibrose kystique[44,46]. Des rencontres fréquentes avec la physiothérapeute sont primordiales pour optimiser la physiothérapie respiratoire et ainsi favoriser la clairance ciliaire. Les tests de fonction pulmonaire (spirométries) doivent être faits régulièrement durant la grossesse. Les lignes directrices publiées en 2008 suggèrent un suivi médical et interdisplinaire mensuel durant les deux premiers trimestres et toutes les deux semaines durant le dernier trimestre[44]. Toute exacerbation respiratoire survenant durant la grossesse doit être traitée agressivement.

L'accouchement doit être planifié et les différents intervenants doivent discuter à l'avance des précautions particulières à appliquer aux plans anesthésique, obstétrical et respiratoire[44]. Il est parfois nécessaire de prévoir une assistance respiratoire[44].

Plusieurs femmes décident d'arrêter de prendre certains de leurs médicaments durant la grossesse par crainte des effets néfastes qu'ils pourraient avoir sur leur fœtus. L'arrêt de ces traitements, qui sont essentiels au maintien de la santé de la mère, peut toutefois compromettre le bien-être de la mère et de son fœtus. Il est donc primordial d'expliquer aux patientes les avantages des traitements pour favoriser une bonne observance thérapeutique.

Malgré la relative rareté des données, on considère que la majorité des médicaments utilisés pour le traitement de la fibrose kystique peuvent être poursuivis durant la grossesse, notamment les vitamines (sauf la vitamine A, pour laquelle on recommande un maximum de 10 000 unités par jour), les suppléments d'enzymes pancréatiques, les mucolytiques inhalés (dornase alfa, salin hypertonique) et les antibiotiques inhalés (colistiméthate, tobramycine, aztréonam)[8,43-46]. Les recommandations pour la supplémentation en acide folique chez les femmes atteintes de fibrose kystique sont les mêmes que dans la population générale[44].

Les corticostéroïdes inhalés peuvent être utilisés durant la grossesse si nécessaire. Le lecteur est invité à consulter le chapitre 27 « Asthme » pour plus d'informations sur ces médicaments.

Le seul médicament utilisé **à long terme** pour lequel un arrêt doit être envisagé durant la grossesse est l'azithromycine[44]. Cet antibiotique est utilisé comme anti-inflammatoire pulmonaire pour un traitement de longue durée (6 à 12 mois consécutifs dans les études ; parfois plus d'un an dans la pratique clinique)[47]. Les données sur l'utilisation de l'azithromycine pendant la grossesse sont rassurantes, mais les études disponibles portent toutes sur des traitements de courte durée (maximum de 10 jours)[48,49]. L'absence de données sur l'utilisation de l'azithromycine en traitement prolongé durant la grossesse oblige donc à la prudence. Sa poursuite durant toute la grossesse doit faire l'objet d'une évaluation rigoureuse des risques et des bénéfices par le médecin traitant et la patiente.

Tableau VI
Évaluations recommandées pour une grossesse chez une femme atteinte de fibrose kystique[42,44]

Évaluation initiale		
Test	**Fréquence de suivi**	**Commentaires**
Glycémies à jeun et 2 heures après les repas.	Au début des périodes d'exacerbation pulmonaire ou de traitements avec les corticostéroïdes systémiques.	Recommandé chez tous les patients atteints de fibrose kystique ; peut être cessé après 48 heures si les glycémies sont normales.

Hyperglycémie orale provoquée.	Chez les patientes non diabétiques : au moment de la planification de la grossesse ou de la confirmation d'une grossesse non planifiée si le test n'a pas été fait dans les 6 mois précédents.	Si les résultats sont normaux, répéter le test à la fin du premier et du deuxième trimestre.
Visite de suivi à la clinique externe de fibrose kystique avec test de fonction pulmonaire et culture d'expectoration.	1 fois par mois aux premier et deuxième trimestres ; toutes les 2 semaines au troisième trimestre.	Rencontre avec le pneumologue et tous les professionnels de l'équipe interdisciplinaire.
Évaluation nutritionnelle.	Au moment de la planification de la grossesse, puis lors des visites de suivi à la clinique de fibrose kystique.	
Test d'évaluation fœtale		
Échographie.	De routine entre la 18e et la 22e semaine, puis de croissance fœtale à 24 semaines et à 34 semaines.	
Évaluation en post-partum		
Test	**Moment**	**Commentaires**
Hyperglycémie orale provoquée.	6 à 12 semaines en post-partum pour les femmes ayant développé un diabète durant la grossesse.	Si les tests sont toujours demeurés négatifs, on recommande de répéter le test annuellement comme chez tous les patients atteints de fibrose kystique.

Effets de la grossesse sur le système respiratoire de la mère

Le lecteur est invité à consulter la section « Pneumonie acquise en communauté » de ce chapitre pour les changements physiologiques respiratoires survenant chez la femme enceinte. Selon certaines données extrapolées, la grossesse pourrait accentuer le processus physiopathologique de plusieurs maladies pulmonaires chroniques[29]. En ce qui concerne la fibrose kystique, une étude de cohortes portant sur des patientes enceintes et des patientes non enceintes ayant une maladie de sévérité comparable semble indiquer que la grossesse elle-même n'a pas d'impact négatif sur la survie à long terme[29]. Certains auteurs associent toutefois la grossesse à un déclin plus important de la fonction pulmonaire chez les patientes dont le volume expiratoire maximum en une seconde (VEMS) était déjà faible avant la conception[43,44]. En général, la présence d'une hypertension pulmonaire (évaluée par une échographie cardiaque), est une contre-indication absolue à la grossesse, alors qu'une infection à *Burkholderia cepacia* ou une transplantation pulmonaire sont des contre-indications relatives à la grossesse chez les patientes atteintes de fibrose kystique[43,44,46].

Effets de la fibrose kystique sur la grossesse et sur le fœtus

Les complications obstétricales les plus courantes chez les patientes atteintes de fibrose kystique sont la prématurité et le retard de croissance intra-utérine dû à

l'hypoxie chronique. Ces complications surviendraient principalement chez les patientes souffrant d'une atteinte pulmonaire sévère, d'une maladie hépatique ou d'un diabète. L'accouchement prématuré toucherait jusqu'à 24 % des patientes qui présentent ces facteurs de risque[43]. Autrement, la majorité des grossesses chez les femmes atteintes de fibrose kystique ayant un bon statut nutritionnel et une atteinte pulmonaire légère à modérée (spirométries démontrant une obstruction respiratoire légère à modérée) se déroulent sans plus de complications obstétricales que dans la population générale[43,50].

Outils d'évaluation

Les tests de fonction pulmonaire (spirométries) doivent être faits régulièrement lors des visites médicales de routine, lorsqu'on soupçonne une exacerbation pulmonaire et pendant le traitement de celle-ci le cas échéant. La radiographie pulmonaire est utilisée tous les 6 à 12 mois pour suivre l'évolution de la maladie pulmonaire à long terme. Elle ne montre pas toujours de dommages lors des exacerbations pulmonaires aiguës, mais elle peut se révéler utile au début de l'épisode pour confirmer le diagnostic et vérifier s'il y a une zone de consolidation pulmonaire (indicateur de pneumonie), en particulier lorsque la présentation initiale est assez sévère pour nécessiter une hospitalisation[38]. S'il est souhaitable de limiter l'exposition des femmes enceintes aux radiations, la radiographie pulmonaire peut cependant être utilisée lors des exacerbations si elle est jugée cliniquement nécessaire[29,38]. Les glycémies sont également à surveiller durant les exacerbations pulmonaires[42].

Traitement de l'exacerbation pulmonaire aiguë en fibrose kystique

Le but du traitement de l'exacerbation aiguë est de ramener la patiente à son niveau clinique de base (pré-exacerbation). La prise en charge complète de l'exacerbation respiratoire comprend la recherche de la cause avec une revue des facteurs de risque, l'évaluation nutritionnelle, l'optimisation de la clairance ciliaire et l'administration d'une antibiothérapie adéquate[24,38].

On assume généralement que l'exacerbation pulmonaire est causée par une surinfection bactérienne, mais des virus et, plus rarement, d'autres causes infectieuses et non infectieuses peuvent aussi être à l'origine de la pathologie[36,38]. Même si la patiente n'est pas connue comme étant infectée chroniquement par *P. aeruginosa*, les antibiotiques choisis visent presque toujours cette bactérie, car elle est la plus prévalente chez l'adulte[38]. Le traitement repose presque toujours sur l'association de deux antibiotiques actifs contre *P. aeruginosa*, car les données actuelles sont insuffisantes pour établir l'équivalence de la monothérapie[36,38,51]. Si la patiente est connue comme étant porteuse d'autres bactéries que *P. aeruginosa*, par exemple *S. aureus*, et que le clinicien croit que ce dernier contribue au tableau clinique, l'antibiothérapie sera aussi dirigée contre ce pathogène[36,38].

La combinaison d'antibiotiques la plus recommandée est un aminoside avec une pénicilline ou une céphalosporine dont le spectre antimicrobien inclut *P. aeruginosa*[36,38]. La tobramycine est l'aminoside le plus utilisé et l'administration en dose uniquotidienne chez les patients atteints de fibrose kystique est maintenant adoptée par une majorité de centres[52]. Des lignes directrices publiées en 2009 par un comité d'experts considèrent ce mode d'administration comme acceptable chez les enfants et les adultes atteints de fibrose kystique puisque quelques études ont en effet démontré que la dose uniquotidienne avait une efficacité similaire à l'administration toutes les huit heures et entraînait une toxicité rénale un peu moindre[51]. Toutefois, il existe très peu de données sur l'administration uniquotidienne des aminosides durant la grossesse, même dans la population non atteinte de fibrose kystique[53]. Certains auteurs affirment néanmoins que leur administration uniquotidienne est acceptable durant la grossesse et les données actuelles ne semblent pas indiquer une toxicité fœtale plus élevée avec ce mode d'administration qu'avec l'administration répartie en plusieurs doses quotidiennes[44,53].

Les tableaux VII et VIII présentent les antibiotiques pouvant être utilisés durant la grossesse et l'allaitement en fonction des situations cliniques typiques et des bactéries qui causent fréquemment une infection endobronchique chez les patients atteints de fibrose kystique.

Tableau VII
Traitement des exacerbations pulmonaires en fibrose kystique durant la grossesse et l'allaitement[8,16-18,38,44,51-57]

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie	Durée	Suivi et commentaires
***Traitement par voie orale ou par nébulisation dirigé contre* P. aeruginosa** (traitement ponctuel d'une surinfection légère à modérée ou suppression bactérienne chronique) Le traitement suppressif habituel de l'infection endobronchique chronique est un antibiotique en nébulisation (inhalation). Lorsqu'une surinfection légère survient chez les patientes recevant déjà une suppression chronique, il arrive souvent qu'on ajoute la ciprofloxacine au traitement habituel. Chez les patientes qui ne reçoivent pas de suppression chronique, la surinfection légère peut être traitée avec un antibiotique en nébulisation associé ou non à la ciprofloxacine par voie orale.				
Première intention	**Ciprofloxacine**	750 à 1 000 mg par voie orale 2 fois par jour (40 mg/kg/jour).	10 à 21 jours.	
	Colistiméthate injectable	75 à 150 mg par nébulisation 2 fois par jour.	En surinfection : pendant 3 à 4 semaines En traitement suppressif : en continu.	Passe en faible quantité dans le sang lorsqu'une dose de 60 mg est inhalée[54].

Première intention (suite)	**TOBRAMYCINE INJECTABLE SA** (SA pour sans agent, plus précisément sans phénol, qui est un irritant bronchique)	80 à 160 mg par nébulisation 2 fois par jour.	En surinfection : pendant 3 à 4 semaines. En traitement suppressif : en continu.	Passe en faible quantité dans le sang lorsqu'une dose de 300 mg est administrée. Surveiller les effets indésirables comme l'acouphène (rarement rapporté avec cette voie d'administration).
	TOBRAMYCINE POUR INHALATION (TOBI[MD])	300 mg par nébulisation 2 fois par jour.	En surinfection : pendant 4 semaines. En traitement suppressif chronique : alternance de 4 semaines de traitement et de 4 semaines de pause.	
Deuxième intention	**AZTRÉONAM LYSINE** (solution pour inhalation Cayston[MD])	75 mg en inhalation 3 fois par jour.	En traitement suppressif chronique : alternance de 4 semaines de traitement et de 4 semaines de pause.	S'utilise uniquement avec le système très rapide de nébulisation Altera[MD] de PARI ; commercialisation récente, efficacité moins bien attestée et coût très élevé.
Traitement intraveineux dirigé contre* P. aeruginosa *(surinfection modérée à sévère) Le traitement habituel est une association de 2 antibiotiques, préférablement un aminoside et un antibiotique de la famille des pénicillines/céphalosporines.				
Première intention **Aminosides**	**AMIKACINE**	7,5 à 10 mg/kg/dose par voie intraveineuse toutes les 8 heures.	14 à 21 jours (ou plus si nécessaire pour que la patiente retrouve son niveau habituel de symptômes et ses valeurs usuelles de spirométrie).	Généralement, un aminoside est administré en association avec une pénicilline ou une céphalosporine. Faire un dosage sérique 5 à 15 minutes prédose pour toutes les posologies. Faire un dosage sérique 30 minutes post-dose pour l'ajustement de la posologie aux 8 heures.
	TOBRAMYCINE	3 mg/kg/dose par voie intraveineuse toutes les 8 heures. 8 à 10 mg/kg/dose par voie intraveineuse toutes les 24 heures.		Valeurs visées (extrapolées par des calculs pharmacocinétiques) : **Tobramycine :** Prédose : < 0,5 à 2 mg/L (idéalement 0,5 à 1 mg/L). Post-dose : 8 à 12 mg/L pour posologie aux 8 heures. **Amikacine :** Prédose : < 10 mg/L (idéalement 5 mg/L). Post-dose : 20 à 30 mg/L.

Première intention Fluoroquinolone	**CIPROFLOXACINE**	400 mg par voie intraveineuse toutes les 8 heures.		Administrée en association avec un autre antibiotique de ce tableau ; peut aussi être administrée par voie orale si la patiente le tolère (voir posologie au début de ce tableau).
Première intention Pénicillines ou céphalosporines	**CEFTAZIDIME**	2 g par voie intraveineuse toutes les 8 heures.		Une pénicilline ou une céphalosporine est généralement administrée en association avec un aminoside (parfois avec une fluoroquinolone).
	PIPÉRACILLINE (avec ou sans tazobactam)	4 g par voie intraveineuse toutes les 6 heures.		
	TICARCILLINE/ ACIDE CLAVULANIQUE	4 g (composante ticarcilline) par voie intraveineuse toutes les 6 heures.		
Première intention	**CÉFÉPIME**	2 g par voie intraveineuse toutes les 8 heures.	14 à 21 jours (ou plus si nécessaire ; voir précision au début de ce tableau).	En association avec un aminoside ou une fluoroquinolone.
	IMIPÉNEM	1 g par voie intraveineuse toutes les 6 heures.		
	MÉROPÉNEM	2 g par voie intraveineuse toutes les 8 heures.		

Les surinfections pulmonaires causées par d'autres bactéries à Gram négatif que *P. aeruginosa*, comme *Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia* ou *Achromobacter xylosoxidans*, peuvent aussi être traitées avec une combinaison de deux antibiotiques (parfois plus). Plusieurs études démontrent en effet l'efficacité supérieure de la double thérapie par rapport à la monothérapie[36]. Le choix de la combinaison est généralement guidé par l'antibiogramme des bactéries présentes dans la culture d'expectoration (ou de gorge) la plus récente. Cependant, ces bactéries sont souvent multirésistantes et, dans ces cas, le choix de la combinaison peut être empirique ou fondé sur des tests de synergie (certaines études n'ont pas montré la supériorité du traitement fondé sur les tests de synergie par rapport au traitement empirique)[58]. Les antibiotiques et les posologies utilisés sont généralement les mêmes que ceux utilisés pour le traitement de *P. aeruginosa*. La

différence est le choix des antibiotiques à combiner[38]. Le tableau VIII présente les antibiotiques pouvant être combinés en fonction du germe présent.

Tableau VIII
Antibiotiques pouvant être combinés dans le traitement des surinfections pulmonaires à bactéries à Gram négatif autres que *P. aeruginosa* chez la femme atteinte de fibrose kystique enceinte ou qui allaite[8,16,17,18,36,38]

Bactérie	Antibiotique	Recommandations, commentaires
Stenotrophomonas maltophilia	**TICARCILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE** par voie intraveineuse	Même posologie et durée que dans le tableau VII.
	TRIMÉTHOPRIME/ SULFAMÉTHOXAZOLE (TMP/SMX) par voie intraveineuse*	4 à 5 mg/kg/dose en composante triméthoprime par voie intraveineuse toutes les 8 à 12 heures pendant 14 à 21 jours (plus si nécessaire).
Burkholderia cepacia	**AMIKACINE**	Par voie intraveineuse ; même posologie et durée que dans le tableau VII.
	CEFTAZIDIME	
	MÉROPÉNEM	
	MINOCYCLINE par voie orale (formulation intraveineuse non disponible au Canada)	Idéalement, éviter aux deuxième et troisième trimestres. 2 mg/kg/dose (maximum 100 mg par dose) par voie orale pendant 14 à 21 jours (plus si nécessaire).
	TRIMÉTHOPRIME/ SULFAMÉTHOXAZOLE (TMP/SMX) par voie intraveineuse*	4 à 5 mg/kg/dose en composante triméthoprime par voie intraveineuse toutes les 8 heures pendant 14 à 21 jours (plus si nécessaire). En cas de septicémie ou de pneumonie nécrosante, la posologie peut être augmentée à 5 mg/kg/dose en composante triméthoprime par voie intraveineuse toutes les 6 heures.
Achromobacter xylosoxidans	**CIPROFLOXACINE** par voie intraveineuse ou orale	Même posologie et durée que dans le tableau VII.
	IMIPÉNEM	
	MÉROPÉNEM	
	MINOCYCLINE	Voir posologie et commentaire ci-dessus.

*Si l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole doit absolument être utilisée, voir les mesures de précaution suggérées dans les chapitres 28 et 29 « Anti-infectieux durant la grossesse » et « Anti-infectieux durant l'allaitement »

Références

1. Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N, et al. « Clinical practice guideline: adult sinusitis ». *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007 ; 137 : S1-31.
2. Slavin RG, Spector SL, Bernstein IL, et al. « The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update ». *J Allergy Clin Immunol* 2005 ; 116 : S13-47.
3. Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, et al. « Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis ». *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011 ; 7 : 2.
4. Rizk N, Lapinsky S. « The lungs in obstetric and gynecologic disease ». In : *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 5th ed. Philadelphia : Saunders/Elsevier ; 2010 : chapter 86.
5. Gall Jr SA. « Abscesses and local infections in pregnancy ». In : *Principles and Practice of Medical Therapy in Pregnancy*. Stamford, Connecticut : Appleton & Lange ; 1998 : 610-12.
6. Duff P. « Staphylococcal infections ». In : *Principles and Practice of Medical Therapy in Pregnancy*. Stamford, Connecticut : Appleton & Lange ; 1998 : 632-33.
7. Larson L, Mehta N, Paglia MJ, Bourjeily G, Ngan Kee WD. « Pulmonary disease in pregnancy ». In : Powrie R, Greene M, Camann W, eds. *De Swiet's Medical Disorders in Obstetric Practice*. Hoboken, NJ : Blackwell ; 2010 : 1-47.
8. Briggs G, Freeman R, Yaffe S. *Drugs in Pregnancy and Lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk*. 9th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2011.
9. Harvey R, Hannan SA, Badia L, Scadding G. « Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis ». *Cochrane Database Syst Rev* 2007 : CD006394.
10. Chan Y, Kuhn FA. « An update on the classifications, diagnosis, and treatment of rhinosinusitis ». *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2009 ; 17 : 204-8.
11. Badia L, Lund V. « Topical corticosteroids in nasal polyposis ». *Drugs* 2001 ; 61 : 573-8.
12. Williamson IG, Rumsby K, Benge S, et al. « Antibiotics and topical nasal steroid for treatment of acute maxillary sinusitis: a randomized controlled trial ». *JAMA* 2007 ; 298 : 2487-96.
13. Kalish LH, Arendts G, Sacks R, Craig JC. « Topical steroids in chronic rhinosinusitis without polyps: a systematic review and meta-analysis ». *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009 ; 141 : 674-83.
14. Gluck PA, Gluck JC. « A review of pregnancy outcomes after exposure to orally inhaled or intranasal budesonide ». *Curr Med Res Opin* 2005 ; 21 : 1075-84.
15. Zalmanovici A, Yaphe J. « Intranasal steroids for acute sinusitis ». *Cochrane Database Syst Rev* 2009 : CD005149.
16. Lacy C, Armstrong L, Goldman M, Lance L. *Drug Information Handbook*. 20th ed. Hudson, Ohio : Lexi-Comp ; 2011.
17. Taketomo C, Hodding J, Kraus D. *Pediatric & Neonatal Dosage Handbook*. 18th ed. Hudson, Ohio : Lexi-Comp ; 2011.
18. Hale T. *Medications and Mothers' Milk. A manual of lactational pharmacology*. 14th ed. Amarillo, Texas : Hale Publishing ; 2010.
19. Ahovuo-Saloranta A, Borisenko OV, Kovanen N, et al. « Antibiotics for acute maxillary sinusitis ». *Cochrane Database Syst Rev* 2008 : CD000243.
20. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Jr., Kaplan EL, Schwartz RH. « Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Infectious Diseases Society of America ». *Clin Infect Dis* 2002 ; 35 : 113-25.
21. Wessels MR. « Clinical practice. Streptococcal pharyngitis ». *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 648-55.
22. Faro S. « Streptococcal infections ». In : *Principles and Practice of Medical Therapy in Pregnancy*. Stamford, Connecticut : Appleton & Lange ; 1998 : 635-37.
23. van Driel ML, De Sutter AI, Keber N, Habraken H, Christiaens T. « Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis ». *Cochrane Database Syst Rev* 2010 : CD004406.
24. Glover M, Reed M. « Lower respiratory tract infections ». In : DiPiro Jea, ed. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*. 7th ed. New York : McGraw-Hill ; 2008 : 1761-78.
25. Graves CR. « Pneumonia in pregnancy ». *Clin Obstet Gynecol* 2010 ; 53 : 329-36.
26. Goodnight WH, Soper DE. « Pneumonia in pregnancy ». *Crit Care Med* 2005 ; 33 : S390-7.

27. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, eds. *Obstetrics: Normal and problem pregnancies*. 5th ed. Philadelphia : Churchill Livingstone/Elsevier ; 2007.
28. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. « Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults ». *Clin Infect Dis* 2007 ; 44 Suppl 2 : S27-72.
29. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Gilstrap III L, Wenstrom K. « Pulmonary disorders ». In : Cunningham F, ed. *Williams Obstetrics*. 22nd ed. New York:McGraw-Hill ; 2005 : 1055-72.
30. Getahun D, Ananth CV, Peltier MR, Smulian JC, Vintzileos AM. « Acute and chronic respiratory diseases in pregnancy: associations with placental abruption ». *Am J Obstet Gynecol* 2006 ; 195 : 1180-4.
31. Munn MB, Groome LJ, Atterbury JL, Baker SL, Hoff C. « Pneumonia as a complication of pregnancy ». *J Matern Fetal Med* 1999 ; 8 : 151-4.
32. Andres R. « Effects of therapeutic, diagnostic, and environmental agents and exposure to social and illicit drugs ». In : *Maternal-Fetal Medicine: Principles and practice*. 5th ed. Philadelphia, Pennsylvania : Saunders ; 2004 : 288-89.
33. Wenzel RP, Fowler AA, 3rd. « Clinical practice. Acute bronchitis ». *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2125-30.
34. Gonzales R, Sande MA. « Uncomplicated acute bronchitis ». *Ann Intern Med* 2000 ; 133 : 981-91.
35. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. 41th ed. Sperryville, Virginia : Antimicrobial Therapy Inc. ; 2011.
36. Milavetz G. « Cystic Fibrosis ». In : DiPiro Jea, ed. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*. 7th ed. New York : McGraw-Hill ; 2008 : 535-46.
37. Fibrose kystique Canada. *Statistiques canadiennes sur la fibrose kystique, 2011*. www.cysticfibrosis.ca/fr/aboutCysticFibrosis/CfStatistics.php [consulté le 20 septembre 2012].
38. Davis P. « Pulmonary disease in cystic fibrosis ». In : Chernick V, ed. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. Philadelphia : Elsevier ; 2006 : 873-86.
39. *Rapport du Registre canadien de données sur les patients fibro-kystiques*. Toronto, Ontario ; 2009.
40. *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: Annual Data Report*. Bethesda, Maryland ; 2009.
41. Ahmed N, Durie P. « Nonpulmonary manifestations of cystic fibrosis ». In : Chernick V, ed. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. Philadelphia : Elsevier ; 2006 : 887-901.
42. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et al. « Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society ». *Diabetes Care* 2010 ; 33 : 2697-708.
43. Whitty JE. « Cystic fibrosis in pregnancy ». *Clin Obstet Gynecol* 2010 ; 53 : 369-76.
44. Edenborough FP, Borgo G, Knoop C, et al. « Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis ». *J Cyst Fibros* 2008 ; 7 Suppl 1 : S2-32.
45. Tonelli MR, Aitken ML. « Pregnancy in cystic fibrosis ». *Curr Opin Pulm Med* 2007 ; 13 : 537-40.
46. Lau EM, Moriarty C, Ogle R, Bye PT. « Pregnancy and cystic fibrosis ». *Paediatr Respir Rev* 2010 ; 11 : 90-4.
47. Florescu DF, Murphy PJ, Kalil AC. « Effects of prolonged use of azithromycin in patients with cystic fibrosis: a meta-analysis ». *Pulm Pharmacol Ther* 2009 ; 22 : 467-72.
48. Sarkar M, Woodland C, Koren G, Einarson AR. « Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin ». *BMC Pregnancy Childbirth* 2006 ; 6 : 18.
49. Bar-Oz B, Diav-Citrin O, Shechtman S, et al. « Pregnancy outcome after gestational exposure to the new macrolides: a prospective multi-center observational study ». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008 ; 141 : 31-4.
50. Budev MM, Arroliga AC, Emery S. « Exacerbation of underlying pulmonary disease in pregnancy ». *Crit Care Med* 2005 ; 33 : S313-8.
51. Flume PA, Mogayzel PJ, Jr., Robinson KA, et al. « Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations ». *Am J Respir Crit Care Med* 2009 ; 180 : 802-8.
52. Van Meter DJ, Corriveau M, Ahern JW, Lahiri T. « A survey of once-daily dosage tobramycin therapy in patients with cystic fibrosis ». *Pediatr Pulmonol* 2009 ; 44 : 325-9.
53. Ward K, Theiler RN. « Once-daily dosing of gentamicin in obstetrics and gynecology ». *Clin Obstet Gynecol* 2008 ; 51 : 498-506.

54. Beringer P. « The clinical use of colistin in patients with cystic fibrosis ». *Curr Opin Pulm Med* 2001 ; 7 : 434-40.

55. Bourget P, Fernandez H, Delouis C, Taburet AM. « Pharmacokinetics of tobramycin in pregnant women. Safety and efficacy of a once-daily dose regimen ». *J Clin Pharm Ther* 1991 ; 16 : 167-76.

56. Ballmann M, Smyth A, Geller DE. « Therapeutic approaches to chronic cystic fibrosis respiratory infections with available, emerging aerosolized antibiotics ». *Respir Med* 2011 ; 105 Suppl 2 : S2-8.

57. Smyth A, Tan KH, Hyman-Taylor P, et al. « Once versus three-times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis--the TOPIC study: a randomised controlled trial ». *Lancet* 2005 ; 365 : 573-8.

58. Aaron SD, Vandemheen KL, Ferris W, et al. « Combination antibiotic susceptibility testing to treat exacerbations of cystic fibrosis associated with multiresistant bacteria: a randomised, double-blind, controlled clinical trial ». *Lancet* 2005 ; 366 : 463-71.

Chapitre 37

Paludisme

Dorothée Brisseau-Briet et Émeline Maisonneuve

Généralités

Définition

Le paludisme, ou malaria, est une infection causée principalement par quatre espèces du genre *Plasmodium* : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*. Une cinquième espèce, *P. knowlesi*, est retrouvée en Malaisie[1]. La maladie se caractérise par de la fièvre et un syndrome grippal avec des myalgies, des céphalées, des douleurs abdominales, des malaises, des raideurs et des frissons. Le paludisme grave dû à *P. falciparum* peut provoquer des convulsions, un coma et une insuffisance rénale et respiratoire parfois fatals. Les décès dus au paludisme sont souvent liés à un diagnostic et un traitement tardifs. Les infections à *P. vivax* et à *P. ovale* peuvent entraîner des rechutes à partir de stades hépatiques quiescents. La période d'incubation du paludisme varie entre sept jours et plusieurs mois[2,3].

Épidémiologie

Chaque année, 25 millions de femmes enceintes sont exposées au paludisme en Afrique. Selon l'OMS, le paludisme est à l'origine de 10 000 décès maternels et 200 000 décès néonatals par an[4]. Le risque pour un voyageur d'être atteint par le paludisme dépend de l'intensité de la transmission dans la zone visitée, de l'itinéraire, de la durée et du type de voyage[3]. Dans les zones de transmission modérée, la prévalence du paludisme pendant la grossesse varie entre 10 et 65 %[5].

Les pays concernés par le paludisme sont les pays d'Afrique et d'Asie du Sud-Est, mais également certains pays d'Amérique du Sud et d'Amérique centrale, Haïti et la République dominicaine[6]. Le nombre de cas de paludisme au Canada a atteint un sommet en 1997 avec 1 029 cas déclarés. Il est ensuite redescendu à environ 400 cas par année. On estime que seulement 30 à 50 % des cas sont déclarés aux organismes de santé publique[2].

Étiologie

Le paludisme est causé par la piqûre d'un anophèle femelle infecté par *Plasmodium*. Dans de rares cas, la transmission peut se faire par une transfusion sanguine, une transplantation d'organes, un partage de seringues ou de la mère au fœtus[2,3].

Facteurs de risque

Parmi les facteurs contribuant aux décès ou aux accès palustres graves, on retrouve l'absence de prophylaxie ou l'inadéquation de la prophylaxie employée, la mauvaise observance au traitement, le retard du diagnostic et du traitement et l'inadéquation du traitement une fois le diagnostic établi[2].

Effets de la grossesse sur le paludisme

Dans toutes les zones d'endémie, la fréquence des infections est plus importante chez les femmes enceintes que chez les femmes non enceintes. Par ailleurs, une femme enceinte qui contracte le paludisme a plus de risques de développer une forme sévère de la maladie[1]. Ce sont les femmes non immunisées contre le paludisme, c'est-à-dire celles qui vivent dans les régions de faible endémicité (instable, à transmission saisonnière), qui sont exposées aux complications les plus graves. Même chez les patientes ayant une forte immunité contre le paludisme et vivant dans des régions d'endémie modérée à élevée (stable, avec transmission per-annuelle), la première grossesse entraîne une dépression immunitaire qui peut diminuer la réponse contre la maladie. Des chercheurs ont par ailleurs montré qu'au cours de la grossesse, le parasite exprime un antigène particulier à la surface des érythrocytes infectés qui se lie à des récepteurs spécifiques du placenta. Ceci entraînerait une accumulation du parasite au niveau placentaire et contribuerait à la sévérité de la pathologie chez la femme enceinte[7,8]. De plus, les formes trophozoïtes et schizontes, absentes du sang périphérique de la mère, s'accumulent dans le placenta[7]. La prévalence des infections et la parasitémie sont plus importantes durant la première moitié de la grossesse. La parasitémie diminue progressivement jusqu'à l'accouchement et redevient identique à celle d'avant la grossesse pendant le post-partum. Certaines études ont toutefois fait état d'un risque accru de malaria dans les deux mois suivant l'accouchement[9,10]. D'autres facteurs, comme les hémoglobinopathies (drépanocytose) et les facteurs nutritionnels (fer et acide folique), peuvent également entrer en jeu. Le VIH

diminue la réponse immunitaire contre l'infection à *P. falciparum* pendant la grossesse. La prévalence et l'intensité du paludisme et le taux d'issues néonatales défavorables sont donc plus élevées chez les patientes infectées par le VIH[11]. L'hypoglycémie, la fièvre, l'anémie hémolytique sévère et l'œdème pulmonaire semblent être des complications plus fréquentes du paludisme chez les femmes enceintes que chez les femmes non enceintes[12,13].

Effets du paludisme sur la grossesse

Le paludisme augmente le risque d'avortement spontané, de prématurité et de mortinaissance, en particulier chez les femmes qui n'ont pas été immunisées avant la grossesse[3,6,12]. Les retards de croissance intra-utérine sont souvent associés à une infection placentaire, à une diminution du transport de nutriments et d'oxygène au fœtus par le placenta et à une anémie chez la mère[12].

Le paludisme contribue à 8 à 36 % des naissances prématurées, à 13 à 70 % des retards de croissance intra-utérine, selon le niveau de risque du paludisme, et à 3 à 8 % des décès néonatals[5].

Effets néonatals

La présence de nombreux autres facteurs influençant l'impact du paludisme sur la morbidité et la mortalité des nourrissons fait que l'effet isolé de l'infection à *Plasmodium* est difficile à déterminer. On sait cependant que l'infection de la mère peut entraîner un paludisme congénital. L'anémie maternelle, la diminution du poids de naissance, le retard de croissance et la prématurité sont des facteurs de risque de mortalité périnatale[12].

Effets à long terme

L'influence de l'exposition *in utero* aux antigènes du paludisme sur la réponse à une infection à *Plasmodium* après la naissance reste à établir[12].

Outils d'évaluation

Les recommandations concernant la détection des symptômes et les dosages biologiques sont les mêmes pour la femme enceinte que pour la population générale. En cas de fièvre inexpliquée survenant pendant ou après un voyage dans une région à risque de paludisme, il faut demander un frottis sanguin et une goutte épaisse. Si le frottis initial est négatif et que les symptômes persistent, il faut refaire l'analyse sérologique dans les 12 à 24 heures suivantes[2]. S'il n'existe pas de recommandations quant au suivi obstétrical à effectuer en cas d'infection, on peut, dans la pratique, effectuer une échographie de croissance et une analyse du placenta à la naissance pour évaluer la présence du parasite.

Interventions recommandées pendant la grossesse et l'allaitement

La résistance de *P. falciparum* à la chloroquine est maintenant répandue et sa répartition géographique est toujours en évolution. Il est important de toujours vérifier la pharmacorésistance du pays de destination avant d'instaurer une prophylaxie ou un traitement[2]. Si les antipaludéens inhibent le développement du parasite dans les globules rouges et, parfois, au niveau hépatique, ils n'empêchent pas l'introduction du parasite dans le sang. C'est pour cette raison qu'aucune méthode n'offre une protection complète contre le paludisme et que les femmes enceintes ou qui planifient une grossesse doivent autant que possible éviter de voyager dans les zones de transmission du paludisme. Si le voyage ne peut être évité, le médicament prophylactique approprié doit être utilisé[2,3,6].

Prévention du paludisme

Mesures de protection personnelles

Pour éviter une infection, il faut en premier lieu éviter les piqûres de moustiques : le port de vêtements appropriés, l'utilisation de moustiquaires imprégnées de perméthrine et l'utilisation d'insectifuges sont recommandés. Le DEET ou N,N Diethyl-M-Toluamide est l'insectifuge privilégié chez la femme enceinte. Le DEET est utilisé en application topique et il est important de respecter les durées de protection. La concentration maximale recommandée dans un produit est de 30 % (concentration maximale autorisée à la vente au Canada)[14]. Il n'est pas nécessaire de traiter la femme enceinte avec des concentrations supérieures à 30 %, car cela pourrait augmenter le risque de toxicité sans gain d'efficacité (le DEET n'est pas plus efficace au-delà d'une certaine concentration)[15]. Il est recommandé de minimiser la surface d'application en privilégiant une utilisation sur les vêtements et sur la peau exposée et de laver la peau dès que le produit n'est plus nécessaire. Les données d'innocuité du DEET sont présentées dans la section « Insectifuges ».

Prophylaxie du paludisme

Les recommandations pour les séjours prolongés dans les zones d'endémie sont les mêmes que pour un court séjour[2]. Les voyageurs qui ont déjà été atteints par le paludisme doivent adopter les mêmes mesures préventives, car ils peuvent être contaminés à nouveau[3].

Étant donné la sévérité de la maladie chez la femme enceinte et les complications obstétricales et fœtales qui y sont associées, il est recommandé de lui donner une prophylaxie. La chloroquine est le traitement de première intention chez la femme enceinte lorsque le parasite y est sensible. En cas de résistance, la méfloquine doit être privilégiée. Les recommandations sont présentées dans le tableau I.

Traitement du paludisme

Le paludisme, surtout à *P. falciparum*, est une urgence médicale qui exige une prise en charge immédiate et un suivi étroit de la mère et du fœtus. Jusqu'à ce que le parasite soit identifié avec certitude, il faut traiter la patiente comme un cas de paludisme à *P. falciparum*. L'administration des médicaments se fait par voie parentérale si des signes de complications du paludisme sont présents ou si les nausées et vomissements sont trop importants[2].

Des études ont montré que la grossesse modifie les paramètres pharmacocinétiques de métabolisme et de distribution des médicaments et entraîne des taux plasmatiques inférieurs aux taux attendus chez la femme non enceinte pour certains médicaments (atovaquone et proguanil, méfloquine, artémisine et dérivés)[16-18]. Cependant, la tolérance à des doses plus élevées de ces médicaments n'a pas encore été suffisamment étudiée pour proposer une augmentation de la posologie chez les femmes enceintes. Il est important de garder en mémoire les risques de mortalité associés à une crise de malaria non traitée lorsqu'on examine les données d'innocuité des différents médicaments utilisés en traitement curatif durant la grossesse.

Tableau I
Médicaments recommandés pour la prophylaxie et le traitement du paludisme durant la grossesse et l'allaitement

Médicament	Posologie	Recommandations, commentaires
Médicaments utilisés pour la prophylaxie du paludisme		
La prophylaxie doit être commencée avant le départ afin d'obtenir des concentrations plasmatiques efficaces. Les recommandations varient selon chaque produit. Il est à noter que la prophylaxie est parfois commencée avant les délais proposés ci-dessous pour s'assurer de l'absence d'effets indésirables avant le départ[1].		
Zone chloroquino-sensible : **- Chloroquine**	• 300 mg de chloroquine base, soit 500 mg de sel de chloroquine 1 fois par semaine (le même jour) par voie orale[3]. • Commencer 1 à 2 semaines avant l'entrée dans la zone impaludée, continuer durant le séjour et poursuivre 4 semaines après la sortie de cette zone[3]. • Si une patiente n'a pas commencé sa chimioprophylaxie dans les délais recommandés, une dose de charge peut être administrée[19].	La chloroquine est déconseillée chez les patientes ayant des antécédents de convulsions ou de psoriasis généralisé.
Zone chloroquino-résistante : **- Méfloquine**	• 228 mg de méfloquine base, soit 250 mg de sel de méfloquine 1 fois par semaine (le même jour) par voie orale[3]. • Commencer au moins 2 semaines avant l'entrée dans la zone impaludée, continuer durant le séjour et poursuivre 4 semaines après la sortie de cette zone[3].	À utiliser avec précaution chez les patientes ayant des antécédents de désordres psychiatriques, de dépression, d'anxiété ou de convulsions et chez les personnes ayant des anomalies de conduction cardiaque[3].

Zone chloroquino-résistante avec des résistances à la méfloquine : **- ATOVAQUONE/PROGUANIL** **- DOXYCYCLINE**	**Atovaquone/Proguanil** • 250 mg d'atovaquone et 100 mg de chlorhydrate de proguanil, par voie orale 1 fois par jour à la même heure. • Commencer 1 à 2 jours avant l'entrée dans la zone impaludée et poursuivre jusqu'à 7 jours après le retour[3].		À prendre avec de la nourriture ou une boisson lactée. Contre-indiqué en cas d'insuffisante rénale sévère[3]. Les données d'innocuité sont limitées en grossesse, son utilisation peut être envisagée lorsque les bénéfices du traitement sont supérieurs aux risques[20].
	Doxycycline • 100 mg par voie orale 1 fois par jour à la même heure. • Commencer 1 à 2 jours avant l'entrée dans la zone impaludée et poursuivre jusqu'à 4 semaines après le retour[3].		Déconseillé après 16 semaines de grossesse (voir le chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse »).
Médicaments utilisés pour le traitement du paludisme			
Paludisme à *P. falciparum* sans complication et paludisme à *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae* contracté dans une région où les souches sont sensibles à la chloroquine			
CHLOROQUINE	• Dose d'attaque de 600 mg base suivie de 300 mg base 6 heures plus tard. Prendre ensuite 300 mg base par jour pendant 2 jours pour un total de 1 500 mg base[3].		On peut prévenir les rechutes des infections à *P. vivax* ou *P. ovale* par une prophylaxie hebdomadaire à la chloroquine jusqu'à l'accouchement[2].
Paludisme à *P. falciparum* sans complication et paludisme à *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae* contracté dans une région où les souches sont résistantes à la chloroquine			
QUININE EN ASSOCIATION AVEC CLINDAMYCINE OU DOXYCYCLINE	• Quinine : 524 mg de quinine base par voie orale 3 fois par jour pendant 3 à 7 jours en association avec : - Clindamycine : 20 mg base/kg/jour en 3 doses pendant 7 jours ou - Doxycycline : 100 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 7 jours[3].		La doxycycline est déconseillée à partir de 16 semaines de grossesse (voir le chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse »).
MÉFLOQUINE	• Dose d'attaque de 684 mg de méfloquine base par voie orale suivie de 456 mg 6 à 12 heures plus tard[3].		La méfloquine fait partie des traitements recommandés de l'accès palustre non sévère aux États-Unis. Au Canada, ce traitement n'est pas systématiquement recommandé en raison du risque d'effets indésirables neuropsychiatriques plus important associé à l'utilisation d'une dose thérapeutique[3,20].
Paludisme à *P. falciparum* grave ou compliqué			
QUININE EN ASSOCIATION AVEC CLINDAMYCINE OU DOXYCYCLINE	• Quinine dose d'attaque (le dichlorhydrate de quinine par voie parentérale peut être obtenu par l'intermédiaire du Réseau canadien sur le paludisme).	• **Par pompe à perfusion :** 5,8 mg/kg (en quinine base, soit 7 mg/kg de dichlorhydrate de quinine) par voie intraveineuse pendant 30 minutes. • **Sans pompe à perfusion :** 16,7 mg/kg (en quinine base, soit 20 mg/kg de dichlorhydrate de quinine) par voie intraveineuse pendant 4 heures[2].	Pas de dose d'attaque si la patiente a déjà reçu de la quinine ou de la quinidine dans les 24 dernières heures ou de la méfloquine dans les 2 semaines précédentes. Surveiller la glycémie toutes les heures pendant la perfusion de quinine. L'administration de quinine nécessite une surveillance de l'électrocardiogramme.

	• Quinine dose de relais	• 8,3 mg/kg (en quinine base, soit 10 mg/kg de dichlorhydrate de quinine) par voie intraveineuse pendant 4 heures immédiatement après la dose d'attaque lors de l'administration par pompe à perfusion ou 8 h après la dose d'attaque lors de l'administration sans pompe à perfusion. Les doses seront ensuite répétées toutes les 8 heures jusqu'à relais par voie orale. Relais avec la quinine par voie orale dès que possible pour un traitement complet de 3 à 7 jours selon les régions (7 jours pour les cas contractés en Asie du Sud-Est)[2].	
	• Clindamycine	• 10 mg/kg par voie intraveineuse en dose d'attaque puis 5 mg/kg toutes les 8 heures jusqu'à ce que le sang soit exempt de parasites sexués[2].	À prendre en même temps que la quinine ou tout de suite après.
	• Doxycycline	• 100 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 7 jours.	La doxycycline est déconseillée à partir de 16 semaines de grossesse (voir le chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse »). À prendre en même temps que la quinine ou tout de suite après.

Données sur l'innocuité des médicaments au cours de la grossesse

Insectifuges

DEET

Une étude randomisée contrôlée portant sur 449 femmes exposées au DEET aux deuxième et troisième trimestres n'a pas montré d'augmentation du risque de malformation majeure, de faible poids de naissance ou d'impact sur les performances neurologiques et le devenir des nourrissons jusqu'à un an. Le DEET était décelable dans le sang de cordon de 4 femmes sur 50. L'observance était cependant variable, allant de 0 à 345,1 g en dose cumulée administrée de DEET[21]. L'utilisation du DEET semble sécuritaire durant le deuxième et le troisième trimestre. Aucune étude n'a été réalisée durant le premier trimestre de la grossesse, mais son utilisation est largement répandue. Les réactions indésirables cutanées sont de faible importance par rapport au risque de paludisme associé aux piqûres de moustique[2].

Citronnelle

La citronnelle est embryotoxique chez les poussins, mais aucune donnée sur son utilisation chez la femme enceinte n'a été retrouvée. À cause du manque de données disponibles et de la durée d'efficacité inférieure à celle du DEET, l'utilisation de la citronnelle n'est pas recommandée chez la femme enceinte[22].

Médicaments utilisés pour la prévention et le traitement du paludisme

Tableau II
Données sur l'innocuité des médicaments utilisés pour la prophylaxie et le traitement du paludisme durant la grossesse

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
ARTÉSUNATE (disponible par l'intermédiaire du Réseau canadien sur le paludisme)	• 1 étude de cohortes prospective effectuée auprès de 461 femmes traitées avec l'artésunate (principalement) ou l'artéméther en association avec d'autres antipaludéens, dont 44 au premier trimestre : aucune différence significative concernant les issues de grossesse par rapport à la population générale ; 2 malformations rapportées dans le groupe exposé, dont 1 cas d'anencéphalie[23]. • Plusieurs études publiées portant sur des patientes traitées avec l'artésunate aux deuxième et troisième trimestres sans preuve d'effet tératogène ou de toxicité fœtale[24].	Les données sont insuffisantes pour évaluer l'innocuité de l'artésunate, surtout au premier trimestre. L'artésunate n'est pas un agent de première intention pendant la grossesse. On peut envisager son utilisation pour les cas de paludisme grave ou compliqué si les autres options de traitement ne peuvent être utilisées.
ATOVAQUONE	• Aucun effet tératogène observé chez 2 espèces animales ayant reçu des doses supérieures aux doses humaines ; adénomes hépatocellulaires et carcinomes avec toutes les doses utilisées chez la souris[25]. • 1 étude de cohortes issue du registre de naissances danois et portant sur 93 femmes ayant reçu un traitement prophylactique de proguanil associé à l'atovaquone entre la 3e et la 8e semaine post-conception et 149 femmes traitées au cours du premier trimestre : pas d'augmentation du risque de malformation majeure par rapport à la population générale[55]. • 1 étude randomisée contrôlée, 1 étude de cohortes et 1 étude de pharmacocinétique portant sur environ 90 femmes traitées majoritairement aux deuxième et troisième trimestres (3 durant le premier trimestre) et ayant reçu pendant 3 jours 20 mg/kg/jour d'atovaquone en association avec le proguanil et l'artésunate pour un traitement curatif d'accès palustre : pas d'augmentation du risque de malformation majeure, de faible poids de naissance, d'anomalie de croissance ou de développement neurologique constatée jusqu'à l'âge d'un an[26,27]. • 1 étude portant sur 26 femmes ayant reçu un traitement de 3 jours de 1 000 mg par jour d'atovaquone associé à 400 mg par jour de proguanil confirme la bonne tolérance et l'efficacité du traitement chez la femme enceinte et ne montre pas d'effet néfaste sur la grossesse (AS, mortinaissance) ni d'augmentation du risque de malformation majeure[28].	Les données concernant l'atovaquone sont encore très limitées, surtout au premier trimestre. L'atovaquone ne fait pas partie des traitements de première intention durant la grossesse[29]. Santé Canada suggère son utilisation pour les zones géographiques résistantes à la chloroquine et à la méfloquine et lorsque les bénéfices du traitement sont supérieurs aux risques[20].

Chloroquine	• 2 études de cohortes prospectives (2 861 femmes traitées à partir de leur première visite prénatale et 118 femmes traitées durant le premier trimestre respectivement) ainsi qu'une étude de cohortes rétrospective portant sur 169 femmes traitées durant toute leur grossesse avec la chloroquine à des doses préventives sur des schémas hebdomadaires ou mensuels : pas d'augmentation du risque d'AS, de mortinaissance ou de malformation[30-32]. • 1 étude de cohortes prospective ayant suivi 81 femmes traitées uniquement à la chloroquine comme traitement curatif pendant 3 jours durant le premier trimestre : pas d'augmentation du taux d'AS, de mortinaissances, de malformations congénitales, de faibles poids de naissance ni de prématurité[33]. • 1 étude de cohortes prospective réalisée à partir d'un centre d'information en tératologie et portant sur 21 nourrissons nés de 15 femmes traitées à une dose quotidienne de chloroquine (317 mg par jour en moyenne) ou d'hydroxychloroquine (332 mg par jour en moyenne) durant au moins 1 mois durant leur grossesse : aucune anomalie ophtalmologique décelée à des dates variables (2 mois à 10 ans) selon les enfants[34]. • 1 essai clinique (n=1 090) et 1 étude randomisée (n=209) réalisés en Afrique ont montré que les 1 300 femmes ayant reçu une dose prophylactique de chloroquine par semaine aux deuxième et troisième trimestres avaient un taux plus élevé d'infestations du placenta et ont donné naissance à des enfants de plus petits poids de naissance par rapport aux femmes ayant reçu un traitement préventif intermittent de sulfadoxine/pyriméthamine ou de méfloquine[35,36]. • 1 étude pharmacocinétique portant sur 30 femmes traitées aux deuxième et troisième trimestres ne relève pas d'effets néfastes après une exposition à 450 mg par jour de chloroquine pendant 3 jours et à une dose unique de sulfadoxine-pyriméthamine[37]. • 1 étude randomisée, contrôlée à double insu portant sur des femmes ayant reçu une prophylaxie contre *P. vivax* dès le premier trimestre : 500 mg chloroquine phosphate (300 mg base) par semaine (n=472) contre placebo (n=479). Les femmes ont été suivies de façon hebdomadaire jusqu'à l'accouchement et les enfants ont été examinés jusqu'à l'âge d'un an. La chloroquine est efficace contre l'infection au *P. vivax* et elle est bien tolérée. Elle n'a pas montré d'impact sur l'anémie maternelle, l'âge gestationnel, le poids de naissance et le développement de l'enfant (croissance, développement neurologique, acuité visuelle)[38]. • Chloroquine également utilisée à des doses plus importantes et quotidiennes pour le traitement du lupus ou des maladies rhumatoïdes (voir le chapitre 48 « Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé »).	La chloroquine est l'antipaludéen de première intention durant la grossesse[39].

CLINDAMYCINE	• Voir le chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse ».	La clindamycine peut être utilisée pendant la grossesse.
DAPSONE	• Action antifolique des sulfonamides[40]. • 2 essais randomisés contre placebo portant sur 600 femmes ayant reçu 100 mg de dapsone associée à la pyriméthamine en prophylaxie du paludisme lors des visites prénatales : pas d'augmentation des mortinaissances, des décès maternels, néonatals et périnatals et des AS. Impact positif noté dans 2 études concernant le poids de naissance des nourrissons exposés ; détails d'exposition selon les trimestres inconnus et faible exposition du fœtus[41,42]. • 1 essai randomisé portant sur 272 femmes traitées au premier trimestre ou à plus de 34 semaines de grossesse et recevant un traitement préventif en mono ou bi-thérapie. Parmi elles, 28 femmes ont été traitées à 2,4 mg/kg de dapsone/chlorproguanil : pas d'augmentation du taux de mortinaissances et de décès néonatals[47]. • 1 étude randomisée portant sur 110 femmes traitées aux deuxième et troisième trimestres, dont la moitié à un traitement préventif de dapsone/chlorproguanil. L'étude prouve l'efficacité du traitement au plan clinique et sur le taux d'infestations, mais ne rapporte pas les conséquences sur la grossesse[48]. • La dapsone est structurellement reliée aux sulfonamides : elle est associée à un risque accru d'allergie croisée chez les patientes allergiques aux sulfamides et à un risque théorique d'hyperbilirubinémie chez les nourrissons exposés *in utero*[25]. • La dapsone est également utilisée quotidiennement pour le traitement d'autres pathologies comme la lèpre ou la dermatite à IgA. Il est difficile d'extrapoler à partir de ces données d'exposition en raison de l'influence des pathologies sur les issues de grossesse et de données parfois difficilement exploitables (issues de grossesse non précisées selon l'exposition)[43-46].	La dapsone est déconseillée durant la grossesse. Cependant, une exposition fortuite au cours du premier trimestre ne requiert pas de suivi obstétrical particulier. En raison de l'action antifolique des sulfonamides, une supplémentation en acide folique de 4 à 5 mg par jour est nécessaire si le traitement est envisagé au premier trimestre.
DOXYCYCLINE	• Voir le chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse ».	La doxycycline est déconseillée à partir de 16 semaines de grossesse en raison d'un risque de décoloration des dents associé à l'utilisation des tétracyclines chez les enfants exposés *in utero*. L'exposition au premier trimestre ne requiert cependant pas de suivi obstétrical spécifique.
MÉFLOQUINE	• 1 étude de surveillance post-commercialisation réalisée par le fabricant et portant sur 1 627 expositions durant la grossesse : pas d'augmentation du risque d'AS ni du taux de malformations ; aucun tableau spécifique de malformation retrouvé[49]. • Plus de 1 000 femmes traitées à des doses prophylactiques de méfloquine dans des études de cohortes prospectives, dont 113 durant le premier trimestre : pas d'augmentation du risque de malformation majeure, d'AS ou de mortinaissance[30,31,50].	La majorité des données suggèrent que la méfloquine prise à des doses prophylactiques n'accroît pas le risque de malformation congénitale ni d'issues défavorables.

Méfloquine (suite)	• Augmentation du risque de mortinaissance dans 1 étude rétrospective portant sur 200 femmes traitées en prophylaxie par méfloquine (trimestre non précisé) ; le délai entre le traitement et la mortinaissance n'est cependant pas inclus dans l'analyse (les femmes pouvaient avoir reçu plusieurs traitements antipaludéens durant leur grossesse) et les femmes du groupe méfloquine ont été traitées avec d'autres médicaments ; pas d'augmentation du risque d'AS, de faible poids de naissance, de retard mental ou de malformation majeure[51]. • 1 essai randomisé et 1 étude de cohortes prospective portant sur 68 femmes recevant un traitement curatif à la méfloquine en combinaison avec d'autres antipaludéens (au moins 40 aux deuxième et troisième trimestres) : pas d'augmentation du risque de malformation majeure, d'AS ou de mortinaissance[52,53]. • 1 essai clinique portant sur 609 femmes ayant reçu un traitement préventif intermittent, dont 15 mg/kg de méfloquine à 24 et 33 semaines de grossesse : pas d'augmentation du risque de malformation majeure et moins d'enfants de faible poids de naissance par rapport au groupe témoin recevant de la chloroquine[35].	La méfloquine fait partie des traitements prophylactiques de première intention[54].
Primaquine	• Aucune donnée sur son utilisation chez la femme enceinte n'a été retracée.	La primaquine n'est pas recommandée chez la femme enceinte en raison de l'absence de données disponibles et du risque d'anémie hémolytique chez les fœtus déficients en G6PD[54].
Proguanil	• Action antifolique. • 1 étude de cohortes prospective portant sur 118 femmes traitées au proguanil associé à la chloroquine en traitement préventif durant le premier trimestre : pas d'augmentation du risque de malformation majeure ou d'AS[30]. • 1 étude randomisée contrôlée et 1 étude de cohortes portant sur 66 femmes traitées au proguanil associé à l'atovaquone et à l'artésunate pour le traitement curatif d'un accès palustre (au moins 3 femmes traitées durant le premier trimestre) ; issues de grossesse comparées à celles de femmes ayant reçu de la quinine ou de l'artésunate seulement : aucune différence concernant les malformations, la croissance à 1 an et le développement neurologique et moteur[26,27]. • 1 étude de cohortes issue du registre de naissances danois et portant sur 93 femmes traitées à un traitement prophylactique de proguanil associé à l'atovaquone entre la 3e et la 8e semaine post-conception et 149 femmes traitées au cours du premier trimestre : pas d'augmentation du risque de malformation majeure par rapport à la population générale[55]. • 1 étude menée auprès de 26 femmes traitées à un traitement curatif de 100 mg de proguanil et 250 mg d'atovaquone pendant 3 jours au troisième trimestre : aucune anomalie majeure retrouvée chez les enfants[28].	Si les données publiées semblent limitées, le proguanil reste l'un des médicaments les plus utilisés en pratique durant la grossesse dans les pays endémiques[29]. Il est commercialisé au Canada en association avec l'atovaquone, pour laquelle on dispose encore de peu de données (voir « Atovaquone »). Cette association n'est pas un traitement de première intention en raison du manque de données disponibles sur son utilisation durant la grossesse. Vu l'action antifolique du proguanil, une supplémentation en acide folique de 4 à 5 mg par jour est recommandée en cas de traitement au premier trimestre[25].

PYRIMÉTHAMINE	• Antagoniste de l'acide folique[25]. • Effet tératogène identifié chez plusieurs espèces animales (fentes palatines, anomalies craniofaciales, anomalies des membres et anomalies de fermeture du tube neural)[25]. • Pas d'augmentation du risque de malformation majeure dans 2 études cumulant 141 femmes traitées au premier trimestre[56,57]. • Plusieurs centaines de patientes traitées aux deuxième et troisième trimestres : pas d'augmentation du risque d'issue défavorable[56,57].	Les données sur son utilisation chez la femme enceinte sont trop limitées pour évaluer son innocuité, surtout pour une utilisation au premier trimestre. La pyriméthamine n'est pas un traitement de première intention pendant la grossesse en raison d'une crainte théorique d'effet tératogène associée à ses propriétés antifoliques et aux résultats des études animales. Vu l'action antifolique de la pyriméthamine, une supplémentation en acide folique de 4 à 5 mg par jour est recommandée en cas de traitement au premier trimestre.
QUININE (disponible par l'intermédiaire du Réseau canadien sur le paludisme)	• 1 étude de cohortes prospective, 1 étude randomisée contrôlée et 2 études de surveillance portant sur plus de 300 expositions à des doses curatives de quinine durant le premier trimestre : pas d'augmentation du taux d'AS, de mortinaissances, de malformations congénitales, de faibles poids de naissance ou de prématurité[25,33,58]. • La quinine est parfois utilisée à des doses importantes (2-8 g) comme agent abortif au premier trimestre. Son efficacité demeure toutefois controversée en raison du manque d'études approfondies et du fait que la plupart des cas d'exposition sont des notifications de cas. Des décès maternels par anémie hémolytique aiguë et insuffisance rénale ont été rapportés dans ces conditions[59]. • Malformation la plus souvent rapportée avec l'utilisation de la quinine comme agent abortif à des doses causant de la toxicité chez les mères : hypoplasie des nerfs optiques avec 6 cas rapportés et 2 cas de surdité congénitale. La période la plus à risque serait entre la 7e et la 8e semaine de grossesse lors de la formation du nerf optique ; 2 cas de cécité sur 6 ont cependant été associés à une exposition après cette période[60]. • 12 femmes traitées avec la quinine à plus de 29 semaines de grossesse pour des crises de paludisme à *P. falciparum* : l'utilisation de la quinine en fin de grossesse semble peu efficace pour induire le travail, mais elle peut entraîner des hypoglycémies[61]. • Étude réalisée chez 50 femmes enceintes parasitées par *P. falciparum* (résistant à la chloroquine mais sensible à la quinine). Traitement oral reçu : 10 mg/kg de sulfate de quinine 3 fois par jour pendant 7 jours. Aucune malformation majeure rapportée chez les enfants exposés, efficacité faible[62].	Si les données sur l'utilisation de la quinine durant la grossesse sont limitées dans la littérature scientifique, l'équilibre bénéfice-risque est cependant en faveur d'un traitement par quinine quand la vie de la patiente est en jeu.

AS : avortement spontané

Données sur l'innocuité des médicaments au cours de l'allaitement

Insectifuges

DEET

Aucune donnée sur le passage dans le lait maternel du DEET n'est disponible. Son poids moléculaire (191 daltons) suggère un passage dans le lait, mais les effets chez le nourrisson sont inconnus. Les formulations avec 10 % de DEET sont utilisées chez les enfants à partir de 6 mois. Malgré l'absence de données en allaitement, l'utilisation du DEET est recommandée chez la femme qui allaite en raison des risques associés au paludisme et de la faible exposition que suppose l'application topique pour le nourrisson.

Citronnelle

Aucune donnée sur le passage dans le lait maternel de la citronnelle n'est disponible. Étant donné le manque de données sur son innocuité et sa durée d'efficacité inférieure à celle du DEET, l'utilisation de la citronnelle n'est pas recommandée chez la femme qui allaite[22].

Médicaments utilisés pour la prévention et le traitement du paludisme

Les traitements recommandés pendant l'allaitement sont les mêmes que pendant la grossesse (voir tableau I).

La quantité de médicament actif qui passe dans le lait est insuffisante pour protéger le nourrisson allaité contre le paludisme. Il est donc nécessaire de donner au nourrisson une chimioprophylaxie adaptée s'il voyage également en zone d'endémie du paludisme.

Tableau III
Données sur l'innocuité des médicaments utilisés pour la prophylaxie et le traitement du paludisme durant l'allaitement

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Artésunate (disponible par l'intermédiaire du Réseau canadien sur le paludisme)	• Données pharmacocinétiques : - T½ : 3 à 29 minutes, 40 à 95 minutes pour le métabolite actif (dihydroartémisinine)[64]. • 1 dose de 200 mg a été donnée à un nombre non précisé de femmes allaitantes : les concentrations d'artésunate étaient inférieures aux limites de détection, le métabolite actif était détecté dans les échantillons et la dose maximale reçue par l'enfant était estimée à 0,2 % de la DMAP[63].	Bien que limitées, les données sur le transfert dans le lait indiquent une exposition faible de l'enfant allaité. La courte demi-vie d'élimination est également rassurante. L'utilisation de l'artésunate n'est pas contre-indiquée pendant l'allaitement.

ATOVAQUONE	• Données pharmacocinétiques : - PM : 367 daltons[65] ; - LPP : 99,9 %[64] ; - T½ : 67 à 78 heures[25]. • Aucune donnée sur son passage dans le lait n'a été retracée. • Utilisée en combinaison avec le proguanil en prophylaxie chez les enfants à partir de 11 kg[64].	L'atovaquone n'est pas un traitement de première intention durant l'allaitement en raison du manque de données disponibles. Cependant, sa forte liaison aux protéines plasmatiques est en faveur d'un faible passage dans le lait maternel.
CHLOROQUINE	• Données pharmacocinétiques : - T½ : 72-120 heures[64]. • La dose maximale reçue par l'enfant allaité est estimée à moins de 2 % de la dose pédiatrique dans différentes études. Les mères prenaient des doses allant de 600 mg par voie orale en dose unique à 5 mg/kg par voie intramusculaire[66-68]. • Aucun effet indésirable observé chez des bébés allaités exposés à la chloroquine.	Le passage dans le lait de la chloroquine est faible et les données disponibles sur son innocuité durant l'allaitement sont rassurantes.
CLINDAMYCINE	• Voir le chapitre 29 « Anti-infectieux durant l'allaitement ».	La clindamycine est compatible avec l'allaitement.
DAPSONE	• Données pharmacocinétiques : - T½ : longue (28 heures en moyenne), varie entre 10 et 50 heures[64]. • La dose reçue par un enfant allaité a été estimée à 8 % de la dose pédiatrique après l'administration à la mère d'une dose unique de 100 mg ou répétée à 50 mg par jour[66,69]. • 1 notification de cas d'anémie hémolytique légère chez un bébé allaité ; la déficience en G6PD n'a pas été testée[69].	La dapsone n'est pas contre-indiquée chez la femme qui allaite en raison de son faible passage dans le lait et des données disponibles sur son utilisation en pédiatrie. Le risque d'anémie hémolytique liée à une exposition par le lait maternel semble faible.
DOXYCYCLINE	• Voir le chapitre 29 « Anti-infectieux durant l'allaitement ».	Si la doxyxycline est nécessaire à la prise en charge de la mère, une utilisation à court terme n'est pas contre-indiquée. L'utilisation sur une longue période n'est cependant pas recommandée, car il existe une crainte théorique d'un effet sur la croissance ou la coloration des dents de l'enfant exposé.
MÉFLOQUINE	• Données pharmacocinétiques : - T½ : 13 à 30 jours[64]. • La dose reçue par un enfant allaité exclusivement a été estimée à 1,2 % de la dose utilisée en pédiatrie (n=2, dose unique de 250 mg de méfloquine base[70]). • Aucun effet indésirable observé chez des bébés exposés par le lait à la méfloquine.	La méfloquine peut être utilisée pendant l'allaitement.
PRIMAQUINE	• Données pharmacocinétiques : - PM : 259 daltons[65] ; - LPP : inconnue ; - T½ : 4 à 7 heures[64]. • Aucune donnée sur son passage dans le lait n'a été retracée.	La primaquine n'est pas conseillée durant l'allaitement en raison de l'absence de données sur son innocuité. Il faut tester la déficience en G6PD chez toute femme qui allaite et chez son nourrisson.

Primaquine (suite)	• Risque théorique d'anémie hémolytique chez les nourrissons exposés ayant un déficit en G6PD[25]. • Utilisée chez les enfants de plus d'un an[71].	
Proguanil	• Données pharmacocinétiques : - PM : 290 daltons[65] ; - LPP : 75 %[64]. • Aucune donnée sur son passage dans le lait n'a été retracée. • Utilisé en pédiatrie chez les enfants de moins d'un an[64].	Les données sont insuffisantes pour conseiller son utilisation pendant l'allaitement. Son profil de tolérance en pédiatrie est cependant rassurant.
Pyriméthamine	• Concentrations mesurées dans le lait de 22 femmes traitées avec la pyriméthamine (dose unique de 12,5 mg par voie orale ou doses de 25 à 75 mg par voie orale) : l'exposition des enfants allaités est estimée au maximum à 49 % de la dose pédiatrique[66,72,73]. • Aucun effet indésirable n'a été rapporté chez les enfants allaités.	Le nourrisson peut être exposé à une quantité significative de pyriméthamine par le lait maternel. La pyriméthamine est cependant jugée compatible avec l'allaitement compte tenu de l'absence d'effets indésirables chez les nourrissons exposés à ce jour. Le traitement de la mère ne permet pas de traiter ou de prévenir une infection palustre chez l'enfant allaité.
Quinine (disponible par l'intermédiaire du Réseau canadien sur le paludisme)	• Concentrations mesurées dans le lait de 30 femmes traitées avec 10 à 20 mg/kg de sels de quinine toutes les 8 heures pour un épisode de crise de malaria (nourrissons allaités) : nourrissons exposés au maximum à 5 % de la dose utilisée en pédiatrie[74]. • Risque théorique d'anémie hémolytique chez les nourrissons exposés ayant un déficit en G6PD[25].	Le faible passage dans le lait de la quinine est rassurant pour les femmes traitées qui allaitent. Il faut tester la déficience en G6PD chez toute femme qui allaite et chez son nourrisson.

DMAP : dose maternelle ajustée au poids ; G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase ; LPP : liaison aux protéines plasmatiques ; PM : poids moléculaire ; T½ : demi-vie d'élimination

Références

1. American Academy of Pediatrics. « Malaria ». In : Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 28th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics ; 2009 : [438-444].
2. Agence de la santé publique du Canada. *Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du paludisme (malaria) chez les voyageurs internationaux.*RTMC 2004 : iv, 66.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Health Information for International Travel. The "Yellow Book" 2012.* www.cdc.gov/travel/yb/ [consulté le 8 juin 2012]
4. Organisation mondiale de la Santé (OMS). *Paludisme et grossesse.* www.who.int/malaria/high_risk_groups/pregnancy/fr/index.html [consulté le 6 juin 2012]
5. Steketee RW, Wirima JJ, Campbell CC. « Developing effective strategies for malaria prevention programs for pregnant African women ». *Am J Trop Med Hyg* 1996 ; 55 : 95-100.
6. OMS et UNICEF. *World Malaria Report 2005.* http://rbm.who.int/wmr2005/ [consulté le 6 juin 2012]
7. Rogerson SJ, Hviid L, Duffy PE, Leke RF, Taylor DW. « Malaria in pregnancy: pathogenesis and immunity ». *Lancet Infect Dis* 2007 ; 7 : 105-17.
8. Bottero J, Briand V, Agbowai C, Doritchamou J, Massougbodji A, Cot M. « Spontaneous postpartum clearance of Plasmodium falciparum parasitemia in pregnant women, Benin ». *Am J Trop Med Hyg* 2011 ; 84 : 267-9.
9. Diagne N, Rogier C, Sokhna CS, et al. « Increased susceptibility to malaria during the early postpartum period ». *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 598-603.

10. Ramharter M, Grobusch MP, Kiessling G, et al. « Clinical and parasitological characteristics of puerperal malaria ». *J Infect Dis* 2005 ; 191 : 1005-9.

11. Steketee RW, Wirima JJ, Bloland PB, et al. « Impairment of a pregnant woman's acquired ability to limit Plasmodium falciparum by infection with human immunodeficiency virus type-1 ». *Am J Trop Med Hyg* 1996 ; 55 : 42-9.

12. Menendez C. « Malaria during pregnancy: a priority area of malaria research and control ». *Parasitol Today* 1995 ; 11 : 178-83.

13. « Severe falciparum malaria. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster ». *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000 ; 94 Suppl 1 : S1-90.

14. *Conseils de sécurité concernant l'utilisation d'insectifuges personnels*. 2004. www.pmra-arla.gc.ca/francais/consum/3.[contulté le 21 février 2006]

15. Koren G, Matsui D, Bailey B. « DEET-based insect repellents: safety implications for children and pregnant and lactating women ». *CMAJ* 2003 ;169 : 209-12.

16. McGready R, Stepniewska K, Edstein MD, et al. « The pharmacokinetics of atovaquone and proguanil in pregnant women with acute falciparum malaria ». *Eur J Clin Pharmacol* 2003 ; 59 : 545-52.

17. Nosten F, Karbwang J, White NJ, et al. « Mefloquine antimalarial prophylaxis in pregnancy : dose finding and pharmacokinetic study ». *Br J Clin Pharmacol* 1990 ; 30 : 79-85.

18. Na Bangchang K, Davis TM, Looareesuwan S, White NJ, Bunnag D, Karbwang J. « Mefloquine pharmacokinetics in pregnant women with acute falciparum malaria ». *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994 ; 88 : 321-3.

19. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Drug Information Handbook*. Hudson : Lexicomp ; 2011.

20. Agence de la santé publique du Canada. *Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du paludisme (malaria) chez les voyageurs internationaux*. RMTC 2008 ; 34S3 : 1-49.

21. McGready R, Hamilton KA, Simpson JA, et al. « Safety of the insect repellent N,N-diethyl-M-toluamide (DEET) in pregnancy ». *Am J Trop Med Hyg* 2001 ; 65 : 285-9.

22. Fradin MS. « Mosquitoes and mosquito repellents: a clinician's guide ». *Ann Intern Med* 1998 ; 128 : 931-40.

23. McGready R, Cho T, Keo NK, et al. « Artemisinin antimalarials in pregnancy: a prospective treatment study of 539 episodes of multidrug-resistant Plasmodium falciparum ». *Clin Infect Dis* 2001 ; 33 : 2009-16.

24. Li Q, Weina PJ. « Severe embryotoxicity of artemisinin derivatives in experimental animals, but possibly safe in pregnant women ». *Molecules* 2010 ; 15 : 40-57.

25. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 9th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2011.

26. McGready R, Ashley EA, Moo E, et al. « A randomized comparison of artesunate-atovaquone-proguanil versus quinine in treatment for uncomplicated falciparum malaria during pregnancy ». *J Infect Dis* 2005 ; 192 : 846-53.

27. McGready R, Keo NK, Villegas L, White NJ, Looareesuwan S, Nosten F. « Artesunate-atovaquone-proguanil rescue treatment of multidrug-resistant Plasmodium falciparum malaria in pregnancy: a preliminary report ». *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003 ; 97 : 592-4.

28. Na-Bangchang K, Manyando C, Ruengweerayut R, et al. « The pharmacokinetics and pharmacodynamics of atovaquone and proguanil for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in third-trimester pregnant women ». *Eur J Clin Pharmacol* 2005 ; 61 : 573-82.

29. Lalloo DG, Shingadia D, Pasvol G, et al. « UK malaria treatment guidelines ». *J Infect* 2007 ; 54 : 111-21.

30. Phillips-Howard PA, Steffen R, Kerr L, et al. « Safety of mefloquine and other antimalarial agents in the first trimester of pregnancy ». *J Travel Med* 1998 ; 5 : 121-6.

31. Steketee RW, Wirima JJ, Slutsker L, Khoromana CO, Heymann DL, Breman JG. « Malaria treatment and prevention in pregnancy: indications for use and adverse events associated with use of chloroquine or mefloquine ». *Am J Trop Med Hyg* 1996 ; 55 : 50-6.

32. Wolfe MS, Cordero JF. « Safety of chloroquine in chemosuppression of malaria during pregnancy ». *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985 ; 290 : 1466-7.

33. McGready R, Thwai KL, Cho T, et al. « The effects of quinine and chloroquine antimalarial treatments in the first trimester of pregnancy ». *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002 ; 96 : 180-4.

34. Klinger G, Morad Y, Westall CA, et al. « Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases ». *Lancet* 2001 ; 358 : 813-4.

35. Briand V, Denoeud L, Massougbodji A, Cot M. « Efficacy of intermittent preventive treatment versus chloroquine prophylaxis to prevent malaria during pregnancy in Benin ». *J Infect Dis* 2008 ; 198 : 594-601.

36. Tiono AB, Ouedraogo A, Bougouma EC, et al. « Placental malaria and low birth weight in pregnant women living in a rural area of Burkina Faso following the use of three preventive treatment regimens ». *Malar J* 2009 ; 8 : 224.

37. Karunajeewa HA, Salman S, Mueller I, et al. « Pharmacokinetics of chloroquine and monodesethylchloroquine in pregnancy ». *Antimicrob Agents Chemother* 2010 ; 54 : 1186-92.

38. Villegas L, McGready R, Htway M, et al. « Chloroquine prophylaxis against vivax malaria in pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial ». *Trop Med Int Health* 2007 ; 12 : 209-18.

39. White NJ. « The treatment of malaria ». *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 800-6.

40. Schaefer C, Peters P, Miller RK. *Drugs during Pregnancy and Lactation: Treatment options and risk assessment*. Amsterdam : Elsevier ; 2007.

41. Menendez C, Todd J, Alonso PL, Lulat S, Francis N, Greenwood BM. « Malaria chemoprophylaxis, infection of the placenta and birth weight in Gambian primigravidae ». *J Trop Med Hyg* 1994 ; 97 : 244-8.

42. Greenwood BM, Greenwood AM, Snow RW, Byass P, Bennett S, Hatib-N'Jie AB. « The effects of malaria chemoprophylaxis given by traditional birth attendants on the course and outcome of pregnancy ». *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989 ; 83 : 589-94.

43. Collier PM, Kelly SE, Wojnarowska F. « Linear IgA disease and pregnancy ». *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 30 : 407-11.

44. Bhargava P, Kuldeep CM, Mathur NK. « Antileprosy drugs, pregnancy and fetal outcome ». *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1996 ; 64 : 457-8.

45. Maurus JN. « Hansen's disease in pregnancy ». *Obstet Gynecol* 1978 ; 52 : 22-5.

46. Lopes VG, Sarno EN. « Leprosy and pregnancy ». *Rev Assoc Med Bras* 1994;40:195-201.

47. Mutabingwa TK, Muze K, Ord R, et al. « Randomized trial of artesunate+amodiaquine, sulfadoxine-pyrimethamine+amodiaquine, chlorproguanal-dapsone and SP for malaria in pregnancy in Tanzania ». *PLoS One* 2009 ; 4 : e5138.

48. Kaye DK, Nshemerirwe R, Mutyaba TS, Ndeezi G. « A randomized clinical trial comparing safety, clinical and parasitological response to artemether-lumefantrine and chlorproguanil-dapsone in treatment of uncomplicated malaria in pregnancy in Mulago hospital, Uganda ». *J Infect Dev Ctries* 2008 ; 2 : 135-9.

49. Vanhauwere B, Maradit H, Kerr L. « Post-marketing surveillance of prophylactic mefloquine (Lariam) use in pregnancy ». *Am J Trop Med Hyg* 1998 ; 58 : 17-21.

50. Smoak BL, Writer JV, Keep LW, Cowan J, Chantelois JL. « The effects of inadvertent exposure of mefloquine chemoprophylaxis on pregnancy outcomes and infants of US Army servicewomen ». *J Infect Dis* 1997 ; 176 : 831-3.

51. Nosten F, Vincenti M, Simpson J, et al. « The effects of mefloquine treatment in pregnancy ». *Clin Infect Dis* 1999 ; 28 : 808-15.

52. Bounyasong S. « Randomized trial of artesunate and mefloquine in comparison with quinine sulfate to treat P. falciparum malaria pregnant women ». *J Med Assoc Thai* 2001 ; 84 : 1289-99.

53. Adam I, Ali DA, Alwaseila A, Kheir MM, Elbashir MI. « Mefloquine in the treatment of falciparum malaria during pregnancy in Eastern Sudan ». *Saudi Med J* 2004 ; 25 : 1400-2.

54. Agence de la santé publique du Canada. *Déclaration relative à la voyageuse enceinte*. RTMC mars 2010.

55. Pasternak B, Hviid A. « Atovaquone-proguanil use in early pregnancy and the risk of birth defects ». *Arch Intern Med* 2011 ; 171 : 259-60.

56. Peters PJ, Thigpen MC, Parise ME, Newman RD. « Safety and toxicity of sulfadoxine/pyrimethamine: implications for malaria prevention in pregnancy using intermittent preventive treatment ». *Drug Saf* 2007 ; 30 : 481-501.

57. Thomson Reuters. *REPRORISK® System (version électronique)*. Greenwood Village, Colorado. www.thomsonhc.com [consulté le 11 juin 2012]

58. Heinonen O, Slone D, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton : Publishing Sciences Group, Inc. ; 1977.

59. Dannenberg AL, Dorfman SF, Johnson J. « Use of quinine for self-induced abortion ». *South Med J* 1983 ; 76 : 846-9.

60. McKinna AJ. « Quinine induced hypoplasia of the optic nerve ». *Can J Ophthalmol* 1966 ; 1 : 261-6.

61. Looareesuwan S, Phillips RE, White NJ, et al. « Quinine and severe falciparum malaria in late pregnancy ». *Lancet* 1985 ; 2 : 4-8.

62. Adegnika AA, Breitling LP, Agnandji ST, et al. « Effectiveness of quinine monotherapy for the treatment of Plasmodium falciparum infection in pregnant women in Lambarene, Gabon ». *Am J Trop Med Hyg* 2005 ; 73 : 263-6.

63. Anderson PO, Sauberan J. *LactMed (Drugs and Lactation Database).* http://toxnet.nlm.nih.gov/lactmed [consulté le 16 août 2012]

64. Klasco Re. *DRUGDEX® System.* Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado ; 2006.

65. Anon. In : Reynolds JE, ed. *Martindale - The Extra Pharmacopeia.* London : The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain ; 1996.

66. Edstein MD, Veenendaal JR, Newman K, Hyslop R. « Excretion of chloroquine, dapsone and pyrimethamine in human milk ». *Br J Clin Pharmacol* 1986 ; 22 : 733-5.

67. Akintonwa A, Gbajumo SA, Mabadeje AF. « Placental and milk transfer of chloroquine in humans ». *Ther Drug Monit* 1988 ; 10 : 147-9.

68. Law I, Ilett KF, Hackett LP, et al. « Transfer of chloroquine and desethylchloroquine across the placenta and into milk in Melanesian mothers ». *Br J Clin Pharmacol* 2008 ; 65 : 674-9.

69. Sanders SW, Zone JJ, Foltz RL, Tolman KG, Rollins DE. « Hemolytic anemia induced by dapsone transmitted through breast milk ». *Ann Intern Med* 1982 ; 96 : 465-6.

70. Edstein MD, Veenendaal JR, Hyslop R. « Excretion of mefloquine in human breast milk ». *Chemotherapy* 1988 ; 34 : 165-9.

71. Taketomo C, Hurlburt Hodding J, Kraus D. *Pediatric Dosage Handbook.* Lexi-Comp's ; 2005-6.

72. Clyde DF, Press J, Shute GT. « Transfer of pyrimethamine in human milk ». *J Trop Med Hyg.* 1956 ; 59(12) : 277-84

73. Clyde DF. « An examination of factors involved in the transfer of pyrimethamine in human milk ». *East Afr Med J* 1957 ; 34(3) : 81-5

Chapitre 38

Rhume et grippe

Brigitte Martin

Rhume

Définition, étiologie et épidémiologie

Le rhume est une infection virale qui touche les voies respiratoires supérieures et se manifeste par une rhinite, une irritation de la gorge, de la congestion nasale et de la toux. La fièvre est rarement observée. Le rhinovirus est souvent impliqué, mais on retrouve également le coronavirus, le virus syncytial respiratoire et d'autres virus moins fréquents[1,2]. On estime que les adultes présentent deux ou trois épisodes de rhume par année et que cette incidence est probablement la même chez les femmes enceintes[1].

Effets de la grossesse sur le rhume

La grossesse pourrait exacerber les symptômes du rhume et prédisposer à une sinusite en raison de la diminution de l'activité ciliaire et de l'occlusion des orifices sinusaux entraînées par les œstrogènes[3]. Cette hypothèse n'a cependant pas été confirmée par des études épidémiologiques ou cliniques.

Effets du rhume sur la grossesse

Certaines études rétrospectives suggèrent un lien entre le rhume au cours du premier trimestre et un risque accru de certaines anomalies congénitales, dont

les anomalies du tube neural et les fentes labiopalatines isolées[4,5]. La contribution de la fièvre maternelle a par ailleurs été évoquée par plusieurs chercheurs. Malgré ces observations, on assume généralement que le rhume n'est pas associé à des complications fœtales ou maternelles[3].

Traitement symptomatique

Le traitement du rhume est axé sur le soulagement des symptômes (tableau I). Les préparations contenant plusieurs principes actifs ou de l'alcool devraient être évitées durant la grossesse et l'allaitement afin de ne pas exposer inutilement le fœtus ou le nourrisson à des médicaments non essentiels. De plus, l'efficacité de plusieurs médicaments couramment utilisés pour soulager ces symptômes n'est pas clairement établie et d'autres agents sont simplement inefficaces. Il est préférable d'éviter d'exposer une femme enceinte ou qui allaite à des médicaments qui apportent peu de soulagement. Certains médicaments ou produits de santé naturels comme le phénol, la dyclonine, le camphre et l'eucalyptus sont des agents dont l'efficacité pour le soulagement des symptômes du rhume n'est pas bien attestée et dont l'utilisation durant la grossesse n'a pas fait l'objet d'études rigoureuses : ils ne seront pas abordés dans ce chapitre. Néanmoins, les données sur l'innocuité de la plupart des médicaments qui pourraient avoir été utilisés par une femme avant de savoir qu'elle est enceinte sont décrites au tableau II. Le transfert dans le lait maternel de ces médicaments est décrit au tableau III.

Grippe

Définition, étiologie et épidémiologie

La grippe est causée par les virus de l'influenza. L'infection se distingue du rhume par de la fièvre élevée, des frissons, des myalgies et de la fatigue. Les complications possibles sont l'otite moyenne, la sinusite bactérienne, la pneumonie virale ou bactérienne et l'insuffisance respiratoire[6].

L'incidence de la grippe durant la grossesse varie de 2 à 22 % selon les études et les modes de diagnostic, ce qui correspond à ce qui est observé dans la population générale[7-9]. La grossesse ne semble donc pas augmenter la vulnérabilité à contracter l'infection, bien que les données probantes à ce sujet soient limitées[10].

Depuis la pandémie de 2009, il semble que le virus saisonnier A (H1N1), auparavant en circulation, ait été remplacé par le virus A (H1N1) pandémique (pH1N1)[9,11]. Les recommandations récentes des organismes gouvernementaux concernant la composition du vaccin antigrippal et les indications du traitement antiviral tiennent compte de la circulation continue anticipée du virus pH1N1. Comme il est difficile de prévoir quels virus circuleront au cours des prochaines années, les cliniciens doivent consulter les sites gouvernementaux pour connaître les recommandations actualisées à cet égard.

Effets de la grossesse sur la grippe

La grossesse augmente la gravité des complications de la grippe. Les données des pandémies de 1918 et 1957 ont montré un risque élevé de complications cardiorespiratoires, de pneumonie, d'hospitalisation et de décès, en particulier chez les femmes enceintes aux deuxième et troisième trimestres[9,12]. Plus récemment, pour l'influenza saisonnière, les données épidémiologiques n'ont pas retrouvé un risque de mortalité aussi élevé que lors des premières pandémies, ce qui pourrait s'expliquer par la vaccination et une amélioration globale des conditions de santé[7,9,12]. La morbidité reste cependant élevée : selon une étude antérieure à la pandémie de 2009, les femmes au troisième trimestre présentent un risque trois à quatre fois supérieur d'être hospitalisées pour des événements cardiopulmonaires pendant la saison grippale que les femmes non enceintes ou en période postnatale[12]. Les changements physiologiques associés à la grossesse tels que la diminution de la capacité pulmonaire résiduelle et l'augmentation de la consommation basale d'oxygène peuvent expliquer la morbidité observée dans cette population[12].

Pandémie d'influenza A (H1N1) de 2009

Une revue des données colligées pendant la pandémie d'influenza A (H1N1) montre que les femmes enceintes ont été surreprésentées dans les cas d'infection grave[13]. En effet, alors qu'elles représentaient environ 1 % de la population, on estime qu'elles ont compté pour 6,3 % des cas d'hospitalisation, 5,9 % des cas d'admission aux soins intensifs et 5,7 % des décès dus à l'influenza A (H1N1).

Les risques associés à la période postnatale sont moins clairs, mais au moins une étude de suivi de la pandémie d'influenza A (H1N1) a reconnu que les femmes demeurent à risque plus élevé de complications grippales graves pendant les deux semaines suivant l'accouchement ou l'interruption de la grossesse[10].

Facteurs de risque supplémentaires durant la grossesse pendant la pandémie d'influenza A (H1N1) de 2009

Dans une analyse internationale englobant 70 000 cas documentés d'infection à influenza A (H1N1) pandémique, les femmes enceintes au troisième trimestre constituaient plus de la moitié des cas graves (hospitalisation, admission aux soins intensifs ou décès) durant la grossesse[14]. Outre le trimestre de la grossesse, d'autres facteurs de risque pour une infection grave ou un décès en grossesse ont été identifiés : la présence de comorbidités (notamment l'asthme, le diabète et l'obésité), un délai prolongé avant le début du traitement antiviral (plus de 48 heures après le début des symptômes) et l'absence de traitement antiviral[13,15].

Effets de la grippe sur la grossesse

TÉRATOGENÈSE STRUCTURELLE

Le virus de l'influenza ne semble pas être associé à un risque tératogène. Si le passage transplacentaire du virus a parfois été rapporté, il semble plutôt rare[7,10]. Certaines études ont associé le développement d'une infection au premier trimestre à un risque accru de malformations diverses (fentes labiopalatines, anomalies du tube neural, malformations cardiovasculaires)[5,8,16]. Ces chercheurs ont toutefois suggéré que la fièvre soutenue associée à l'infection, plutôt que l'infection elle-même, pourrait être en cause. En effet, le risque accru de malformations est annulé par la prise d'antipyrétiques dans quelques-unes de ces études[8,16]. Le potentiel tératogène de l'hyperthermie a été évoqué, tant dans les modèles animaux que dans les études épidémiologiques réalisées chez l'humain[17]. L'élévation de la température corporelle qui entraîne un risque accru de malformations majeures n'est cependant pas bien définie. La plupart des chercheurs ont étudié les effets d'une fièvre supérieure à 38,9 degrés Celsius pendant plus de 24 heures. D'autres, plus rares, ont suggéré qu'une température plus basse pouvait également augmenter les risques tératogènes[17].

COMPLICATIONS FŒTALES ET NÉONATALES

Contrairement au rhume, la grippe est une infection virale qui peut avoir de graves conséquences chez la femme enceinte et son fœtus. Dans l'ensemble, même si les données sont controversées, on estime que les femmes qui développent des complications de l'influenza sont plus à risque d'avortement spontané, d'accouchement prématuré et de mort fœtale[18].

COMPLICATIONS OBSERVÉES PENDANT LA PANDÉMIE D'INFLUENZA A (H1N1) DE 2009

Une revue systématique des données publiées en 2009 et en 2010 rapporte un taux élevé de naissances prématurées parmi les enfants nés de mères infectées par l'influenza A (H1N1) pandémique, soit entre 15 et 30 %, comparativement au risque de base qui est estimé à environ 10 %[13]. Les césariennes requises pour décompensation ou hypoxie maternelles étaient également plus fréquentes que dans la population générale.

Les données américaines publiées après cette revue systématique et portant sur 347 femmes enceintes gravement atteintes (dont 75 sont décédées des complications de l'influenza A H1N1 pandémique) montrent que les femmes qui ont accouché pendant leur hospitalisation étaient plus à risque de donner naissance à un enfant prématuré, de faible poids ou avec un faible score d'Apgar que la population américaine générale ; les enfants nés après l'épisode d'hospitalisation de leur mère pour l'influenza étaient plus à risque d'avoir un petit poids pour leur âge gestationnel[15]. Une étude britannique a confirmé l'augmentation de plusieurs

de ces risques périnatals (mortalité périnatale et prématurité) comparativement à une cohorte non infectée[18]. D'autres études de suivi n'ont pas relevé de risques aussi importants, notamment en France, où les issues néonatales semblent globalement plus favorables[19]. Les chercheurs attribuent cet état de fait à la facilité d'accès aux soins de santé et à la rapidité d'adhésion des équipes soignantes et de la population aux lignes directrices des autorités sanitaires.

Effets à long terme

Les modèles animaux et les complications connues d'autres infections virales sur le système nerveux central ont poussé les chercheurs à s'interroger sur les effets à long terme d'une infection fœto-maternelle par l'influenza. Plus d'une vingtaine d'études épidémiologiques ont tenté d'établir un lien entre l'infection à influenza au cours de la grossesse et certaines conditions médicales à l'âge adulte, particulièrement la schizophrénie[20]. La plupart des études réalisées chez l'humain présentent cependant des limites méthodologiques importantes, notamment l'absence de documentation de l'infection virale par des tests microbiologiques ou immunologiques et un biais de mémoire considérable. Ici encore, la fièvre pourrait se révéler être un facteur de confusion important. D'autres études au devis plus rigoureux devront être menées avant de conclure à un lien causal.

Traitements recommandés

Traitement symptomatique

Les recommandations et les données d'innocuité durant la grossesse et l'allaitement sont résumées dans les tableaux I, II et III. Les mêmes considérations que pour le traitement symptomatique du rhume s'appliquent.

Traitement antiviral

La prise d'inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir et zanamivir) dans les 48 heures suivant le début des symptômes permet de raccourcir d'environ une journée la durée des symptômes de la grippe chez les patients qui sont, autrement, en bonne santé[6]. L'efficacité de ces traitements pour prévenir les complications graves de la grippe dans les groupes plus vulnérables est moins documentée, mais les données épidémiologiques issues de la pandémie de 2009 montrent une réduction de la morbidité et de la mortalité chez les femmes enceintes traitées par rapport aux femmes non traitées[6,10,11,15]. Dans la cohorte américaine, on observe en outre que les femmes enceintes qui ont survécu à une influenza grave avaient été traitées avec un antiviral plus rapidement que les femmes qui sont décédées de l'influenza[15].

L'Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada (AMMI Canada) a publié en 2012 des lignes directrices sur l'utilisation des antiviraux antigrippaux. Comme la grossesse y est reconnue comme un facteur de risque pour les complications de la grippe, tant saisonnière que pandémique, on recommande

que les femmes enceintes qui sont infectées par l'influenza soient traitées avec l'oseltamivir[11]. Les femmes qui ont accouché ou interrompu leur grossesse moins de deux semaines avant le début des symptômes font également partie des populations à risque ciblées. Les recommandations américaines sont similaires[6]. Ces recommandations sont sujettes à changement étant donné l'incertitude sur les souches de virus qui circuleront dans les prochaines années ainsi que leur profil de résistance.

En tout temps, le clinicien doit exercer son jugement clinique lorsqu'il décide d'administrer un traitement antiviral à une femme qui présente un tableau grippal. Il doit considérer la gravité des symptômes et leur progression, les conditions médicales sous-jacentes, la probabilité d'une influenza et le délai depuis le début des symptômes[6,11]. La probabilité d'une infection à influenza dépend de la prévalence de l'activité grippale dans la communauté, et les questions relatives au diagnostic de l'influenza et à l'identification de la souche la plus probable sont abordées dans les recommandations citées plus haut[6,11].

L'amantadine est inefficace pour l'influenza de type B et inactif pour l'influenza A (H1N1) pandémique. Son utilisation n'est donc pas considérée dans les lignes directrices nord-américaines récentes, mais elle pourrait être réévaluée selon l'évolution du profil de résistance des virus.

La place des antiviraux dans la prophylaxie pré et post-exposition est abordée en détail dans les recommandations nord-américaines[6,11].

Prévention antigrippale

L'immunisation annuelle constitue le moyen le plus efficace de diminuer les complications grippales. Selon les recommandations canadiennes pour la saison 2011-2012, la « morbidité maternelle grave (c.-à-d. l'hospitalisation) durant la saison grippale incite à recommander l'administration du VTI (vaccin trivalent inactivé) saisonnier aux femmes enceintes en santé, étant donné que les taux d'hospitalisations associées à l'influenza augmentent avec la durée de la gestation après le premier trimestre[9] ». La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) recommande également d'offrir le vaccin antigrippal aux femmes enceintes lorsque leur grossesse coïncide avec la saison grippale[21]. Au Québec, pour la saison 2012-2013, la vaccination antigrippale est offerte gratuitement aux femmes enceintes qui présentent une condition médicale jugée à risque de complications (par ex., asthme, diabète, obésité), quel que soit le stade de la grossesse, et aux femmes enceintes en bonne santé qui sont au deuxième ou au troisième trimestre de leur grossesse[22].

Depuis 2010, l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recommande la vaccination antigrippale universelle, ce qui comprend les femmes enceintes, quel que soit le trimestre[23]. Cette recommandation est appuyée par l'American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)[24].

La vaccination présente également des avantages pour l'enfant à naître, car les anticorps maternels antigrippaux sont transférés au fœtus. Des études ont en effet montré que la vaccination maternelle réduit de 41 à 63 % le taux d'influenza chez les enfants de moins de 6 mois[10].

Tableau I
Médicaments recommandés pour le traitement du rhume et de la grippe durant la grossesse et l'allaitement

Symptôme	Médicament	Posologie	Suivi recommandé, commentaires
Traitement symptomatique du rhume ou de la grippe			
Congestion nasale	**Eau saline**	1 vaporisation dans chaque narine au besoin.	Pour améliorer le confort.
	Décongestionnants topiques à longue action - Oxymétazoline 0,05 % - Xylométazoline 0,05 ou 0,1 %	1 vaporisation dans chaque narine 2 fois par jour au besoin, maximum 3 à 5 jours.	Préférer les vaporisateurs aux gouttes nasales pour minimiser l'absorption.
	Pseudoéphédrine	30 à 60 mg par voie orale 3 ou 4 fois par jour au besoin, ou 120 mg par voie orale 2 fois par jour au besoin (formulations à longue action).	**Allaitement** : Surveiller la production de lait et cesser le traitement si une diminution de la production de lait est notée. **Grossesse** : **éviter pendant le premier trimestre** ; le recours à quelques doses aux deuxième et troisième trimestres peut être envisagé en cas de congestion importante si les décongestionnants topiques sont inefficaces et en l'absence de contre-indications habituelles.
Rhinite	**Antihistaminiques de première génération** par ex. : - Diphenhydramine - Chlorphéniramine - Doxylamine	**Diphenhydramine** : 25 à 50 mg par voie orale 4 fois par jour au besoin. **Chlorphéniramine** : 4 mg par voie orale 4 à 6 fois par jour au besoin, ou 12 mg par voie orale 2 fois par jour au besoin (formulations à longue action). **Doxylamine** : 12,5 à 25 mg par voie orale 4 à 6 fois par jour au besoin, maximum 75 mg par jour.	Efficacité modeste pour diminuer l'écoulement nasal, les éternuements et la toux associés au rhume. Les antihistaminiques de seconde génération sont peu efficaces pour soulager la rhinite due au rhume ou à la grippe[2].
Toux	**Dextrométhorphane**	10 à 20 mg par voie orale aux 4 à 6 heures au besoin, ou 60 mg par voie orale aux 12 heures (formulations à longue action).	Utiliser seulement en présence de toux sèche ; il est à noter que l'efficacité du dextrométhorphane n'est pas bien établie pour la toux associée au rhume ou à la grippe[2].

Fièvre, myalgies et irritation de la gorge	**ACÉTAMINOPHÈNE**	325 à 650 mg par voie orale aux 4 à 6 heures au besoin (maximum 4 000 mg par jour).	Une fièvre de plus de 38,3 °C devrait être évaluée par un médecin. Un traitement antipyrétique devrait être commencé rapidement et poursuivi tant que la patiente demeure fébrile.
Irritation de la gorge	**GARGARISME À L'EAU SALINE**	Au besoin.	
Traitement spécifique de la grippe			
Voir la section « Traitements recommandés » ainsi que les recommandations canadiennes et américaines complètes pour une discussion détaillée sur les éléments à considérer avant de décider de traiter ou non une patiente enceinte présentant des symptômes apparentés à ceux de l'influenza[6,11].			
Première intention	**OSELTAMIVIR**	75 mg par la bouche 2 fois par jour pendant 5 jours (la posologie doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale).	**Grossesse** (tous les trimestres) : À commencer le plus tôt possible dans les 48 heures suivant le début des symptômes. Au moins une étude a montré qu'un traitement précoce (jusqu'à 3 à 4 jours après le début des symptômes) était préférable à un traitement plus tardif pendant la grossesse[25]. Les recommandations canadiennes reconnaissent par ailleurs les bienfaits d'un traitement commencé plus de 48 heures après le début des symptômes chez les patients à risque élevé de complications de la grippe, incluant les femmes enceintes[11]. Certains chercheurs ont proposé une posologie adaptée aux femmes enceintes, soit 75 mg par la bouche 3 fois par jour, mais cette recommandation n'a pas encore été évaluée dans le cadre d'études cliniques[26]. **Allaitement** : Le traitement antiviral est recommandé ou peut être considéré chez une femme qui allaite en fonction de la gravité des symptômes et de la présence d'autres facteurs de risque de complications (voir les directives de l'AMMI Canada[11]). Les femmes qui ont accouché dans les deux semaines précédentes devraient recevoir le traitement antiviral quels que soient les facteurs de risque ou la gravité des symptômes[11].
Deuxième intention	**ZANAMIVIR**	10 mg en inhalation 2 fois par jour pendant 5 jours.	Le zanamivir pourrait être plus efficace que l'oseltamivir pour traiter l'influenza B[11] ; les lignes directrices de l'AMMI Canada concernant la population générale proposent donc de considérer le zanamivir en cas de non-réponse à l'oseltamivir. Le zanamivir est cependant contre-indiqué en cas de maladie respiratoire sous-jacente (par ex., asthme).

Prévention de la grippe			
Vaccination antigrippale	**Vaccin inactivé**	Posologie selon les produits disponibles.	Voir le point « Traitements recommandés » pour les diverses recommandations des organismes gouvernementaux et des groupes d'experts. La vaccination antigrippale est recommandée chez les femmes qui allaitent, car elles sont en contact régulier avec l'enfant[9].

Tableau II
Données sur l'innocuité des médicaments utilisés pour la prévention ou le traitement des symptômes du rhume et de la grippe

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Antihistaminiques		
Voir le chapitre 26 « Rhinite allergique ».		
Antitussifs		
Clofédanol (ou chlophédianol)	Aucune donnée retracée.	Il est impossible d'évaluer les risques.
Codéine	Voir le chapitre 40 « Douleur ».	Malgré son profil d'innocuité favorable durant la grossesse, la codéine devrait être réservée en deuxième intention comme antitussif étant donné ses effets indésirables plus fréquents que le dextrométhorphane. En outre, l'efficacité de la codéine pour le traitement de la toux associée au rhume n'est pas bien établie[2].
Dextrométhorphane	• Pas d'augmentation du risque de malformation majeure dans 3 études de cohortes compilant près de 500 expositions au premier trimestre[27-29]. • Pas de lien entre une exposition au premier trimestre et des malformations majeures dans une étude cas-témoins[30].	Les résultats de ces études et l'utilisation répandue du dextrométhorphane en font un médicament de première intention chez la femme enceinte tous les trimestres. Il est à noter que son efficacité n'est pas bien établie pour la toux associée au rhume ou à la grippe.
Hydrocodone	• 24 anomalies congénitales observées chez 332 enfants exposés au premier trimestre dans une étude de surveillance (7,2 %)[29]. • Aucun patron de malformations caractéristique décelé dans une étude réalisée auprès de 40 enfants exposés pendant l'embryogenèse[29].	Les données proviennent d'un type d'étude qui ne tient pas compte de plusieurs facteurs de confusion ; il est impossible d'établir un lien de causalité sur la base de ces seules données. L'efficacité antitussive de l'hydrocodone n'a pas été évaluée dans le cadre d'études scientifiques[2]. Cet agent devrait donc être utilisé en dernier recours après le dextrométhorphane et la codéine. Voir le chapitre 40 « Douleur » pour les données sur les autres opioïdes.

NORMÉTHADONE	• Aucune donnée spécifique n'a été retracée. • Il s'agit de l'un des métabolites de la méthadone : voir le chapitre 40 « Douleur » pour les données d'innocuité sur la méthadone.	L'efficacité antitussive de la norméthadone n'a pas fait l'objet d'études. Ce médicament devrait être envisagé en dernier recours seulement, étant donné que d'autres options, comme le dextrométhorphane, sont mieux documentées sur le plan de l'innocuité. Au Canada, la seule formulation commerciale disponible l'associe à l'hydroxyéphédrine, un médicament dont l'innocuité durant la grossesse n'est pas documentée.
Antiviraux antigrippaux		
AMANTADINE	• Les résultats des études animales sont contradictoires, mais suggèrent un risque tératogène à des doses supérieures à celles utilisées chez l'humain[29]. • Quelques observations cliniques isolées de malformations cardiaques chez des enfants exposés au premier trimestre ; d'autres rapports de cas sans malformation observée[29,31,32]. • Nombre d'anomalies congénitales plus élevé chez les enfants exposés *in utero* que le nombre attendu (5 anomalies majeures contre 3 attendues) dans une étude de surveillance réalisée auprès de 64 enfants exposés en début de grossesse ; aucun patron de malformations noté[31]. • Dans une étude de cohortes rétrospective, 104 femmes traitées par amantadine ou rimantadine pour une influenza durant la grossesse, dont 12 au premier trimestre, sans augmentation du risque de malformation ou d'autres issues défavorables de la grossesse[33].	La rareté des données disponibles sur son innocuité durant la grossesse et la résistance des virus actuels de l'influenza à l'amantadine justifient de ne pas l'employer chez les femmes enceintes. Si les données actuelles ne suggèrent pas d'augmentation marquée des malformations majeures, elles sont cependant insuffisantes pour exclure tous les risques.
OSELTAMIVIR	• Passage placentaire très faible du médicament et de son métabolite actif selon une étude *ex vivo*[29]. • Aucun effet tératogène observé chez 2 espèces animales[29]. • Le fabricant a enregistré des données sur les issues de grossesse de 44 femmes traitées au premier trimestre[34] : 6 avortements spontanés, 1 mortinaissance et 8 interruptions de grossesse (dont 2 pour anomalies fœtales génétiques ou chromosomiques et 1 pour anencéphalie)[34] ; 4 enfants avec des anomalies congénitales parmi les 29 naissances vivantes sans patron identifié ; 71 expositions supplémentaires rapportées en dehors du premier trimestre sans indice d'un risque élevé de prématurité ou de mortinaissance. Ces données, dont la nature prospective ou rétrospective n'est pas clairement définie, englobent probablement les données publiées précédemment par le fabricant[35].	Les données actuelles, très limitées, ne suggèrent pas un risque accru d'anomalie majeure par rapport au risque de base. À ce jour, les données pharmacocinétiques ne sont pas suffisantes pour recommander une dose de traitement différente de la dose recommandée dans la population générale. L'oseltamivir a été préconisé comme antiviral pour la grossesse par la plupart des groupes d'experts pendant la pandémie de 2009, car sa biodisponibilité systémique est plus importante que celle du zanamivir et son efficacité est donc théoriquement plus grande.

Oseltamivir (suite)	• 128 expositions au premier trimestre dans 3 études de cohortes (l'une prospective[36] et les 2 autres rétrospectives[33,37]) sans augmentation du risque tératogène ; 158 expositions après le premier trimestre dans ces études sans augmentation du risque d'autres issues défavorables de la grossesse, à l'exception possible d'un risque accru d'hypoglycémie néonatale retrouvé dans une seule de ces études[37]. • Conclusions divergentes au sujet de la posologie à préconiser pendant la grossesse dans 2 études pharmacocinétiques utilisant des méthodologies différentes et évaluant des populations dissemblables : concentrations observées similaires à celles obtenues hors grossesse dans l'une des études[38], mais exposition totale (représentée par l'aire sous la courbe) inférieure d'environ 30 % chez les femmes enceintes par rapport aux femmes non enceintes dans l'autre étude[26] ; les auteurs de cette deuxième étude proposent d'envisager 75 mg par la bouche 3 fois par jour pendant la grossesse.	
Zanamivir	• Biodisponibilité pulmonaire : 4 à 17 %[29]. • Aucun effet tératogène ou embryotoxique observé chez 2 espèces animales à des doses supérieures à celles utilisées chez l'humain[29]. • Données publiées limitées à 5 notifications d'exposition durant la grossesse[29]. • 50 grossesses exposées (trimestre inconnu) avec des issues connues dans le registre du fabricant cité dans un article[39] : aucune malformation majeure rapportée parmi les 43 naissances vivantes.	La biodisponibilité du zanamivir est faible et l'exposition embryonnaire ou fœtale est probablement limitée. Son utilisation est donc envisageable durant la grossesse en l'absence des contre-indications habituelles. Si l'oseltamivir a été préféré comme antiviral pour la grossesse par la plupart des groupes d'experts pendant la pandémie de 2009, le zanamivir a également été cité comme première intention par certaines recommandations[11,39].
Décongestionnants systémiques		
Éphédrine	• Pas d'augmentation du risque de malformation majeure dans une étude de surveillance réalisée auprès de 373 femmes traitées en début de grossesse[29]. • Pas d'association entre une exposition à l'éphédrine au premier trimestre et des anomalies liées à des perturbations vasculaires, dont le gastroschisis, dans une étude cas-témoins[40]. • Utilisation dans le traitement du choc anaphylactique durant la grossesse dans quelques notifications de cas ; efficacité possiblement moindre que les autres vasopresseurs, notamment l'épinéphrine[41]. • Utilisation documentée pendant l'accouchement pour le traitement de l'hypotension associée à l'anesthésie rachidienne ou péridurale[29].	L'éphédrine est moins étudiée que la pseudoéphédrine pour le soulagement de la congestion nasale durant la grossesse et pourrait comporter plus de risques de vasoconstriction systémique ; elle devrait préférablement être évitée pour cette indication durant la grossesse[3].

HYDROXYÉPHÉDRINE	• Aucune donnée spécifique n'a été retracée. • Il s'agit de l'un des métabolites de l'éphédrine.	Voir les données sur l'éphédrine.
PHÉNYLÉPHRINE	• Association évoquée entre la phényléphrine (par voie systémique ou topique) et des anomalies des yeux et des oreilles, de même que des pieds bots, dans une étude de surveillance réalisée auprès de 1 249 femmes traitées en début de grossesse[29] ; dans cette étude, 4 194 femmes ont été traitées durant la grossesse (premier, deuxième ou troisième trimestre). • Faible association entre l'exposition au premier trimestre à la phényléphrine et les anomalies cardiovasculaires dans une étude cas- témoins ; données non confirmées par les mêmes auteurs dans une étude subséquente[42]. • Pas d'augmentation du risque de malformation majeure par rapport au risque attendu dans 2 études de cohortes rétrospectives réalisées auprès de 400 enfants exposés *in utero*[27,43]. • Aucun risque tératogène identifié chez les enfants de 790 femmes traitées avec un décongestionnant durant la grossesse, dont 56 femmes traitées avec la phényléphrine par voie intranasale[44]. • Utilisation documentée pendant l'accouchement pour le traitement de l'hypotension associée à l'anesthésie rachidienne ou péridurale[29] .	Les données principales proviennent d'un type d'étude qui ne tient pas compte de plusieurs facteurs de confusion, notamment les médicaments pris en concomitance et les conditions de santé des sujets. La phényléphrine pourrait comporter plus de risques de vasoconstriction systémique que la pseudoéphédrine pour une efficacité décongestive inférieure. Elle devrait préférablement être évitée durant la grossesse[3]. Le risque de malformation majeure après une exposition au premier trimestre est probablement faible.
PSEUDOÉPHÉDRINE	• Pas de risque tératogène accru identifié dans des études épidémiologiques comptant plus de 2 500 femmes traitées au premier trimestre[29,44,45]. • Pas de lien entre une exposition à des sympathomimétiques, dont la pseudoéphédrine, et des anomalies cardiaques et du tube neural dans quelques études cas-témoins[45,46]. • Lien entre une exposition au premier trimestre et un risque accru de gastroschisis (rapports de cote = 3,2 et 1,8 dans 2 études, et association non significative dans une troisième étude)[45] ; le gastroschisis est une anomalie majeure rare qui résulte d'un défaut de fermeture de la cavité abdominale du fœtus au cours du premier trimestre et qui s'observe chez 1 ou 2 nouveau-nés par 10 000 naissances dans la population générale[47].	Même si le risque de gastroschisis lié à la prise de pseudoéphédrine demeure très faible (4 à 6 cas sur 10 000 naissances), il est préférable de l'éviter pendant le premier trimestre de la grossesse. Cette recommandation s'appuie également sur la possibilité, moins documentée, que l'exposition à la pseudoéphédrine au premier trimestre puisse augmenter le risque d'autres anomalies liées à des perturbations vasculaires. Après le premier trimestre, la pseudoéphédrine, en l'absence des contre-indications habituelles, pourrait être envisagée lorsque les décongestionnants topiques sont inefficaces ou ne conviennent pas. Le traitement devrait cependant être limité à quelques doses.

Pseudoéphédrine (suite)	• D'autres anomalies rares liées à une perturbation vasculaire, l'atrésie intestinale et la microsomie hémifaciale, ont été associées à une exposition à des sympathomimétiques, notamment la pseudoéphédrine, dans des études non répétées pour le moment[45]. • Pas d'altération significative des paramètres hémodynamiques fœto-maternels après une dose unique de 60 mg au troisième trimestre chez 12 femmes enceintes[48]. • Diminution du risque d'accouchement prématuré chez les patientes rapportant l'utilisation occasionnelle d'un décongestionnant, principalement la pseudoéphédrine, aux deuxième et troisième trimestres dans une étude[49] ; résultats similaires dans une étude explorant principalement la phénylpropanolamine[50], un décongestionnant qui n'est plus disponible au Canada ; ces résultats sont difficiles à expliquer et demandent confirmation avant de conclure à un lien causal.	
Décongestionnants topiques		
Naphazoline	• 1 malformation majeure notée (non précisée) parmi 20 nouveau-nés exposés au premier trimestre[51]. • 1 cas de toxicité néonatale (hypertension pulmonaire et ischémie au membre inférieur) rapporté après un usage prolongé de naphazoline par voie intranasale à des doses élevées pendant la grossesse[52].	La naphazoline est disponible seulement sous forme de gouttes ophtalmiques au Canada et a donc peu d'utilité dans le traitement de la congestion nasale. Néanmoins, la naphazoline comporte probablement peu de risques durant la grossesse lorsqu'elle est utilisée aux doses recommandées.
Oxymétazoline et xylométazoline	• Aucun risque tératogène décelé dans 2 études épidémiologiques réalisées auprès de 250 et 461 enfants exposés *in utero* à l'oxymétazoline et à la xylométazoline, respectivement, au premier trimestre[27,43]. • Aucun risque tératogène identifié dans une étude réalisée auprès de 790 femmes traitées avec un décongestionnant, dont 197 femmes avec l'oxymétazoline (trimestre non précisé)[44]. • Une dose unique d'oxymétazoline 0,05 % administrée à 12 femmes enceintes au troisième trimestre n'a eu aucun effet significatif sur les paramètres hémodynamiques fœto-maternels[53].	Ces médicaments ne comportent pas de risque connu durant la grossesse lorsqu'ils sont utilisés aux doses recommandées. Ils constituent des agents de première intention pour soulager la congestion nasale associée au rhume ou à la grippe.
Phényléphrine	Voir la section « Décongestionnants systémiques ».	L'utilisation par voie topique comporte probablement aussi peu de risques que les autres décongestionnants topiques. L'utilisation des agents à longue durée d'action est préférable en raison du risque moins élevé de congestion rebond.

Expectorants		
CHLORURE D'AMMONIUM	• Pas d'association à un risque tératogène accru dans une étude réalisée auprès de 365 femmes traitées au premier trimestre[29].	Les données limitées et l'efficacité antitussive peu documentée justifient d'éviter l'utilisation de ce médicament durant la grossesse. Les données peuvent néanmoins permettre de rassurer une patiente traitée avant de se savoir enceinte.
GUAIFÉNÉSINE	• Pas d'augmentation du risque d'anomalie majeure dans plusieurs études comptant plus de 1 500 enfants exposés *in utero*, dont plus de 600 au premier trimestre[27,29,43].	Malgré des données d'innocuité rassurantes, l'efficacité de la guaifénésine comme expectorant est controversée et mal documentée[54].
Produits de santé naturels		
ÉCHINACÉE - *E. purpura* - *E. pallida* - *E. angustifolia*	• Voir le chapitre 7 « Produits de santé naturels ».	Les données limitées et l'efficacité marginale de ces produits empêchent de recommander leur emploi durant la grossesse[2]. Une exposition avant que la patiente ne sache qu'elle est enceinte comporte probablement un risque faible, s'il existe.
GINSENG D'AMÉRIQUE DU NORD - *Panax quinquefolius*		
VITAMINE C	• Selon Santé Canada, les apports nutritionnels recommandés sont fixés à 85 mg par jour et les apports maximaux tolérables, à 2 000 mg par jour durant la grossesse[55]. • 2 cas de scorbut néonatal décrits anciennement chez des enfants dont la mère recevait 400 mg par jour de vitamine C durant la grossesse[29]. • Plusieurs études ayant évalué l'efficacité des suppléments de vitamine C pour la prévention de certaines complications de la grossesse (1 000 mg par jour, souvent à partir du deuxième trimestre et en combinaison avec d'autres agents, notamment la vitamine E) ont suggéré une augmentation possible de certains risques maternels sans augmentation du risque d'issue néonatale défavorable[56] ; il faut toutefois souligner que ces données portaient sur des populations à risque de complications.	Les suppléments de vitamine C à des doses élevées (200 mg ou plus par jour) sont inefficaces pour soulager les symptômes du rhume[2] et devraient donc être évités durant la grossesse. L'efficacité préventive de ces suppléments est également limitée. Les données d'innocuité sont cependant rassurantes.
ZINC	• Voir le chapitre 22 « Pathologies hépatiques » pour les données d'innocuité du zinc à des doses supérieures aux apports maximaux tolérables durant la grossesse (40 mg par jour de zinc élémentaire)[55].	Les doses de zinc associées à une diminution de la durée et de l'intensité des symptômes du rhume sont généralement supérieures aux apports maximaux tolérables durant la grossesse[57]. De plus, l'efficacité controversée et le potentiel d'effets indésirables de certaines préparations commerciales de zinc (nausées, anosmie)[2] suggèrent d'éviter l'emploi de ce produit pour la prévention ou le traitement du rhume durant la grossesse.

Vaccins antigrippaux		
Vaccin antigrippal inactivé (diverses préparations commerciales disponibles par voie intramusculaire ou intradermique)	• Voir le chapitre 31 « Immunisation » pour les données d'innocuité.	La plupart des préparations disponibles contiennent de faibles quantités de thimérosal qui n'ont pas été associées à des effets néfastes neurodéveloppementaux[9]. La fièvre est un effet indésirable rare qui doit être contré par l'administration d'acétaminophène.
Vaccin antigrippal vivant atténué		Par mesure de prudence, le vaccin antigrippal inactivé est à privilégier chez la femme enceinte. Néanmoins, une femme qui a reçu le vaccin antigrippal vivant atténué avant de savoir qu'elle est enceinte devrait être rassurée.
Autres traitements		
Étafédrine	• Aucune donnée sur l'innocuité durant la grossesse ou la pharmacologie du médicament n'a été retracée.	Il est impossible d'évaluer les risques.
Ipratropium (voie intranasale)	• Voir le chapitre 27 « Asthme » pour les données d'innocuité de l'ipratropium. • Selon le fabricant, la biodisponibilité de l'ipratropium par voie intranasale est inférieure à 20 %.	Puisque les données d'innocuité de l'ipratropium sont rassurantes mais limitées, son utilisation devrait être réservée aux femmes enceintes incommodées de façon importante par la rhinorrhée associée au rhume.
Pastilles (ingrédients divers)	• L'innocuité durant la grossesse de certains médicaments contenus dans les pastilles a été évaluée : par ex., l'exposition au cétylpyridium et à la benzocaïne n'a pas été associée à des risques pendant la grossesse[3].	Les pastilles contiennent généralement divers principes actifs en faible quantité. Aux doses recommandées, il est peu probable que ces agents posent des risques pour l'embryon ou le fœtus. Vu leur efficacité limitée toutefois, il peut être préférable d'utiliser des gargarismes à l'eau saline et de l'acétaminophène si la douleur est importante.

Rhume et grippe durant l'allaitement

Les recommandations concernant la prise en charge des nouveau-nés de mères infectées par l'influenza à la fin de la grossesse et pendant l'accouchement, qui ont récemment été révisées par une équipe américaine[10], ne seront pas décrites dans ce chapitre. Le lecteur intéressé pourra s'y référer.

Le rhume ou la grippe ne sont pas des contre-indications à l'allaitement maternel[58]. Cependant, les précautions d'usage s'imposent pour limiter le risque de transmission de l'infection virale par les gouttelettes respiratoires ou par les contacts directs lors des soins à l'enfant. On rappellera à la mère et à l'entourage l'importance de se laver fréquemment les mains et de se couvrir la bouche lors des accès de toux, entre autres. Vu la gravité potentielle d'une infection chez le jeune enfant, la mère infectée par l'influenza peut en outre envisager le port du masque[58].

Les traitements recommandés durant l'allaitement sont présentés au tableau I.

Le tableau III résume les données de transfert des médicaments dans le lait maternel.

Tableau III
Transfert dans le lait maternel des médicaments utilisés pour la prévention ou le traitement des symptômes du rhume et de la grippe

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Antihistaminiques		
Voir le chapitre 26 « Rhinite allergique ».		
Antitussifs		
CLOFÉDANOL (OU CHLOPHÉDIANOL)	• Transfert inconnu dans le lait maternel.	Étant donné sa structure apparentée à celle de la diphenhydramine, on peut supposer qu'une exposition occasionnelle comporte peu de risques. D'autres agents antitussifs mieux attestés devraient toutefois être privilégiés.
CODÉINE	Voir le chapitre 40 « Douleur ».	Une utilisation à des doses antitussives pendant moins de 3 à 4 jours pose peu de risques pour le nourrisson, particulièrement en dehors de la période néonatale[29,59]. Des précautions et un suivi s'imposent si le traitement doit être prolongé (voir le chapitre 40 « Douleur »). La codéine devrait être réservée en deuxième intention comme antitussif étant donné ses effets indésirables plus fréquents que le dextrométhorphane.
DEXTRO-MÉTHORPHANE	• Données pharmacocinétiques : - BD orale : 100 %[60] ; - T½ : moins de 4 heures[60]. • Transfert inconnu dans le lait maternel.	Étant donné sa structure similaire à celle de la codéine, ses propriétés pharmacocinétiques et le fait qu'il présente peu d'effets indésirables aux doses usuelles, son utilisation à court terme ne pose pas de risques pour le nourrisson allaité[59].
HYDROCODONE	• Faible passage de l'hydrocodone mesuré dans le lait maternel de 2 femmes dans une étude ne mesurant pas les métabolites actifs de l'hydrocodone (dont fait partie l'hydromorphone)[59]. • Mesures lactées sériées effectuées chez 30 femmes allaitant et recevant 30 mg par jour ou moins d'hydrocodone en postpartum immédiat : les chercheurs ont calculé qu'un nourrisson reçoit en moyenne 1,5 % des doses pédiatriques, et au maximum 10 %, en tenant compte de la contribution de l'hydromorphone[59] ; concentrations plus importantes d'hydromorphone mesurées dans le lait de 2 femmes qui pourraient être des métabolisatrices ultrarapides du CYP2D6 (voir codéine dans le chapitre 40 « Douleur »). • 2 cas d'effets indésirables (somnolence, dépression respiratoire) rapportés chez des enfants allaités dont la mère recevait des doses analgésiques d'hydrocodone[59].	L'utilisation à des doses antitussives pendant moins de 3 à 4 jours pose peu de risques pour le nourrisson ; néanmoins, comme avec les autres opioïdes, et notamment ceux dont le métabolisme est sujet au polymorphisme génétique comme la codéine, un suivi des effets indésirables possibles chez l'enfant (sédation, hypotonie, léthargie, faible succion, constipation) s'impose[59]. Il est préférable d'utiliser le dextrométhorphane étant donné son profil d'effets indésirables plus favorable.

Norméthadone	• Transfert inconnu dans le lait maternel. • Métabolite de la méthadone : voir le chapitre 40 « Douleur ».	L'utilisation de la norméthadone est déconseillée pendant l'allaitement en raison de ses effets sédatifs : le recours au dextrométhorphane, associé à moins d'effets indésirables, devrait être privilégié.
Antiviraux antigrippaux		
Amantadine	• Données pharmacocinétiques[60] : - PM : 151 daltons ; - BD orale : environ 90 % ; - LPP : 67 ; - T½ : jusqu'à 28 heures. • Transfert inconnu dans le lait maternel.	L'effet inhibiteur de l'amantadine sur la prolactine, et donc sur la production de lait, suggère de faire preuve de prudence lorsqu'on l'utilise chez la femme qui allaite[60]. Son emploi n'est pas justifié actuellement compte tenu de la résistance des souches de virus circulant.
Oseltamivir	• Transfert très faible du médicament et de son métabolite actif dans le lait maternel chez 8 femmes : on estime qu'un enfant allaité reçoit entre 9 et 12 µg par kg par jour lors d'un traitement maternel à 75 mg 2 fois par jour, soit moins de 1 % des doses pédiatriques recommandées[59].	L'oseltamivir est compatible avec l'allaitement en raison des faibles doses transférées dans le lait et de la courte durée de traitement. Son emploi a été jugé compatible avec l'allaitement par la plupart des organismes gouvernementaux et des groupes d'experts pendant la pandémie d'influenza A (H1N1).
Zanamivir	• Données pharmacocinétiques : - LPP : moins de 10 %[60] ; - BD pulmonaire : 4 à 17 %[29] ; - BD orale : environ 2 %[39] ; - T½ : 2,5 à 5 heures[39]. • Transfert inconnu dans le lait maternel.	Compte tenu de sa faible biodisponibilité pulmonaire et de ses caractéristiques pharmacocinétiques, il est peu probable que le zanamivir comporte un risque significatif pour le nourrisson allaité. Son emploi a été jugé compatible avec l'allaitement par la plupart des organismes gouvernementaux et des groupes d'experts pendant la pandémie d'influenza A (H1N1)[39].
Décongestionnants systémiques		
Éphédrine	• Données pharmacocinétiques : - BD orale : 85 %[60] ; - T½ : 3 à 5 heures[60]. • Transfert inconnu dans le lait maternel.	Préférer la pseudoéphédrine, mieux connue. L'utilisation occasionnelle de l'éphédrine pose probablement peu de risques étant donné son élimination rapide ; le médicament devrait cependant être cessé si l'enfant présente des signes d'irritabilité ou des perturbations du sommeil, ou si la mère voit sa production de lait diminuer.
Hydroxyéphédrine	• Transfert inconnu dans le lait maternel. • Aucune donnée sur ses propriétés pharmacocinétiques n'a été retracée.	Voir les données sur l'éphédrine.
Phényléphrine	• Données pharmacocinétiques : - BD orale : 38 %[60] ; - T½ : 2 à 3 heures[60]. • Transfert inconnu dans le lait maternel.	Préférer la pseudoéphédrine, mieux connue. L'utilisation occasionnelle de la phényléphrine pose probablement peu de risques étant donné son élimination rapide et son absorption gastro-intestinale limitée.

PSEUDOÉPHÉDRINE	• Faible transfert dans le lait maternel : au cours d'une journée, l'enfant allaité reçoit entre 2 et 7 % de la dose maternelle ajustée au poids[61]. • Irritabilité parfois rapportée chez des nourrissons dont la mère recevait la pseudoéphédrine en combinaison avec un antihistaminique[59,60]. • Réduction de 24 % de la production lactée après une dose unique de 60 mg de pseudoéphédrine dans une étude réalisée auprès de 8 mères ; l'effet était plus marqué chez les mères qui allaitaient un nourrisson plus âgé[61].	L'utilisation occasionnelle de la pseudoéphédrine pendant quelques jours par la femme qui allaite pose peu de risques pour le nourrisson ; le médicament devrait cependant être cessé si la femme observe un effet sur sa production de lait ou de l'irritabilité chez le nourrisson.
Décongestionnants topiques		
NAPHAZOLINE **PHÉNYLÉPHRINE** **OXYMÉTAZOLINE** **XYLOMÉTAZOLINE**	• Transfert inconnu dans le lait maternel.	Étant donné les concentrations sanguines très faibles, l'utilisation de ces agents ne pose probablement pas de risques pour le nourrisson allaité.
Expectorants		
GUAIFÉNÉSINE	• Données pharmacocinétiques : - BD orale : 100 %[60] ; - T½ : moins de 7 heures[60]. • Transfert inconnu dans le lait maternel.	L'utilisation de la guaifénésine sur une courte période pose peu de risques étant donné son élimination rapide ; cependant, son efficacité douteuse empêche de recommander son emploi pendant l'allaitement.
CHLORURE D'AMMONIUM	• Transfert inconnu dans le lait maternel.	En l'absence de données, il est préférable d'éviter son utilisation durant l'allaitement.
Produits de santé naturels		
ÉCHINACÉE - *E. purpura* - *E. pallida* - *E. angustifolia*	• Voir le chapitre 7 « Produits de santé naturels » pour un commentaire général sur l'utilisation de ces produits durant l'allaitement. • Transfert documenté dans le lait maternel de certains alcaloïdes de l'échinacée[60] ; la portée clinique de ces observations est encore inconnue.	En raison du profil d'innocuité favorable de ces produits, certains experts sont d'avis qu'ils présentent un faible risque pour l'enfant allaité[60]. Cependant, leur efficacité controversée empêche de recommander leur emploi chez la femme qui allaite.
GINSENG D'AMÉRIQUE DU NORD - *Panax quinquefolius*	• Voir le chapitre 7 « Produits de santé naturels » pour un commentaire général sur l'utilisation de ces produits durant l'allaitement. • Aucune donnée sur l'utilisation du ginseng pendant l'allaitement n'a été retracée.	L'absence de données sur le transfert du ginseng dans le lait et son efficacité controversée empêchent de recommander son emploi chez la femme qui allaite. En outre, certaines recommandations suggèrent de l'éviter en raison de ses possibles effets œstrogéniques[61].
VITAMINE C	• Concentrations retrouvées dans le lait influencées par les apports maternels, mais concentrations lactées restent limitées même lors d'apports maternels allant jusqu'à 1 000 à 1 500 mg par jour[60].	Même si leur emploi pendant l'allaitement pose probablement peu de risques, les suppléments de vitamine C à des doses élevées (200 mg ou plus par jour) sont inefficaces pour soulager les symptômes du rhume[2].

Zinc	• Voir le chapitre 22 « Pathologies hépatiques » pour les données sur le transfert du zinc dans le lait maternel.	L'efficacité controversée des préparations de zinc en prévention ou en traitement du rhume ne justifie pas leur emploi chez la femme qui allaite.
Vaccins antigrippaux		
Vaccin antigrippal inactivé	• Voir le chapitre 31 « Immunisation ».	La femme qui allaite peut recevoir le vaccin antigrippal inactivé ou vivant atténué sans risque connu pour son nourrisson.
Vaccin antigrippal vivant atténué		
Autres traitements		
Étafédrine	• Aucune donnée sur les propriétés pharmacocinétiques n'a été retracée. • Transfert inconnu dans le lait maternel.	En l'absence de données, il est préférable d'éviter son utilisation durant l'allaitement.
Ipratropium (voie intranasale)	• Voir le chapitre 27 « Asthme ».	L'ipratropium peut être utilisé par la femme qui allaite sans risque attendu pour le nourrisson.
Pastilles	• Aucune donnée sur le transfert dans le lait de la plupart des principes actifs contenus dans les pastilles commercialisées au Canada n'a été retracée.	L'emploi de ces produits aux doses recommandées par le fabricant ne pose pas de risque connu pour le nourrisson allaité étant donné les faibles concentrations de principe actif retrouvées dans ces préparations.

BD : biodisponibilité ; LPP : liaison aux protéines plasmatiques ; T½ : temps de demi-vie ; PM : poids moléculaire

Références

1. Powrie RO. « Drugs in pregnancy. Respiratory disease ». *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15:913-36.
2. Simasek M, Blandino DA. « Treatment of the common cold ». *Am Fam Physician* 2007;75:515-20.
3. Ely JW. « Treatment of upper respiratory complaints in pregnancy ». Dans : Yankowitz J, Niebyl JR, eds. *Drug Therapy in Pregnancy*. 3e éd. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:33-46.
4. Zhang J, Cai WW. « Association of the common cold in the first trimester of pregnancy with birth defects ». *Pediatrics* 1993;92:559-63.
5. Métneki J, Puho E, Czeizel AE. « Maternal diseases and isolated orofacial clefts in Hungary ». *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2005;73:617-23.
6. Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM. « Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ». *MMWR Recomm* Rep 2011;60:1-24.
7. Irving WL, James DK, Stephenson T, et al. « Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study ». *BJOG* 2000;107:1282-9.
8. Acs N, Banhidy F, Puho E, Czeizel AE. « Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring ». *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2005;73:989-96.
9. Comité consultatif national de l'immunisation de l'Agence de la santé publique du Canada. « Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012 ». *Relevé des maladies transmissibles au Canada*; 2011.
10. Rasmussen SA, Kissin DM, Yeung LF, et al. « Preparing for influenza after 2009 H1N1: special considerations for pregnant women and newborns ». *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:S13-20.

11. Aoki FY, Allen VD, Stiver HG, Evans GA. « The use of antiviral drugs for influenza: guidance for practitioners 2012/2013 » *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2012 ; 23(4):e79-e92.
12. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. « Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women ». *Am J Epidemiol* 1998;148:1094-102.
13. Mosby LG, Rasmussen SA, Jamieson DJ. « 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature ». *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:10-8.
14. Van Kerkhove MD, Vandemaele KA, Shinde V, et al. « Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis ». *PLoS Med* 2011;8:e1001053.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). « Maternal and infant outcomes among severely ill pregnant and postpartum women with 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, April 2009-August 2010 ». *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1193-6.
16. Oster ME, Riehle-Colarusso T, Alverson CJ, Correa A. « Associations between maternal fever and influenza and congenital heart defects ». *J Pediatr* 2011;158:990-5.
17. Moretti ME, Bar-Oz B, Fried S, Koren G. « Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: systematic review and meta-analysis ». *Epidemiology* 2005;16:216-9.
18. Pierce M, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P, Knight M. « Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study ». *BMJ* 2011;342:d3214.
19. Dubar G, Azria E, Tesniere A, et al. « French experience of 2009 A/H1N1v influenza in pregnant women ». *PLoS One* 2010; 5.
20. Ebert T, Kotler M. « Prenatal exposure to influenza and the risk of subsequent development of schizophrenia ». *Isr Med Assoc J* 2005;7:35-8.
21. Gruslin A, Steben M, Halperin S, Money DM, Yudin MH. « Immunization in pregnancy ». *J Obstet Gynaecol Can* 2009 ; 31:1085-101.
22. Ministère de la Santé et des Services sociaux. *Protocole d'immunisation du Québec* (PIQ). 2012:311-20E.
23. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al. « Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010 ». *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-62.
24. ACOG Committee Opinion No. 468: « Influenza vaccination during pregnancy ». *Obstet Gynecol* 2010;116:1006-7.
25. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et al. « Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States ». *JAMA* 2010;303:1517-25.
26. Beigi RH, Han K, Venkataramanan R, et al. « Pharmacokinetics of oseltamivir among pregnant and nonpregnant women ». *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:S84-8.
27. Aselton P, Jick H, Milunsky A, Hunter JR, Stergachis A. « First-trimester drug use and congenital disorders ». *Obstet Gynecol* 1985;65:451-5.
28. Einarson A, Lyszkiewicz D, Koren G. « The safety of dextromethorphan in pregnancy: results of a controlled study ». *Chest* 2001;119:466-9.
29. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
30. Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E. « Epidemiologic analysis of prenatal exposure to cough medicines containing dextromethorphan: no evidence of human teratogenicity. » *Teratology* 2001;63:38-41.
31. Rosa F. « Amantadine pregnancy experience ». *Reprod Toxicol* 1994;8:531.
32. Levy M, Pastuszak A, Koren G. « Fetal outcome following intrauterine amantadine exposure ». *Reprod Toxicol* 1991;5:79-.
33. Greer LG, Sheffield JS, Rogers VL, Roberts SW, McIntire DD, Wendel GD, Jr. « Maternal and neonatal outcomes after antepartum treatment of influenza with antiviral medications ». *Obstet Gynecol* 2010;115:711-6.
34. Donner B, Niranjan V, Hoffmann G. « Safety of oseltamivir in pregnancy: a review of preclinical and clinical data ». *Drug Saf* 2010;33:631-42.
35. Ward P, Small I, Smith J, Suter P, Dutkowski R. « Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic ». *J Antimicrob Chemother* 2005;55:i5-i21.
36. Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, Garcia-Bournissen F, Koren G, Ito S. « Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women ». *CMAJ* 2009;181:55-8.

37. Svensson T, Granath F, Stephansson O, Kieler H. « Birth outcomes among women exposed to neuraminidase inhibitors during pregnancy ». *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:1030-4.

38. Greer LG, Leff RD, Rogers VL, et al. « Pharmacokinetics of oseltamivir according to trimester of pregnancy ». *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:S89-93.

39. Skalli S, Ferreira E, Bussieres JF, Allenet B. « Grippe A/H1N1v 2009, grossesse et allaitement : quel antiviral choisir ? ». *Ann Pharm Fr* 2010;68:269-74.

40. Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. « First trimester maternal medication use in relation to gastroschisis ». *Teratology* 1992;45:361-7.

41. Chaudhuri K, Gonzales J, Jesurun CA, Ambat MT, Mandal-Chaudhuri S. « Anaphylactic shock in pregnancy: a case study and review of the literature ». *Int J Obstet Anesth* 2008;17:350-7.

42. Zierler S, Rothman KJ. « Congenital heart disease in relation to maternal use of Bendectin and other drugs in early pregnancy ». *N Engl J Med* 1985;313:347-52.

43. Jick H, Holmes LB, Hunter JR, Madsen S, Stergachis A. « First-trimester drug use and congenital disorders ». *JAMA* 1981;246:343-6.

44. Schatz M, Zeiger RS, Harden K, Hoffman CC, Chilingar L, Petitti D. « The safety of asthma and allergy medications during pregnancy ». *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:301-6.

45. Werler MM. « Teratogen update: pseudoephedrine ». *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2006;76:445-52.

46. Shaw GM, Todoroff K, Velie EM, Lammer EJ. « Maternal illness, including fever and medication use as risk factors for neural tube defects ». *Teratology* 1998;57:1-7.

47. Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, Lam PK, Curry CJ. « Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis ». *Teratology* 1996 ; 54 : 84-92.

48. Smith CV, Rayburn WF, Anderson JC, Duckworth AF, Appel LL. « Effect of a single dose of oral pseudoephedrine on uterine and fetal Doppler blood flow ». *Obstet Gynecol* 1990;76:803-6.

49. Hernandez RK, Mitchell AA, Werler MM. « Decongestant use during pregnancy and its association with preterm delivery ». *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2010 ; 88 : 715-21.

50. Kallen BA, Olausson PO. « Use of oral decongestants during pregnancy and delivery outcome ». *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:480-5.

51. Gilbert C, Mazzotta P, Loebstein R, Koren G. « Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis: a critical review ». *Drug Saf* 2005;28:707-19.

52. Dageville C, Joly E, Spreux A, Berard E. « Toxicité néonatale de la naphazoline administrée durant la grossesse ». *Thérapie* 1995;50:472-3.

53. Rayburn WF, Anderson JC, Smith CV, Appel LL, Davis SA. « Uterine and fetal Doppler flow changes from a single dose of a long-acting intranasal decongestant ». *Obstet Gynecol* 1990 ; 76 : 180-2.

54. Roy H. « Viral rhinitis, influenza, sinusitis and pharyngitis ». Dans : Repchinsky C, ed. *Patient Self-Care: Helping your patients make therapeutic choices.* 2e éd. Ottawa: Association des pharmaciens du Canada; 2010.

55. Santé Canada. *Tableau des apports nutritionnels de référence*, 2010. www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/reference/table/index-fra.php [consulté le 23 novembre 2011]

56. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP, Hassan SS. « Supplementation with vitamins C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis ». *Am J Obstet Gynecol* 2011 ; 204 : 503 e1-12.

57. Singh M, Das RR. « Zinc for the common cold ». *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD001364.

58. Lawrence RA, Lawrence RM. *Breastfeeding: A guide for the medical profession.* 7e éd. Maryland Heights: Elsevier; 2011.

59. *LactMed (Drugs and Lactation Database)*, 2011. http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT [consulté le 17 janvier 2012]

60. Hale TW. *Medications and Mothers' Milk.* 14th ed. Amarillo: Hale Publishing; 2010.

61. Aljazaf K, Hale TW, Ilett KF, et al. « Pseudoephedrine: effects on milk production in women and estimation of infant exposure via breastmilk ». *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:18-24.

Chapitre 39

Tuberculose

Josiane Bégin et Lyne Tardif

Généralités

Définition

La tuberculose est une maladie infectieuse à mycobactérie. Elle se présente sous la forme d'une infection latente ou d'une tuberculose active. La primo-infection est le plus souvent silencieuse cliniquement (certains peuvent avoir de la fièvre, un malaise, un érythème noueux ou de la pleurésie) et guérit spontanément. Les micro-organismes restent ensuite dans l'organisme sous forme dormante. L'individu est alors porteur d'une infection tuberculeuse latente. Même s'il est asymptomatique et non contagieux, il obtient généralement un résultat positif au test cutané à la tuberculine (TCT). L'infection latente tuberculeuse peut devenir active. L'individu, bien que généralement asymptomatique, présente alors un risque de contagion. Environ 10 % des personnes atteintes de la forme latente développent l'infection active au cours de leur vie si elles ne reçoivent pas de traitement adéquat. Le risque est plus élevé durant les deux années suivant l'infection primaire[1,2]. La tuberculose affecte le plus souvent les poumons à la suite d'une dissémination par voie bronchique des bacilles à partir du nodule de primo-infection. Toutefois, il est possible que les bacilles tuberculeux se propagent vers d'autres organes comme les ganglions, les reins, le tractus génito-urinaire et les os par dissémination hématogène. La tuberculose pulmonaire se caractérise généralement par de la toux avec ou sans hémoptysie, de la fièvre, des sueurs

nocturnes, une perte de poids et un malaise général, mais elle peut également être initialement asymptomatique et présenter un risque de contagion. Lorsque des sites extra-pulmonaires sont atteints, les symptômes sont moins spécifiques[1,3]. La tuberculose entraîne graduellement la destruction des tissus touchés et peut mener au décès[1].

Épidémiologie

Un tiers de la population mondiale est porteur de l'infection tuberculeuse latente et court le risque de développer la forme active de l'infection[3,4]. Plus de 90 % des cas se concentrent dans les pays en voie de développement avec une prédominance en Asie et en Afrique[3,4]. L'âge médian des patients atteints de la tuberculose active est maintenant de 30 ans, alors qu'il était auparavant de 50 ans. Ce changement épidémiologique fait en sorte que plus de femmes en âge de procréer en sont atteintes, notamment dans les régions où la co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est prévalente[3,5,6]. En 2007, au Québec, le nombre de cas de tuberculose active rapportés s'élevait à 229, ce qui correspond à une incidence de 3 cas pour 100 000 habitants[7]. Les groupes les plus touchés sur le territoire canadien demeurent les autochtones et les personnes nées à l'étranger (risque plus élevé pendant les cinq premières années suivant l'arrivée)[7,8]. Si les données disponibles montrent une diminution progressive de l'incidence de la maladie au cours des dernières années dans la population générale, l'incidence chez les autochtones demeure stable et l'amélioration observée chez les personnes nées à l'étranger est plutôt modeste[7,8].

Étiologie

La tuberculose est une infection causée par des mycobactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis*[8]. La transmission s'effectue par inhalation de microgouttelettes produites et dispersées dans l'air lorsque la personne atteinte de l'infection active pulmonaire tousse, éternue ou parle[1]. On estime à environ 30 % la proportion de personnes qui seront infectées à la suite d'un contact prolongé avec une personne contagieuse[1].

Facteurs de risque

Les populations les plus à risque d'exposition à la tuberculose et les populations les plus à risque de développer l'infection active sont présentées dans le tableau I.

Tableau I
Populations à risque augmenté d'exposition et de progression vers l'infection active[8,9]

Risque augmenté d'exposition
• Autochtones • Immigrants • Professionnels de la santé • Résidents d'un établissement de soins de santé de longue durée • Personnes du milieu carcéral • Personnes sans domicile fixe • Utilisateurs de drogues injectables • Personnes habitant dans des zones à forte densité de population
Risque augmenté de développer l'infection active chez les patients souffrant de :
• Immunosuppression (infection au VIH, nourrissons, personnes âgées) • Diabète mellitus • Hémophilie • Insuffisance rénale chronique • Tumeur maligne • Silicose

Effets de la grossesse sur la tuberculose

Bien que la grossesse soit associée à une immunité diminuée, il ne s'agit pas d'un facteur de risque d'évolution vers l'infection tuberculeuse active[5]. La présentation clinique en grossesse ressemble à celle de la femme non enceinte, mais, dans certains cas, la symptomatologie est moins spécifique. On a observé une proportion plus importante de femmes enceintes asymptomatiques atteintes de la forme active de l'infection comparativement à la population de femmes non enceintes[10]. De plus, certains signes et symptômes peuvent être confondus avec les manifestations normalement observées au cours de la grossesse. En effet, la fatigue, la sensation de malaise général, les nausées, les vomissements, l'inconfort au niveau du dos et de l'abdomen rendent le diagnostic plus difficile et le retardent dans de nombreux cas[3]. Pour ces raisons, un dépistage précoce est recommandé pour toute femme enceinte qui présente des facteurs de risque et montre des signes et symptômes non spécifiques de l'infection tuberculeuse[6,11]. Des données récentes suggèrent que la proportion de cas de tuberculose extra-pulmonaire chez les femmes enceintes appartenant à des minorités ethniques récemment immigrées serait aussi importante que la proportion de cas de tuberculose pulmonaire. Toutefois, ces observations ne peuvent pour l'instant s'appliquer à l'ensemble des femmes enceintes. Jusqu'à présent, il a été montré que la proportion de tuberculose extra-pulmonaire chez les femmes enceintes oscille entre 5 et 10 % des cas, une proportion comparable à celle obtenue chez les femmes non enceintes[12].

Selon une étude réalisée auprès de 215 femmes suivies sur une période de 10 ans, les femmes enceintes ayant reçu un traitement adéquat pour une tuberculose pulmonaire dans le passé ne présentent pas de risque augmenté de réactivation de la maladie[2,10,12].

Effets de la tuberculose sur la grossesse

Si la tuberculose active est associée à des complications pour la femme enceinte et le fœtus lorsque la mère ne reçoit pas de traitement, elle n'est pas considérée comme tératogène[12]. La femme enceinte atteinte de tuberculose active présente des risques plus importants d'avortement spontané, de prééclampsie, de saignements vaginaux et de travail préterme que la femme enceinte non atteinte[3,5,11]. Le risque de faible poids à la naissance, de prématurité et de faibles scores d'Apgar est par ailleurs augmenté chez le nouveau-né d'une mère non traitée[3,5,11,13]. On observe également une augmentation du risque de mortalité et de morbidité périnatales[5,11]. Ces complications semblent plus fréquentes en présence de tuberculose extra-pulmonaire[3]. L'emploi de traitements efficaces avec les agents antituberculeux a grandement amélioré le pronostic pour la femme enceinte atteinte de tuberculose active et pour son enfant[2].

Effets néonatals

Le développement de l'infection chez le nouveau-né peut se produire par transmission verticale au cours de la grossesse ou par contact étroit avec une personne infectée après la naissance. Il est souvent difficile de faire la différence entre les deux modes de transmission et il est préférable d'utiliser le terme « infection périnatale ». La transmission verticale est très rare[2,3,9,14]. Elle est plus susceptible de se produire lorsque la mère présente une endométrite tuberculeuse ou une tuberculose disséminée[9,14]. Le fœtus devient alors infecté par voie transplacentaire en aspirant du liquide amniotique contaminé ou par voie hématogène via la veine ombilicale[3,5,9,15]. Cette forme de tuberculose est associée à un taux de mortalité de près de 50 %[5,9,11,14]. Le second mode de transmission, qui est beaucoup plus fréquent, est l'exposition respiratoire aux microgouttelettes de la mère ou d'un membre de la famille contagieux[3,912].

Effets à long terme

Chez la mère

Il a été rapporté que la tuberculose influence la fertilité des femmes. À l'échelle mondiale, 5 à 10 % des femmes infertiles sont atteintes de tuberculose génitale, mais l'incidence est de moins de 1 % aux États-Unis. De plus, les femmes atteintes de tuberculose (génitale ou non) souffrent plus souvent de troubles menstruels[3].

Outils d'évaluation

Les femmes enceintes qui présentent des facteurs de risque ou des symptômes suggérant une tuberculose active ou qui ont été récemment exposées devraient être évaluées[3,5]. La grossesse ne constitue pas une contre-indication au TCT et ce

test est approprié comme première étape du diagnostic[8,16]. L'usage du test sanguin détectant la libération des interférons γ par technique immuno-enzymatique (ELISA), commercialisé au Canada sous le nom de Quantiferon[MD], ne pose pas de risque pour la santé de la mère et de l'enfant. Cependant, il n'a pas été validé chez la femme enceinte[3,13]. Lorsque le TCT est positif ou que les circonstances suggèrent la présence d'une infection active, une radiographie du thorax est indiquée[6]. Une exposition à moins de 10 mGy (1 rad) ne pose aucun risque pour le fœtus[17]. Avec une protection abdominale, une radiographie du poumon expose le fœtus à moins de 0,1 mGy et une tomodensitométrie à près de 1 mGy[18].

Test de suivi recommandé pendant la grossesse

Tests d'évaluation fœtale

Aucune évaluation prénatale n'est indiquée d'emblée. L'échographie permet d'estimer le poids du fœtus lorsqu'il y a suspicion clinique de retard de croissance[3].

Évaluation post-partum

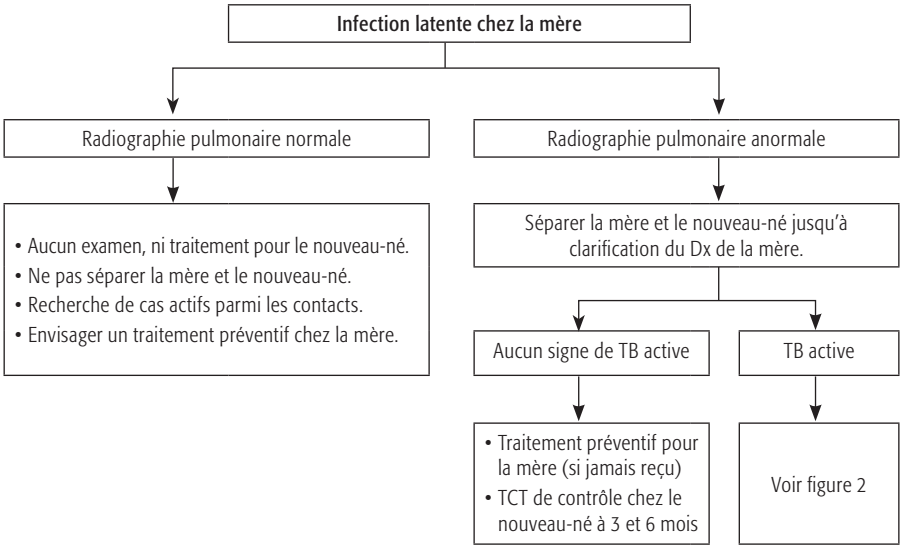
Après la naissance, différentes prises en charge du nouveau-né sont possibles en fonction du statut de l'infection de la mère. Les figures 1 et 2 présentent les démarches à entreprendre selon la forme d'infection présentée par la mère. Dans la plupart des cas, la contagiosité de la mère prend fin après deux semaines de traitement adéquat en raison de la diminution importante de la toux. Pour lever l'isolement respiratoire, trois frottis d'expectorations négatifs consécutifs et une amélioration clinique significative sont généralement requis[8].

Traitements recommandés pendant la grossesse

Mesures non pharmacologiques

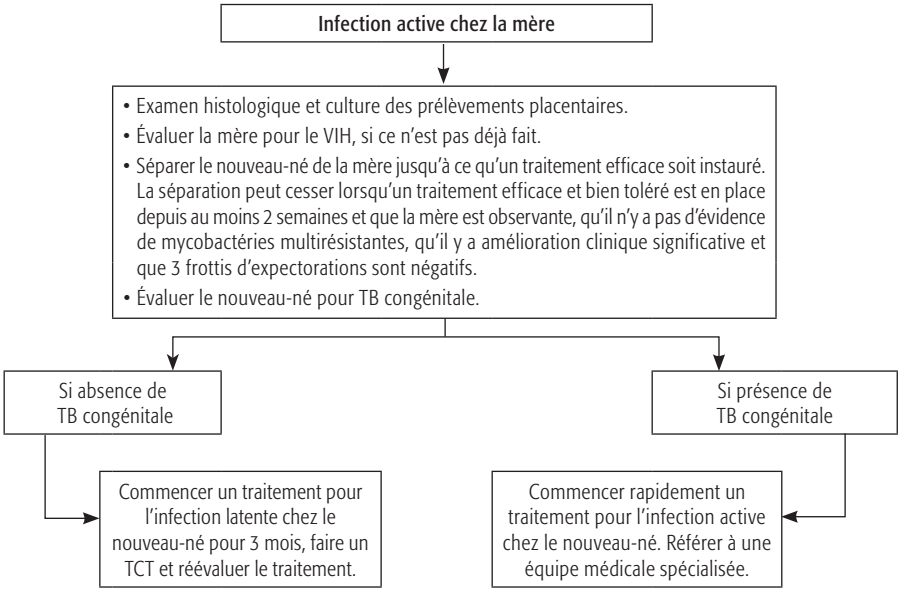
Les mesures non pharmacologiques consistent principalement à la prévention de la transmission de l'infection. Des protocoles concernant l'isolement respiratoire, la ventilation des chambres et le port du masque sont mis en place dans les établissements de santé[8]. Puisque la tuberculose est une maladie à déclaration et à traitement obligatoires, les organismes de santé publique jouent un rôle important, notamment pour minimiser les risques d'éclosion de cas[8,9].

Figure 1
Suivis et évaluations en post-partum à effectuer dans le cas où la mère présente une infection tuberculeuse latente[8,18]



Dx : diagnostic ; TB : tuberculose

Figure 2
Suivis et évaluations en post-partum à effectuer dans le cas où la mère présente une infection tuberculeuse active[8,18]



TB : tuberculose ; TCT : test cutané à la tuberculine ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Traitements pharmacologiques

Immunisation

Le vaccin contre la tuberculose (BCG) n'est pas administré dans le cadre du programme d'immunisation du Québec. Son administration est plutôt rare. Une méta-analyse de 10 études cas-témoins a estimé l'efficacité de ce vaccin à 50 % chez l'adulte[8]. Son utilité est davantage démontrée chez le nouveau-né, car il contribue à prévenir les formes les plus sévères de l'infection comme la méningite tuberculeuse et la tuberculose disséminée avec une efficacité de 64 % et 78 % respectivement[16]. La vaccination du nouveau-né peut être envisagée de façon exceptionnelle si la situation au domicile suggère un risque élevé d'exposition et de transmission et si les personnes qui y habitent sont peu fiables[14]. Dans ces cas, il est fortement recommandé de consulter un expert[16]. L'administration du vaccin au cours de la grossesse a déjà été abordée au chapitre 31 « Immunisation ».

Infection tuberculeuse latente

Le traitement de l'infection latente en grossesse soulève la controverse, notamment en raison du risque d'hépatite induite par l'INH. À ce jour toutefois, aucune donnée concluante n'a pu démontrer un risque augmenté durant la grossesse et jusqu'à 12 mois en post-partum[5,8]. En règle générale, le traitement est envisagé s'il y a eu une conversion récente du TCT, une co-infection par le VIH, une exposition récente ou en présence d'autres facteurs de risque[3,7,9,11]. De plus, il est admis que les traitements commencés avant la grossesse ne doivent pas être interrompus[5,11]. Pour ce qui est du meilleur moment pour commencer le traitement, les avis divergent. Certains estiment qu'il doit être entrepris sans délai et d'autres, après le premier trimestre. Certains auteurs suggèrent de reporter le traitement trois mois après l'accouchement (fin de la période à risque possiblement augmenté d'hépatotoxicité) pour les femmes enceintes qui présentent un faible risque d'évolution vers l'infection active[5,19]. D'autres experts optent pour un traitement au cours de la grossesse pour toutes les patientes atteintes de l'infection latente. Le suivi de grossesse permet en effet une meilleure observance chez une population souvent susceptible d'être perdue au suivi après l'accouchement[10,19].

Infection tuberculeuse active

Les complications associées à l'infection tuberculeuse active surpassent les risques de toxicité liés aux agents antituberculeux. Il est donc justifié de commencer un traitement au cours de la grossesse dès que le diagnostic est confirmé[5,8]. Il existe une controverse à savoir si un traitement rapide réduit les risques au point que les issues seraient identiques à celles d'une grossesse normale. Une étude prospective réalisée en Inde n'a démontré aucune différence entre les issues de grossesse d'un groupe de femmes traitées et celles d'un groupe de femmes non atteintes de tuberculose ; les seules exceptions étaient chez les femmes qui avaient commencé leur traitement plus tard dans la grossesse[20]. Les recommandations concernant

les régimes thérapeutiques à favoriser en grossesse diffèrent selon les organismes consultés. En Amérique du Nord, l'Association pulmonaire du Canada et les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) préconisent en première intention le régime thérapeutique composé de l'INH, la rifampine et l'EMB pour une durée de neuf mois. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires favorisent en première ligne le régime combinant l'INH, la rifampine et la pyrazinamide pour une durée de six mois[10,11,21]. Les recommandations nord-américaines excluent la pyrazinamide en raison de l'absence de données démontrant son innocuité en grossesse. Les organismes internationaux recommandent tout de même la pyrazinamide, car son usage en concomitance avec l'INH et la rifampine permet de réduire la durée du traitement à six mois et d'ainsi améliorer l'observance. De plus, le recours à la pyrazinamide en combinaison avec l'INH et la rifampine améliore significativement la conversion des expectorations après deux mois de traitement comparativement à la combinaison INH, rifampine et EMB[11].

Quel que soit le régime thérapeutique retenu, le traitement de l'infection tuberculeuse active se déroule en deux phases. Lors de la phase initiale, ou intensive, les antituberculeux sont administrés de façon quotidienne pendant une période de deux mois ou moins lorsque les analyses de sensibilité des agents sont disponibles. Une association d'antituberculeux est utilisée dans le but d'éradiquer les mycobactéries qui se répliquent rapidement. Cette première phase est suivie d'une phase de continuation au cours de laquelle les antituberculeux peuvent être administrés de façon quotidienne ou selon un régime trihebdomadaire[8]. L'objectif de la deuxième phase est d'éradiquer les populations de mycobactéries qui se répliquent lentement. La durée totale du traitement peut être prolongée dans certains cas, selon la réponse thérapeutique. Il est essentiel de vérifier le profil local de résistance avant le début du traitement et de l'ajuster en fonction des analyses de sensibilité des antituberculeux.

Les traitements recommandés pendant la grossesse et l'allaitement sont résumés au tableau II. Les antituberculeux présentés sont ceux qui sont retenus pour le traitement d'une tuberculose non compliquée chez la femme enceinte. Ces agents sont à privilégier autant pour la tuberculose pulmonaire que pour les formes extra-pulmonaires, à l'exception des tuberculoses du système nerveux central, disséminée et ostéo-articulaire, qui présentent certaines particularités[8]. Les doses sont déterminées en fonction du poids corporel idéal[1,21]. Durant la grossesse et l'allaitement, les doses doivent donc être déterminées selon ce principe. Les données d'innocuité des médicaments durant la grossesse sont résumées au tableau III.

En présence de cas impliquant une multirésistance ou une ultrarésistance aux antituberculeux, ou encore une co-infection par le VIH, il est suggéré d'avoir recours aux organismes de santé publique ou de communiquer avec les responsables du programme provincial de lutte antituberculeuse pour obtenir l'avis d'un expert[3,5,11].

Observance au traitement

L'observance au traitement est essentielle pour parvenir à la guérison et prévenir l'émergence de la résistance. Malheureusement, chez la femme enceinte, les craintes soulevées par l'utilisation des médicaments durant la grossesse peuvent faire obstacle à l'adhésion au traitement et au succès thérapeutique. Dans la thérapie sous observation directe (TOD), un professionnel de la santé assiste à la prise des médicaments dans le but d'assurer la fidélité au traitement. Cette solution peut être proposée lorsque l'observance est problématique et elle est obligatoire lorsque le régime trihebdomadaire est retenu[8,11].

Tableau II
Traitements recommandés durant la grossesse et l'allaitement

Ligne thérapeutique	Médicament	Dose	Suivi et commentaires
Première intention	**Isoniazide** (INH)	TB latente : 5 mg/kg par voie orale 1 fois par jour pendant 9 mois (maximum de 300 mg par dose). TB active : idem TB latente ou 15 mg/kg par voie orale 3 fois par semaine (maximum de 900 mg par dose)[3,22].	En raison du risque possible d'hépatotoxicité plus important en grossesse et jusqu'à 12 mois en post-partum, on recommande d'évaluer la fonction hépatique initialement et tous les mois au cours du traitement[3,113]. Un suivi des signes et symptômes d'atteinte hépatique est également suggéré : faiblesse, jaunisse, urines foncées, perte d'appétit, nausées et vomissements[23]. L'INH devrait être cessé lorsque le taux d'enzymes hépatiques est 5 fois plus élevé que la limite supérieure de la normale ou s'il y a présence d'ictère[6]. L'INH interfère avec le métabolisme de la pyridoxine, qui est impliquée dans la neurotransmission. Pour diminuer les risques de carence en pyridoxine pouvant entraîner de la toxicité au niveau neurologique, on ajoute systématiquement de la pyridoxine (25 mg 1 fois par jour) à l'INH durant la grossesse et l'allaitement. La supplémentation est essentielle, car les doses contenues dans les multivitamines prénatales ne sont pas suffisantes[11,21].
	Rifampicine (RMP)	TB latente : 10 mg/kg par voie orale 1 fois par jour pendant 4 mois (maximum de 600 mg par dose) si contre-indication à l'INH. TB active : idem TB latente ou 10 mg/kg par voie orale 3 fois par semaine (maximum de 600 mg par dose)[3,11,21,22].	La RMP peut causer de l'hépatotoxicité, notamment lorsqu'elle est associée à l'INH. Un suivi de la fonction hépatique est donc recommandé (voir les recommandations avec l'INH)[11,21]. La RMP peut colorer la salive, les urines et les lentilles cornéennes (rouge, orange), mais cela ne suppose aucun risque pour la santé de la mère et de l'enfant.

Première intention (suite)	**RIFAMPICINE** (RMP)		Puisque la RMP est un inducteur enzymatique pouvant accélérer le métabolisme fœtal de la vitamine K, son utilisation dans les semaines précédant l'accouchement pourrait être associée à une augmentation du risque d'hémorragie néonatale précoce, mais cette observation demeure controversée[11,23-25]. Certains auteurs recommandent l'administration de vitamine K par voie orale à la mère pendant les derniers mois de grossesse, mais cette recommandation ne fait pas l'unanimité. Selon les données actuelles, l'administration de vitamine K au nouveau-né dès la naissance (comme pour tous les nouveau-nés) et la surveillance étroite des symptômes d'hémorragie seraient amplement suffisantes[23].
	ÉTHAMBUTOL (EMB)	TB active : 15 à 25 mg/kg par voie orale 1 fois jour (maximum de 1 600 mg par dose) ou 25 à 30 mg/kg par voie orale 3 fois par semaine (maximum de 2,4 g par dose)[3,8,11,21].	Si la résistance locale à l'INH est inférieure à 4 %, l'EMB peut être cessé après la phase initiale du traitement[4,6]. Pour tous les patients recevant de l'EMB (y compris les femmes enceintes), un suivi ophtalmique mensuel est recommandé pour détecter la névrite rétrobulbaire (diminution de l'acuité visuelle et de la discrimination des couleurs rouge et vert)[8,22]. L'utilisation de l'EMB durant la grossesse ne semble pas associée à une toxicité oculaire pour le nouveau-né[23].
	PYRAZINAMIDE (PZA)	TB active : 15 à 30 mg/kg par voie orale 1 fois par jour (maximum de 2 g par dose) ou 50 mg/kg par voie orale 3 fois par semaine (maximum de 3 g par dose)[3,21].	Aucun suivi spécifique n'est nécessaire au cours de la grossesse et de l'allaitement.

Tableau III
Données sur l'innocuité des antituberculeux au cours de la grossesse

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
ACIDE PARA-AMINOSALICYLIQUE (PAS) (disponible au Canada par le Programme d'accès spécial)	• 5 cas d'anomalies congénitales rapportés chez 43 femmes traitées au premier trimestre dans une étude de cohortes ; aucun patron d'anomalies identifié[11,23]. • Incidence augmentée d'hypospadias, de malformations des membres et des oreilles parmi 123 expositions au cours de la grossesse (trimestre non précisé) ; les femmes recevaient entre 7 et 14 g de PAS par jour[24].	Il faut réserver l'utilisation du PAS aux cas pour lesquels les autres antituberculeux mieux documentés ne peuvent être utilisés ou ne sont pas suffisants. Ses importants effets gastro-intestinaux indésirables limitent également son utilisation[11].

Acide para-aminosalicylique (PAS) (disponible au Canada par le Programme d'accès spécial)	• 2 cas de malformations majeures (myéloméningocèle, *spina bifida* avec pied bot et hypospadias) rapportés parmi 74 nouveau-nés exposés *in utero* à un régime thérapeutique combinant le PAS avec l'INH ou SM pendant les 4 premiers mois de grossesse[26,27]. • 6 cas d'anomalies rapportés parmi 61 nouveau-nés exposés *in utero* à un régime thérapeutique combinant le PAS avec l'INH ou streptomycine (sn) pendant les 3 premiers mois de grossesse ; aucun lien de causalité établi[26,27]. • Analyse rétrospective de 175 expositions *in utero* au PAS combiné à au moins un autre agent parmi l'INH, la rifampicine, l'EMB et la streptomycine ; aucun effet tératogène noté (trimestre de grossesse non précisé)[28].	
Aminosides - Amikacine - Capréomycine (un polypeptide) - Kanamycine - Streptomycine (SM) (la capréomycine et la kanamycine sont disponibles au Canada par le Programme d'accès spécial)	• Voir le chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse ».	Dans le traitement de la tuberculose, les aminosides et la capréomycine devraient être utilisés en dernier recours en raison de leur association à des cas d'ototoxicité.
Amoxicilline/ acide clavulanique	• Voir le chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse ».	L'association amoxicilline/acide clavulanique peut être employée pour traiter la tuberculose multirésistante[11,29].
Cyclosérine (disponible au Canada par le Programme d'accès spécial)	• Aucun effet tératogène observé chez le rat à des doses supérieures à celles utilisées chez l'humain ; une seule espèce testée[23,28]. • 4 expositions à la cyclosérine dans une série de cas regroupant 6 enfants suivis à long terme après une exposition *in utero* à des agents de deuxième intention utilisés pour le traitement de femmes enceintes atteintes de tuberculose multirésistante ; aucune preuve d'effet toxique à long terme[30]. • Aucune malformation rapportée parmi 3 expositions au premier trimestre[24].	Les données concernant la cyclosérine sont très limitées. Il faut réserver son utilisation aux cas pour lesquels les autres antituberculeux mieux documentés ne peuvent être utilisés ou ne sont pas suffisants.
Éthambutol (EMB)	• Pas d'augmentation du taux de malformations majeures dans une analyse rétrospective de 655 expositions en grossesse, dont 320 au premier trimestre[11,29,30]. • Une étude rétrospective (incluse dans la référence ci-haut) a mis en évidence 7 malformations à la naissance lors d'un suivi post-natal effectué auprès des nouveau-nés de 42 femmes ayant reçu des doses appropriées d'EMB en combinaison avec d'autres antituberculeux pendant la grossesse ; aucun patron d'anomalies observé. Parmi les malformations rapportées, on note un mamelon surnuméraire, une hernie ombilicale et une hydrocèle. Le lien de causalité avec l'EMB n'a pu être établi[31,32].	L'EMB fait partie des agents de première intention pour traiter la tuberculose durant la grossesse.

ÉTHAMBUTOL (suite)	• Risque théorique de toxicité oculaire (diminution de l'acuité visuelle et de la discrimination des couleurs rouge et vert)[21] ; aucun cas de névrite optique rapporté chez les enfants exposés *in utero* à ce jour[11,302].	
ÉTHIONAMIDE (disponible au Canada par le Programme d'accès spécial)	• Anomalies du système nerveux central rapportées chez le rat[11,26,30]. Effets tératogènes observés chez la souris, le rat et le lapin avec des doses supérieures aux doses humaines[24,25]. • Aucune malformation majeure rapportée dans 2 petites revues de 47 cas d'exposition (trimestre non précisé). • Dans une étude rétrospective réalisée auprès de 1 082 femmes atteintes de tuberculose, 7 malformations majeures, dont 2 syndromes de Down, ont été rapportées parmi 23 enfants exposés à l'éthionamide au cours de la grossesse ; le taux de malformations majeures est de 3,2 %[11,26,30]. • 3 expositions à l'éthionamide dans une série de cas regroupant 6 enfants suivis à long terme après une exposition *in utero* à des agents de deuxième intention chez des femmes enceintes atteintes de tuberculose multirésistante ; aucune preuve d'effet toxique à long terme[30].	Même si le manque de donnée ne permet pas de conclure à l'existence d'un risque tératogène sur le système nerveux central, il est préférable de réserver son utilisation aux cas pour lesquels les autres antituberculeux mieux documentés ne peuvent être utilisés ou ne sont pas suffisants.
FLUOROQUINOLONES - Ciprofloxacine - Ofloxacine	• Voir le chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse ».	L'efficacité des fluoroquinolones pour le traitement de la tuberculose multirésistante a été démontrée et leur usage devrait être réservé pour cette situation. Les doses optimales ne sont pas encore déterminées[11].
ISONIAZIDE (INH)	• Pas d'augmentation du taux de malformations majeures dans une analyse rétrospective regroupant plus de 4 900 expositions tous les trimestres de la grossesse (nombre d'expositions au premier trimestre non précisé)[24]. • Aucun risque tératogène décelé dans une revue de la littérature médicale cumulant 1 480 expositions, dont 400 pendant les 4 premiers mois de la grossesse[11,23,26,29] ; ces cas sont probablement inclus dans les 4 900 cas cités ci-dessus. • Étude épidémiologique prospective cumulant 85 expositions au premier trimestre : 10 malformations majeures rapportées, soit 2 fois plus que le nombre de cas attendus (aucune information sur le type et la sévérité des malformations rapportées) ; le lien de causalité n'a toutefois pas été établi. 146 expositions rapportées à tous les trimestres sans association avec des anomalies[24]. • Notification de 2 cas d'anomalies congénitales rapportés parmi 74 expositions *in utero* à un régime thérapeutique combinant l'INH au PAS ou SM. Le premier cas (myéloméningocèle, *spina bifida*, pied bot) et le second (hypospadias) ont été exposés durant les 4 premiers mois de la grossesse à l'INH et au PAS. Pas d'augmentation du taux de malformations majeures[26,27].	L'INH fait partie des antituberculeux de première intention durant la grossesse. Se référer au tableau II pour connaître les recommandations générales.

Isoniazide (INH) (suite)	• D'autres études prospectives et rétrospectives ont observé un risque accru d'anomalie congénitale avec l'utilisation de l'INH en combinaison avec d'autres antituberculeux. Cependant, ces études n'ont pas pu déterminer si les malformations observées sont dues à l'INH, à l'hypovitaminose en B_6 induite ou aux autres médicaments[26,27]. • Notification de 7 cas d'atteintes neurologiques (retards psychomoteurs, convulsions, hémiplégie cérébrale) chez des nouveau-nés exposés *in utero* à l'INH et à d'autres agents antituberculeux à un certain moment de la grossesse. Les dommages observés pourraient s'expliquer par le métabolisme de l'INH, qui peut mener à une carence en pyridoxine[26]. Le lien de causalité n'a pas pu être établi, mais l'ajout de la pyridoxine en prévention pourrait permettre de diminuer ce risque. • Aucun cas de cancer rapporté chez 660 enfants âgés de moins de 1 an à 13 ans nés de mères ayant reçu de l'INH au cours de la grossesse. Pas d'association avec un effet carcinogène[11,23,26].	
Pyrazinamide	• Aucun effet tératogène observé chez la souris et le rat. • Aucune étude épidémiologique n'a été menée chez les femmes enceintes, mais les paramètres pharmacocinétiques de la molécule suggèrent un possible passage placentaire[11,23,26,30]. • Quelques notifications et séries de cas de femmes enceintes exposées à la pyrazinamide et d'autres agents antituberculeux pour le traitement de tuberculoses multirésistantes sans association avec des cas de malformations majeures ou de toxicité fœtale[23-25]. • 3 expositions à la pyrazinamide dans une série de cas regroupant 6 enfants suivis à long terme après une exposition *in utero* à des agents de deuxième intention chez des femmes enceintes atteintes de tuberculose multirésistante ; aucune preuve d'effet toxique à long terme[30]	En raison des données humaines limitées, le pyrazinamide n'est pas considéré comme un traitement de première intention et n'est pas cité dans les lignes directrices nord-américaines. Les organismes internationaux recommandent toutefois son usage en première intention. Il est sans doute plus prudent de réserver son utilisation aux cas pour lesquels les autres antituberculeux mieux documentés ne peuvent être utilisés ou ne sont pas suffisants.
Rifamycines - Rifampicine - Rifabutine	**Rifampicine :** • Pas d'augmentation significative du taux de malformations majeures dans une analyse rétrospective de 15 études regroupant 446 grossesses exposées, dont 109 au premier trimestre[11,30]. • Une des études incluses dans cette analyse a rapporté 9 malformations majeures (parmi 204 expositions), dont 4 anomalies des membres. De tels résultats n'ont pas été répétés dans d'autres études[11,23,26,30,33]. • Pas d'anomalie majeure rapportée chez 20 nouveau-nés exposés au premier trimestre dans une étude de surveillance[23]. • 3 notifications de cas de maladie hémorragique du nouveau-né après exposition *in utero* à la rifampicine (dont un cas ne présentant que des anomalies de laboratoire sans présence de saignement)[11,23,24].	La rifampicine fait partie des antituberculeux de première intention durant la grossesse.

RIFAMYCINES - Rifampicine - Rifabutine (suite)	Rifabutine : • Données pharmacocinétiques[23] : - PM : 847 daltons - LPP : 85 % - T½ : longue • Aucun effet carcinogène observé chez 2 espèces animales à des doses supérieures à celles recommandées chez l'humain[24]. • Aucun effet tératogène rapporté chez 2 espèces animales aux doses recommandées chez l'humain[23,34]. • Passage transplacentaire inconnu pour la rifabutine et ses métabolites. Les caractéristiques de la rifabutine suggèrent toutefois un passage possible à travers le placenta. • Forte solubilité lipidique. • Aucune donnée sur son utilisation chez la femme enceinte n'a été retrouvée.	En raison de données insuffisantes durant la grossesse et un faible risque suggéré dans les études animales, la rifabutine ne devrait être réservée qu'en dernier recours lorsque les risques de ne pas traiter surpassent les risques associés à l'absence de données.

Traitements recommandés pendant l'allaitement

Les agents antituberculeux utilisés en première intention chez l'adulte sont considérés comme compatibles avec l'allaitement[3]. Le régime thérapeutique retenu pour la femme qui allaite doit cependant demeurer le même que celui qui a été commencé au cours de la grossesse. Les traitements recommandés pour la femme enceinte ou qui allaite sont présentés au tableau II. Les agents antituberculeux sont excrétés dans le lait maternel, mais leurs concentrations n'atteignent pas des niveaux pouvant causer préjudice au nourrisson allaité[1,8]. On considère que les quantités de médicaments présentes dans le lait maternel sont insuffisantes pour servir de traitement ou de prophylaxie efficace chez le nouveau-né[8].

La décision d'allaiter ou non dépend du risque de transmission de la mère au nouveau-né par exposition respiratoire. Comme le lait maternel ne contient pas de bacille tuberculeux, le risque de transmission par l'allaitement est nul, sauf en cas d'atteinte tuberculeuse au niveau du sein[3,5]. Ainsi, si la mère obtient un TCT positif sans évidence d'infection active, l'allaitement est jugé sécuritaire. En revanche, une mère chez qui l'infection active est nouvellement diagnostiquée et non traitée doit être séparée de son enfant[3]. Durant cette période d'isolement, la mère peut tirer son lait afin de nourrir son enfant[5]. L'allaitement au sein pourra ensuite être repris une fois le traitement commencé et les cultures d'expectoration négatives obtenues[3].

Certaines lignes directrices recommandent l'administration de pyridoxine au nouveau-né allaité par une mère recevant l'INH, même si ce dernier n'est pas exposé à des doses thérapeutiques du médicament (voir figures 1 et 2)[5,8,14,21].

Tableau IV
Données sur l'innocuité des agents antituberculeux au cours de l'allaitement

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Acide para-aminosalicylique (PAS) (disponible au Canada par le Programme d'accès spécial)	• Transfert dans le lait peu documenté : un nourrisson serait exposé à moins de 0,1 % de la dose pédiatrique selon une notification de cas (concentrations mesurées dans le lait maternel chez une femme ayant reçu une dose de 4 g)[22,35-37].	Les données limitées font en sorte que cet agent ne peut être recommandé en première intention. Son utilisation en allaitement devrait être réservée aux cas pour lesquels les autres antituberculeux mieux documentés ne peuvent être utilisés ou ne sont pas suffisants. Toutefois, le faible passage dans le lait du PAS est rassurant pour une femme qui choisit d'allaiter son nourrisson. Étant donné le manque d'expérience avec cet agent, il est prudent de surveiller l'apparition d'effets indésirables chez le nourrisson (diarrhée, vomissements). Le suivi pour la survenue d'une hypokaliémie, d'une thrombocytopénie, d'une anémie hémolytique et d'une atteinte hépatique doit être envisagé mensuellement[36,37].
Aminosides - Amikacine - Capréomycine (un polypeptide) - Kanamycine - Streptomycine (la capréomycine et la kanamycine sont disponibles au Canada par le Programme d'accès spécial)	• Voir le chapitre 29 « Anti-infectieux durant l'allaitement ».	Les aminosides sont compatibles avec l'allaitement.
Amoxicilline/acide clavulanique	• Voir le chapitre 29 « Anti-infectieux durant l'allaitement ».	L'allaitement est compatible avec la prise d'amoxicilline et d'acide clavulanique.
Cyclosérine (disponible au Canada par le Programme d'accès spécial)	• Transfert faible à modéré dans le lait maternel : l'enfant reçoit entre 11 et 28 % de la dose pédiatrique (concentrations dans le lait obtenues chez 5 femmes recevant 250 mg 4 fois par jour, moment de la mesure non spécifié) ; aucun effet indésirable rapporté chez les 5 nourrissons allaités[22,36,37].	En raison du faible nombre de données disponibles à ce jour et du possible passage dans le lait maternel, il faut réserver son utilisation aux cas pour lesquels les autres antituberculeux mieux documentés ne peuvent être utilisés ou ne sont pas suffisants. Il faut surveiller la présence d'effets indésirables chez le nourrisson (somnolence, léthargie, rash, tremblements et convulsions). Le suivi des enzymes hépatiques doit également être envisagé mensuellement et en présence de symptômes d'atteinte hépatique[37].
Éthambutol	• Transfert dans le lait peu documenté : l'enfant est exposé à moins de 1,4 % de la DMAP selon une notification de cas (concentration dans le lait obtenue 2 heures après une dose de 15 mg/ kg/)[36,37].	Le faible passage de l'EMB dans le lait est rassurant pour une femme qui allaite. Il faut surveiller la présence d'effets indésirables chez l'enfant (vomissements, rash). Le suivi des enzymes hépatiques doit également être envisagé mensuellement et en présence de symptômes d'atteinte hépatique.

ÉTHAMBUTOL (suite)		Les effets oculaires tels que la diminution de l'acuité visuelle et de la discrimination des couleurs sont difficiles à évaluer chez le nourrisson et c'est pourquoi son usage en pédiatrie est limité[37].
ÉTHIONAMIDE (disponible au Canada par le Programme d'accès spécial)	• Aucune donnée sur son passage dans le lait maternel n'a été retracée[37].	L'utilisation de l'éthionamide n'est pas recommandée en l'absence de données. Il est préférable de privilégier un agent mieux documenté.
FLUOROQUINOLONES - Ciprofloxacine - Ofloxacine	• Voir le chapitre 29 « Anti-infectieux durant l'allaitement ».	L'exposition par le lait maternel est très faible et ne comporte pas de risque significatif pour le nourrisson.
ISONIAZIDE (INH)	• Transfert faible à modéré dans le lait maternel mesuré chez 17 femmes recevant entre 200 et 600 mg d'INH : l'enfant strictement allaité reçoit au maximum entre 3,5 et 25 % de la plus petite dose pédiatrique. • Aucun effet indésirable rapporté chez les enfants allaités[22,38].	Malgré un passage non négligeable de l'INH dans le lait maternel et en dépit de la capacité limitée des nourrissons à métaboliser ce médicament, son utilisation chez les femmes qui allaitent semble comporter peu de risque. Son utilisation en pédiatrie est par ailleurs rassurante. Il faut cependant effectuer un suivi étroit de l'enfant et surveiller les signes de toxicité (vomissements, retard pondéral). Le suivi mensuel de la fonction hépatique doit également être envisagé[41,43].
PYRAZINAMIDE	• Faible transfert dans le lait mesuré chez une femme ayant reçu une seule dose de 1 g de pyrazinamide : l'enfant allaité est exposé au maximum à 1,1 % de la dose pédiatrique[22,23,35-37].	Le faible passage de la pyrazinamide dans le lait est rassurant pour une femme qui allaite. Il faut surveiller la présence d'effets indésirables chez le nourrisson (vomissements). Le suivi mensuel de la fonction hépatique doit également être envisagé[41].
RIFAMYCINES - Rifampicine - Rifabutine	**Rifampicine :** • Faible passage dans le lait maternel mesuré chez 2 femmes recevant 450 et 600 mg de rifampine : l'enfant strictement allaité reçoit au maximum entre 4,5 et 7 % de la plus petite dose pédiatrique. • Aucun effet indésirable rapporté chez les enfants allaités[22, 4042,43]. **Rifabutine :** • Données pharmacocinétiques : Voir le tableau III. • Aucune donnée sur son passage dans le lait maternel n'a été retracée[40].	Le faible passage de la rifampine dans le lait maternel est rassurant pour une femme qui allaite. Il faut surveiller la présence d'effets indésirables chez le nourrisson (vomissements, fièvre). Le suivi mensuel des enzymes hépatiques doit également être envisagé[37]. L'utilisation de la rifabutine n'est pas recommandée en l'absence de données. Il est préférable de privilégier un agent mieux documenté.

DMAP : dose maternelle ajustée au poids

Références

1. DiPiro JT. *Pharmacotherapy : A pathophysiologic approach.* 8th ed. New York ; Toronto : McGraw-Hill Medical ; 2011.
2. Summers L. « Understanding tuberculosis : implications for pregnancy ». *J Perinat Neonatal Nurs* 1992 ; 6 : 12-24.
3. Nhan-Chang CL, Jones TB. « Tuberculosis in pregnancy ». *Clin Obstet Gynecol* 2010 ; 53 : 311-21.
4. World Health Organization. *Treatment of Tuberculosis : Guidelines for National Programmes.* Geneva : World Health Organization 2003.
5. Efferen LS. « TB and latent M tuberculosis infection in pregnancy : Facts versus fears ». *J Resp Dis* 2006 ; 27(8) : 338-47.
6. Knight M, Kurinczuk JJ, Nelson-Piercy C, Spark P, Brocklehurst P. « Tuberculosis in pregnancy in the UK ». *BJOG* 2009 ; 116 : 584-8.
7. Ministère de la Santé et des Services sociaux. *Épidémiologie de la tuberculose au Québec de 2004 à 2007.* Québec : Ministère de la Santé et des Services sociaux ; 2009 : 60.
8. Association pulmonaire du Canada, Santé Canada. *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse.* 6e éd : Gouvernement du Canada ; 2007 : 482
9. Laibl VR, Sheffield JS. « Tuberculosis in pregnancy ». *Clin Perinatol* 2005 ; 32 : 739-47.
10. Davidson PT. « Managing tuberculosis during pregnancy ». *Lancet* 1995 ; 346 : 199-200.
11. Bothamley G. « Drug treatment for tuberculosis during pregnancy : safety considerations ». *Drug Saf* 2001 ; 24 : 553-65.
12. de March AP. « Tuberculosis and pregnancy. Five- to ten-year review of 215 patients in their fertile age ». *Chest* 1975 ; 68 : 800-4.
13. Centers for Disease Control and Prevention. *Tuberculosis and Pregnancy.* Departement of Health & Human Services, 2008 : 2.
14. Vallejo JG, Starke JR. « Tuberculosis and pregnancy ». *Clin Chest Med* 1992 ; 13 : 693-707.
15. Machin GA, Honore LH, Fanning EA, Molesky M. « Perinatally acquired neonatal tuberculosis : report of two cases ». *Pediatr Pathol* 1992 ; 12 : 707-16.
16. Ministère de la Santé et des Services sociaux. *Protocole d'immunisation du Québec.* Gouvernement du Québec ; 2009.
17. Lowe SA. « Diagnostic radiography in pregnancy : risks and reality ». *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004 ; 44 : 191-6.
18. Baker CJ, American Academy of Pediatrics. *Red Book Atlas of Pediatric Infectous Diseases.* Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics ; 2007.
19. Boggess KA, Myers ER, Hamilton CD. « Antepartum or postpartum isoniazid treatment of latent tuberculosis infection ». *Obstet Gynecol* 2000 ; 96 : 757-62.
20. Tripathy SN. « Tuberculosis and pregnancy ». *Int J Gynaecol Obstet* 2003 ; 80 : 247-53.
21. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America. « Treatment of tuberculosis ». *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 603-62.
22. Takemoto CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric Dosage Handbook.* 16th ed. Hudson : Lexi-Comp ; 2009.
23. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation : A reference guide to fetal and neonatal risk.* 8th ed. Philadelphia, Pa. ; London : Lippincott Williams & Wilkins ; 2011.
24. Eggermont E, Logghe N, Van De Casseye W, et al. « Haemorrhagic disease of the newborn in the offspring of rifampicin and isoniazid treated mothers ». *Acta Paediatr Belg* 1976 ; 29 : 87-90.
25. C*ompendium des produits et spécialités pharmaceutiques.* 45e éd. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada ; 2010.
26. Holdiness MR. « Teratology of the antituberculosis drugs ». *Early Hum Dev* 1987 ; 15 : 61-74.
27. Lowe CR. « Congenital defects among children born to women under supervision or treatment for pulmonary tuberculosis ». *Br J Prev Soc Med* 1964 ; 18 : 14-6.

28. *Monographie. Cycloserine.* American Society of Health-System Pharmacists, 2004. www.medscape.com/druginfo/monographcid=med&drugid=1054&drugname=Cycloserine+Oral&monotype=monograph&secid=4 [consulté le 28 mars 2012]

29. Snider DE, Jr., Layde PM, Johnson MW, Lyle MA. « Treatment of tuberculosis during pregnancy ». *Am Rev Respir Dis* 1980 ; 122 : 65-79.

30. Ormerod P. « Tuberculosis in pregnancy and the puerperium ». *Thorax* 2001 ; 56 : 494-9.

31. Scheinhorn DJ, Angelillo VA. « Antituberculous therapy in pregnancy. Risks to the fetus ». *West J Med* 1977 ; 127 : 195-8.

32. Bobrowitz ID. « Ethambutol in pregnancy ». *Chest* 1974 ; 66 : 20-4.

33. Steen JS, Stainton-Ellis DM. « Rifampicin in pregnancy ». *Lancet* 1977 ; 2 : 604-5.

34. Pharmacia & Upjohn Company. *Mycobutin.* New York : Pfizer ; 2007.

35. Holdiness MR. « Antituberculosis drugs and breast-feeding ». *Arch Intern Med* 1984 ; 144 : 1888.

36. Anderson PO, Sauberan *J. LactMed (Drugs and Lactation Database)* http ://toxnet.nlm.nih.gov/lactmed [consulté le 28 mars 2012].

37. Tran JH, Montakantikul P. « The safety of antituberculosis medications during breastfeeding ». *J Hum Lact* 1998 ; 14 : 337-40.

38. Singh N, Golani A, Patel Z, Maitra A. « Transfer of isoniazid from circulation to breast milk in lactating women on chronic therapy for tuberculosis ». *Br J Clin Pharmacol* 2008 ; 65 : 418-22.

Chapitre 40

Douleur

Caroline Morin, Edith Villeneuve,
Sonia Prot-Labarthe et Brigitte Martin

Généralités

Principes généraux de prise en charge de la douleur durant la grossesse

Il arrive que des femmes enceintes ou qui allaitent doivent prendre des analgésiques par voie orale ou parentérale pour différentes raisons, notamment en cas de douleurs associées aux crises vaso-occlusives de l'anémie falciforme, aux épisodes ischémiques de fibromes utérins à croissance rapide en grossesse, aux coliques néphrétiques secondaires à la pyélonéphrite ou à des lithiases rénales, au post-opératoire d'une torsion annexielle ou d'une appendicectomie au deuxième trimestre et à une foule de conditions douloureuses préexistantes ou liées à la grossesse (tunnel carpien, symphysite, sacro-iléite, etc.)[1-3].

Les professionnels œuvrant auprès de femmes enceintes qui éprouvent des douleurs modérées à sévères doivent garder en tête les principes généraux suivants :

- Il faut chercher à intégrer un maximum d'approches non pharmacologiques (physiothérapie, relaxation, psychologie, gymnastique douce, acupuncture, massage, etc.) afin de diminuer l'impact des outils pharmacologiques et de pallier les réticences face à un nombre important de médicaments analgésiques en grossesse[4-6].
- Lorsque des approches pharmacologiques sont requises, il est important de prendre le temps d'informer et de rassurer la patiente et son entourage

immédiat dès le début de la prise en charge, lors de chaque changement de dose ou de médicament et chaque fois qu'un doute réapparaît. Si la patiente doit interagir avec d'autres professionnels ou recevoir des services de la part d'autres ressources du réseau (CLSC, pharmacie d'officine, médecin de famille, consultant, etc.), il est généralement préférable de s'assurer que tous sont au même diapason afin d'éviter de susciter de nouvelles inquiétudes chez la parturiente. Celle-ci pourrait en effet décider d'arrêter complètement sa médication avec les effets qui en découlent. Il faut surtout corriger l'impression largement répandue selon laquelle la femme enceinte qui soulage sa douleur priorise son confort plutôt que la sécurité de son enfant à naître. L'expérience clinique et les données de suivi compilées pendant dix ans montrent que la douleur mal soulagée est associée à une augmentation du risque de travail préterme et à un taux plus élevé de naissances prématurées. Il est également reconnu que le stress maternel a un impact sur le développement fœtal[7]. Ainsi, contrairement à la croyance populaire, l'analgésie, lorsqu'elle est indiquée, comporte des bénéfices pour le bien-être de la mère et de l'enfant, car elle permet à la patiente de poursuivre sa grossesse dans de meilleures conditions[8,9].

- L'expérience clinique nous apprend également que les patientes qui font déjà l'objet d'un suivi pour des douleurs chroniques musculosquelettiques avant la grossesse connaissent souvent une exacerbation de l'intensité des douleurs préexistantes dès le deuxième trimestre. Ce phénomène est causé en bonne partie par les modifications posturales et physiologiques de la grossesse (hyperlordose lombaire, déplacement du centre de gravité, etc.) associées aux taux croissants de relaxine et de progestérone qui provoquent une laxité ligamentaire accrue[10]. De nombreuses patientes tentent de diminuer ou de cesser leur médication au cours du premier trimestre, mais leurs efforts sont le plus souvent voués à l'échec en raison des douleurs qui augmentent au fur et à mesure que la grossesse avance. Sur le plan pharmacologique, les modifications physiologiques de la grossesse entraînent une prise de poids et une augmentation du volume de distribution qui contribuent également à diminuer l'efficacité des médicaments aux doses prégrossesses. Par ailleurs, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui constituent la base du traitement de la plupart des douleurs musculosquelettiques hors grossesse sont proscrits au troisième trimestre et doivent être utilisés avec circonspection au cours des deux premiers trimestres (voir tableau III). Avant de procéder à l'arrêt d'un anti-inflammatoire, il est important de prévenir et de rassurer la patiente quant à l'exacerbation anticipée des douleurs qui ne pourront être complètement soulagées malgré des ajustements à la hausse des analgésiques opioïdes. Comme pour toute problématique de douleur chronique, c'est le concept de fonctionnalité dans la vie quotidienne, plutôt qu'un quelconque score de douleur, qui demeure la valeur de référence. Toutefois, dans le contexte de la grossesse, qui entraîne son lot d'inconforts et de troubles du sommeil, les douleurs chroniques peuvent donner lieu à des épisodes d'hospitalisation et nécessiter l'implication d'un aidant naturel ou d'un soutien professionnel à

domicile. L'ampleur des ressources requises dépend du degré d'atteinte fonctionnelle et des exigences du domicile (nombre et âge des enfants à domicile, disponibilité du conjoint, proximité du réseau familial et des services, etc.).

- Certaines patientes reçoivent de la méthadone dans le cadre d'une prise en charge de douleurs chroniques ou comme programme de substitution pour un problème de toxicomanie. Dans ces situations, il est préférable de continuer la méthadone tout au long de la grossesse et d'assurer un suivi efficace du nouveau-né à la naissance tel que décrit dans la section « Effets néonatals ». En effet, le recours à la méthadone signifie que plusieurs autres approches ont été tentées sans succès ou avec trop d'effets secondaires pour être tolérées. Les chances qu'un autre opioïde puisse faire mieux (plus efficace et/ou moins d'effets indésirables) que la méthadone sont très minces, d'autant plus que la grossesse signifie souvent l'interruption de plusieurs coanalgésiques qui permettaient un contrôle multimodal de la douleur. Outre ses effets sur les récepteurs opiacés, la méthadone a des propriétés coanalgésiques (dans les douleurs neuropathiques). La grossesse est probablement la pire période pour inciter une ex-toxicomane à tenter un sevrage complet, sauf peut-être dans les semaines qui suivent l'accouchement[11]. Comme il s'agit d'une période de grande instabilité émotionnelle, on risque de provoquer une rechute vers la consommation de rue si l'on contraint une patiente à « profiter » de sa grossesse pour arrêter la méthadone en insistant sur les impacts pour le bébé. En pratique, les programmes de maintien à la méthadone permettent souvent un retour à une hygiène de vie plus saine (intégrité physique, sécurité, alimentation, groupe de soutien, vie familiale, etc.) et un suivi de grossesse régulier (voir le chapitre 10 « Toxicomanie »).
- Quelles que soient les raisons qui motivent la prise régulière d'un analgésique opioïde en cours de grossesse, il faut, si l'usage est maintenu jusqu'à l'accouchement, continuer l'administration des doses usuelles en cours de travail afin d'éviter les phénomènes de sevrage chez la patiente. Même si une analgésie péridurale efficace est en place, il faut poursuivre la prise des doses habituelles d'opioïdes.

Au-delà des recommandations cliniques, des principes pharmacologiques et de l'innocuité des molécules suggérées, le traitement médicamenteux de la douleur chez la femme enceinte est un défi qui peut être particulièrement difficile à relever. En voici les principales raisons :

- La disponibilité de données cliniques et scientifiques probantes est limitée pour plusieurs traitements. En effet, les considérations éthiques particulières, la diversité des présentations cliniques et le nombre limité de participantes potentielles rendent la conduite d'études prospectives randomisées très difficile.
- Même lorsque des données probantes sont disponibles pour une condition analogue chez la femme non enceinte, l'extrapolation des résultats est hasardeuse en raison des bouleversements physiologiques particulièrement marqués en fin de grossesse.

- Plusieurs médicaments ayant une efficacité reconnue pour le traitement de la douleur hors grossesse sont proscrits (par ex., les AINS durant le troisième trimestre) ou doivent être utilisés avec circonspection en raison des risques potentiels ou du manque de données disponibles sur leur utilisation chez la femme enceinte (par ex., prégabaline, duloxétine).
- Les opioïdes utilisés durant la grossesse peuvent être mal tolérés en raison des effets secondaires analogues aux phénomènes physiologiques inhérents à la grossesse (nausées, vomissements, prurit, somnolence et constipation).
- Finalement, même si l'on dispose d'un médicament efficace, sécuritaire et dont les effets secondaires sont tolérés, la majorité des parturientes ont comme premier réflexe de refuser la prise de tout médicament en raison des craintes pour le bien-être fœtal et le déroulement de la grossesse. Les patientes qui se résignent à prendre un médicament entretiennent souvent un sentiment de culpabilité important, et ce, en dépit du soutien et des informations fournis par l'équipe traitante jusqu'à l'accouchement. Il faut savoir que les commentaires du conjoint, des membres de la famille, des collègues de travail, des autres professionnels de la santé impliqués auprès de la patiente et les commentaires lus sur Internet contribuent le plus souvent à inquiéter davantage la femme enceinte plutôt qu'à la rassurer et à la soutenir dans sa démarche.

Étiologies des douleurs fréquemment rencontrées durant la grossesse

Douleurs lombo-sacrées

Les douleurs lombo-sacrées sont les douleurs musculosquelettiques les plus fréquentes chez la femme enceinte et peuvent toucher jusqu'à 50 % des femmes. Elles affectent surtout la région sacro-iliaque et augmentent au fur et à mesure que la grossesse avance[10,12]. Les anomalies des disques intervertébraux lombo-sacrés ne semblent pas plus fréquentes chez les femmes enceintes que dans la population générale[13]. Dans la période du post-partum, environ 25 % des femmes se plaignent de douleurs lombaires. Chez 15 % d'entre elles, ces douleurs ont débuté après l'accouchement[10]. Les facteurs associés à une augmentation du risque de douleur lombaire sont le jeune âge ou l'âge avancé de la mère, le nombre de grossesses antérieures, l'obésité, les conditions de travail et les antécédents de douleurs au dos[2,12].

Anémie falciforme

L'anémie falciforme est une maladie causée par une anomalie des chaînes alpha de l'hème dans le globule rouge. Cette maladie se manifeste principalement par des crises vaso-occlusives qui surviennent périodiquement et entraînent des douleurs articulaires aiguës et récurrentes[14]. L'intensité de ces douleurs est causée par des phénomènes ischémiques dans les zones atteintes. Des complications respiratoires et neurologiques plus rares mais plus sévères peuvent aussi survenir. L'amélioration des approches préventives a permis de diminuer la fréquence et la

sévérité des manifestations de l'anémie falciforme chez bon nombre de patients et d'ainsi améliorer leur qualité et leur espérance de vie. La forme la plus sévère de la maladie se manifeste lorsque le patient est porteur du gène anormal « SS » des deux parents. Il existe également une forme « SC », qui se manifeste très peu hors grossesse mais qui est associée à un taux élevé de manifestations cliniques et de complications chez la femme enceinte.

Fibromes utérins

Les fibromes utérins nécrotiques se présentent de façon paroxystique dès le premier trimestre. Les taux hormonaux élevés associés à la grossesse stimulent la croissance rapide des fibromes et entraînent un phénomène ischémique lorsque la vascularisation ne suffit plus. L'épisode de douleur persiste jusqu'à ce que le fibrome soit complètement nécrosé. Lorsqu'un tel épisode survient plus tard dans la grossesse, il est souvent associé à des contractions, car la douleur augmente l'irritabilité du muscle utérin[1].

Coliques néphrétiques

Les pyélonéphrites et les lithiases rénales provoquent des coliques néphrétiques intenses et très difficiles à soulager. Outre des douleurs sévères, les coliques néphrétiques sont associées à des nausées et vomissements soutenus qui contribuent à amplifier le problème pendant la phase initiale, puisque l'hydratation et l'analgésie par voie orale sont alors presque impossibles. De plus, comme la déshydratation ne peut qu'exacerber l'infection urinaire ou les problématiques de néphrolithiase, il n'est pas rare qu'une rechute survienne à domicile lorsque la patiente a des difficultés à boire et à manger pour des raisons tout autres. Si un tableau de douleur à bas bruit réapparaît et n'est pas maîtrisé précocement, l'escalade des douleurs et des nausées risque de s'installer rapidement. Plusieurs phénomènes concourent à l'apparition de cette problématique. Les taux élevés de progestérone ralentissent le péristaltisme des uretères et l'utérus gravide comprime les uretères à partir du deuxième trimestre, ce qui contribue à la stase urinaire dans les bassinets. Les outils classiques de diagnostic et de traitement des néphrolithiases ont une portée limitée pendant la grossesse. L'échographie ne repère en effet qu'une fraction des lithiases rénales et la mise en place de la sonde double J n'améliore la situation que dans une partie des cas[15,16]. Finalement, il faut savoir que la douleur rénale provoquée par une dilatation pyélocalicielle qui survient en cours de grossesse peut persister jusqu'à l'accouchement même si des lithiases sont expulsées. Il est difficile de déterminer les causes exactes de ce phénomène, mais l'expérience clinique nous montre qu'au-delà de l'épisode initial, il se peut, même une fois la douleur maîtrisée, que les besoins en opioïdes se maintiennent pendant plusieurs semaines. On peut avoir recours à des formulations à libération prolongée afin de permettre aux patientes de retourner à la maison une fois la posologie bien ajustée.

DOULEURS POST-OPÉRATOIRES

Les douleurs post-opératoires liées à des interventions pratiquées en cours de grossesse sont d'intensités variées. Les plus courantes sont, en général, plus faciles à traiter que les problématiques discutées précédemment. Il est essentiel d'assurer un soulagement efficace afin d'éviter l'apparition de complications classiquement associées à l'immobilité prolongée telles que les thrombophlébites, les difficultés respiratoires, les surinfections, etc.

La présente section ne présente qu'un bref survol des problématiques rencontrées pendant la grossesse. Plusieurs autres types de douleurs aiguës peuvent survenir. Dans la majorité des cas, les douleurs aiguës et certaines douleurs musculosquelettiques décompensées nécessitent la prise d'opioïdes par voie intraveineuse ou sous-cutanée au moins pendant quelques jours. Lorsque la situation est maîtrisée, on peut opter pour la voie entérale si la patiente le tolère.

Effets de la grossesse sur les douleurs

La relaxine est une hormone produite majoritairement par le corps jaune et qui est responsable du remodelage du collagène, de l'assouplissement des articulations sacro-iliaques et de la symphyse pubienne en vue de l'accouchement[17]. L'élargissement de la symphyse pubienne débute à partir de la 10e semaine[18]. La relaxine entraîne une hyperlaxité des ligaments et une lordose vertébrale modifiant le centre de gravité du corps et pouvant provoquer des douleurs lombaires durant la grossesse[13]. Le poids de l'utérus contribue également au développement des douleurs. La prise de poids pendant la grossesse ne semble pas affecter la prévalence[12].

Comme nous l'avons abordé précédemment, la progestérone sécrétée pendant la grossesse tend à diminuer l'activité du muscle lisse urétéral et intestinal. Ainsi, avant même que le volume de l'utérus soit suffisant pour dépasser la cavité pelvienne, des effets se font sentir sur les structures abdominales. Plus l'utérus est volumineux (jumeaux, triplets, polyhydramnios), plus les impacts mécaniques se manifestent précocement et intensément au fur et à mesure que la grossesse progresse.

Effets des douleurs sur la grossesse

Aucune donnée sur l'effet direct des douleurs musculosquelettiques sur la grossesse n'a été retracée. Toutefois, l'inconfort qu'elles génèrent est évident. Malgré le repos, les ceintures de soutien lombaire, la physiothérapie, le massage, l'acupuncture et les analgésiques, certaines patientes doivent se résigner à diminuer leurs activités de façon importante afin de maintenir la douleur à un niveau tolérable. Dans de tels cas, il faut demeurer vigilant pour éviter que d'autres problèmes secondaires (constipation, thrombose veineuse profonde) ne surviennent, et commencer une prophylaxie si nécessaire.

Dans le cas des douleurs aiguës, en particulier les atteintes abdominales et pelviennes, la survenue de contractions utérines pouvant évoluer vers un travail préterme est toujours à craindre si la grossesse est avancée et la douleur, mal contrôlée.

Outils d'évaluation

Le questionnaire d'évaluation initial doit tenir compte de l'état clinique de la patiente. Il faut parfois commencer un traitement analgésique rapidement afin de créer les conditions propices à une discussion plus élaborée par la suite. En situation de crise, il est nécessaire de faire une évaluation sommaire de la douleur (site, intensité, durée, nature, épisodes précédents) et de recueillir les informations fondamentales comme la présence d'allergies, l'âge de la grossesse et la prise de médicaments. Dès que la patiente est capable de collaborer, il est important d'approfondir le questionnaire afin de comprendre les conséquences de la douleur sur la vie quotidienne, et notamment sur les soins aux enfants, le travail, les tâches de la maison, l'hygiène personnelle, le sommeil, l'alimentation et les déplacements (par ex., marche sur terrain plat et dans les escaliers, les pivots pour entrer et sortir d'une voiture, surtout s'il est question de symphysite ou de sacro-iléite). Si la patiente a dû être hospitalisée, la réussite du retour à domicile nécessite une prise en charge de la douleur qui repose au moins autant sur l'adaptation des activités de la vie quotidienne que sur les outils pharmacologiques. L'évaluation doit porter sur les ressources disponibles pour faciliter le retour à domicile afin d'éviter la reprise trop rapide des activités courantes et la fatigue et l'exacerbation des symptômes de douleur qu'elle peut provoquer malgré les médicaments. Il faut aussi s'attarder aux effets secondaires des médicaments ainsi qu'aux effets de la douleur et de la grossesse sur le transit intestinal afin d'éviter l'apparition de douleurs abdominales secondaires à la constipation.

Le choix des tests paracliniques dépend du tableau de présentation et du type de douleur. On tente généralement de limiter le plus possible l'exposition anténatale aux examens radiologiques, mais certains cas (par ex., douleur lombaire associée à une dysfonction sphinctérienne ou un déficit moteur du membre inférieur) exigent de procéder à des examens tels que la résonance magnétique.

Effets néonatals

Un suivi particulier des nouveau-nés de patientes traitées de façon chronique avec un opioïde est nécessaire. En effet, 50 à 95 % des nouveau-nés exposés régulièrement à un opioïde en fin de grossesse développent des signes et symptômes de sevrage[19-21]. Une proportion moindre nécessite un traitement pharmacologique, car les symptômes légers peuvent être maîtrisés par des mesures non pharmacologiques[19-21]. Ces estimations proviennent surtout de l'expérience acquise auprès des enfants exposés à des opioïdes tels que l'héroïne, la morphine ou la méthadone pour le traitement de la dépendance maternelle[20]. Une étude rétrospective réalisée

auprès de 167 femmes ayant pris un narcotique de façon chronique pour le traitement de la douleur durant la grossesse rapporte une incidence de sevrage néonatal de 5,6 %[22]. Neuf des dix bébés ayant présenté des signes de sevrage ont eu besoin d'un traitement pharmacologique[22].

Divers facteurs influencent le moment d'apparition et l'intensité du sevrage : la nature de l'opioïde administré à la mère, le moment d'exposition par rapport à l'accouchement, la vitesse du métabolisme maternel et fœtal, la prise concomitante d'autres médicaments ou substances, l'élimination du médicament et de ses métabolites ainsi que la dose utilisée[19,20]. Les études cherchant à déterminer l'existence d'une association entre la dose de méthadone et l'incidence ainsi que la sévérité du syndrome de sevrage néonatal ont toutefois obtenu des résultats contradictoires[19,20].

Le syndrome de sevrage apparaît généralement dans les 24 à 72 premières heures de vie. Dans le cas de la méthadone, il peut mettre 5 à 7 jours, voire jusqu'à 4 semaines à se manifester[19-21]. La nature des symptômes présentés par le nouveau-né en cas de sevrage est décrite dans le chapitre 10 « Toxicomanie ».

Plusieurs nouveau-nés présentent des symptômes légers pouvant être maîtrisés par des moyens non pharmacologiques (par ex., emmailloter le nouveau-né, donner fréquemment des petits boires hypercaloriques, placer l'enfant dans un endroit sombre et calme)[19,20]. Des données récentes suggèrent que la cohabitation mère-enfant permet de diminuer la nécessité et la durée du traitement pharmacologique, l'admission en unité de soins spécialisés ainsi que la durée d'hospitalisation de l'enfant[21].

Il existe différents scores d'évaluation clinique. Le choix du score d'évaluation, sa fréquence d'utilisation et le traitement du syndrome de sevrage (morphine, méthadone, clonidine, phénobarbital, lorazépam, chlorpromazine) varient selon les établissements[19,20]. Au Canada et aux États-Unis, l'échelle de Finnegan est l'outil le plus utilisé et la morphine est l'agent pharmacologique le plus souvent employé en première intention[19-21]. Le lecteur est invité à consulter les articles référencés pour se procurer la grille listant les paramètres évalués pour noter le score de Finnegan[19,20,23]. Le personnel soignant doit être formé pour utiliser adéquatement ces outils d'évaluation.

Chez les bébés exposés *in utero* à un opioïde à courte action seulement, le processus de sevrage est simple et s'échelonne sur quelques jours. Sauf exception (par ex., mère polytoxicomane), l'allaitement maternel est encouragé[19]. L'allaitement et l'administration de lait maternel ont été associés à des scores de sevrage plus faibles, se présentant plus tard et nécessitant moins souvent un traitement pharmacologique. La présence de très faibles quantités d'opioïdes dans le lait pourrait en effet contribuer à ralentir un peu plus la courbe d'élimination des opioïdes chez l'enfant[19,21].

La naloxone doit être évitée à la naissance, car son **usage chez un nouveau-né ayant connu une exposition anténatale soutenue à un opioïde peut entraîner un syndrome de sevrage brutal, sévère et dangereux**[19-21]**.**

Traitements recommandés

Traitements non pharmacologiques

Diverses mesures non pharmacologiques peuvent être envisagées selon le type de douleur afin de minimiser l'impact des traitements pharmacologiques : physiothérapie, relaxation, psychologie, gymnastique douce, acupuncture, massage, etc.

Pour les cas légers d'inflammation de la symphyse pubienne, le repos et l'application de glace peuvent suffire à soulager la douleur[18]. Les douleurs lombaires répondent bien à un programme d'activité physique adapté (mis en place lorsque la douleur aiguë est maîtrisée), à la natation et à des changements de posture. D'autres méthodes, comme l'utilisation d'une ceinture lombaire ou le recours à l'acupuncture, peuvent également être envisagées[18].

Traitements pharmacologiques

Des exemples d'agents recommandés pour le soulagement de la douleur pendant la grossesse et l'allaitement sont présentés dans les tableaux I et II. Certains types de douleurs répondent mieux à certains agents et il faut aussi en tenir compte dans le choix des médicaments (non spécifié dans les tableaux). Le lecteur peut se référer aux tableaux III et IV pour les données sur l'innocuité des agents durant la grossesse et l'allaitement. Une analyse au cas par cas est souvent nécessaire pour les patientes traitées pour des douleurs chroniques avant la grossesse. Il faut notamment tenir compte de leur histoire personnelle, de leur tolérance ainsi que de l'efficacité des essais thérapeutiques antérieurs. Les approches invasives comme les infiltrations, les péridurales et les autres techniques loco-régionales sont parfois utiles, mais leur effet est souvent de courte durée. Parmi les techniques utilisées en cliniques de douleur, plusieurs se font sous guidage radiologique ou dans des positions qui ne sont pas compatibles avec la grossesse, surtout au troisième trimestre. L'infiltration d'un anesthésique local (avec ou sans corticostéroïdes) a pour principal objectif de donner un répit à la patiente en diminuant la douleur et les effets systémiques des analgésiques opioïdes. Les indications, les bénéfices et les risques des techniques loco-régionales adaptées au soulagement de la douleur pendant la grossesse dépassent largement les objectifs de ce chapitre.

Tableau I
Analgésiques recommandés durant la grossesse

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie[24]	Recommandations, commentaires
Douleurs légères			
Première intention	**ACÉTAMINOPHÈNE**	• 650 à 1 000 mg par voie orale ou intrarectale toutes les 4 heures au besoin (maximum de 4 000 mg par jour).	L'acétaminophène est l'analgésique de première intention chez la femme enceinte. Il peut être associé à d'autres agents comme coanalgésique.
Douleurs modérées à sévères			
Première intention	**Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**		
	IBUPROFÈNE	• 400 à 600 mg par voie orale 4 fois par jour au besoin.	Les AINS constituent une bonne option de traitement de la douleur durant la grossesse lorsque l'acétaminophène n'est pas efficace. Il faut toutefois tenir compte des contre-indications et des précautions suivantes : • Pourrait être évité en début de grossesse chez les femmes ayant des antécédents d'AS à répétition (association controversée avec un risque accru). • Ne pas utiliser sans surveillance médicale pour une durée supérieure à 72 heures à partir de la deuxième moitié du deuxième trimestre. • Contre-indiqué durant le troisième trimestre (ne pas utiliser à partir de 26-28 semaines de grossesse), même si on ne s'attend pas à ce qu'une utilisation supervisée par un médecin et limitée à 24 heures entre 26 et 32 semaines de grossesse puisse entraîner une toxicité irréversible. D'autres AINS peuvent aussi être envisagés (voir tableau III).
	NAPROXÈNE	• 500 mg par voie orale ou intrarectale 2 fois par jour au besoin ou 250 mg par voie orale ou intrarectale 4 fois par jour au besoin.	
	Opioïdes		
	CODÉINE	• 30 à 60 mg par voie orale ou sous-cutanée toutes les 4 heures au besoin.	Les opioïdes sont utilisés pour soulager les douleurs modérées à sévères. La codéine est l'opioïde le plus fréquemment rapporté dans les études au premier trimestre. D'autres opioïdes peuvent toutefois être utilisés, en particulier pour la prise en charge de patientes ayant des douleurs chroniques. Même s'ils sont moins documentés, on ne s'attend pas à ce que l'utilisation d'un opioïde ayant une analogie de structure avec la codéine entraîne une augmentation du risque d'anomalie.
	HYDROMORPHONE	• 2 à 4 mg par voie orale toutes les 4 heures au besoin. • 1 à 2 mg par voie sous-cutanée ou intramusculaire toutes les 4 heures au besoin. • 0,5 à 1 mg par voie intraveineuse toutes les 3 heures au besoin.	

Première intention (suite)	**MORPHINE**	• 10 mg par voie orale toutes les 4 heures au besoin. • 5 à 10 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 heures au besoin. • 2,5 à 5 mg par voie intraveineuse toutes les 3 heures au besoin.	Les doses doivent être ajustées en fonction de la douleur et des effets secondaires. Un suivi des signes et des symptômes potentiels de sevrage est nécessaire chez le nouveau-né en cas d'utilisation régulière en fin de grossesse.
Douleurs musculosquelettiques			
Première intention	**SALICYLATE DE TRIÉTHANOLAMINE À 10 %** (trolamine)	• Application locale 2 ou 3 fois par jour.	Éviter de masser ou d'appliquer de la chaleur simultanément pour ne pas augmenter l'absorption des salicylates. Éviter d'utiliser sur de grandes surfaces ou de façon prolongée.
	ACÉTAMINOPHÈNE	• 650 à 1 000 mg par voie orale ou intrarectale toutes les 4 heures au besoin (maximum de 4 000 mg par jour).	L'acétaminophène est l'analgésique systémique de première intention chez la femme enceinte.
Deuxième intention	**CYCLOBENZAPRINE**	• 5 à 10 mg par voie orale 3 fois par jour au besoin.	Les options usuelles de traitement de la douleur (acétaminophène, AINS si la patiente n'est pas au troisième trimestre, opioïde) peuvent être envisagées (voir les recommandations générales pour le soulagement de la douleur présentées ci-dessus).
Douleurs neuropathiques			
Première intention	**AMITRIPTYLINE**	• 10 à 25 mg par voie orale au coucher ; la dose peut être augmentée jusqu'à 100 mg par jour, parfois plus si efficace et bien toléré par la patiente.	Pour les données sur l'innocuité des autres agents, voir les chapitres correspondants (par ex., le chapitre 11 « Hypertension artérielle » pour la clonidine, le chapitre 41 « Épilepsie » pour les antiépileptiques tels que la gabapentine ou la prégabaline et le chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux » pour les antidépresseurs).
Autres types de douleurs			
Options de traitement à évaluer selon le type de douleur, l'efficacité obtenue chez la patiente et les données d'innocuité présentées dans le tableau III.			

AS : avortement spontané

Tableau II
Analgésiques recommandés durant l'allaitement

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie[24]	Recommandations, commentaires
Douleurs légères à modérées			
Première intention	**ACÉTAMINOPHÈNE**	• 650 à 1 000 mg par voie orale toutes les 4 heures au besoin (maximum de 4 000 mg par jour).	L'acétaminophène est l'analgésique de première intention chez la femme qui allaite. Il peut être associé à d'autres agents comme coanalgésique.

	SALICYLATE DE TRIÉTHANOLAMINE À 10 % - Pour les douleurs musculaires	• Application locale 2 à 3 fois par jour au besoin.	Les autres analgésiques topiques listés dans le tableau IV peuvent également être utilisés durant l'allaitement.
	IBUPROFÈNE	• 400 à 600 mg par voie orale 4 fois par jour au besoin.	Le diclofénac, le flurbiprofène et l'indométhacine sont des exemples d'AINS pouvant également être utilisés durant l'allaitement.
	NAPROXÈNE	• 500 mg par voie orale ou intrarectale 2 fois par jour au besoin ou 250 mg par voie orale ou intrarectale 4 fois par jour au besoin.	
Douleurs neuropathiques			
Première intention	**AMITRIPTYLINE**	• 10 à 25 mg par voie orale au coucher ; la dose peut être augmentée jusqu'à 100 mg par jour, parfois plus si efficace et bien toléré par la patiente.	Pour les données sur l'innocuité des autres agents, voir les chapitres correspondants (par ex., le chapitre 11 « Hypertension artérielle » pour la clonidine, le chapitre 41 « Épilepsie » pour les antiépileptiques tels que la gabapentine ou la prégabaline et le chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux » pour les antidépresseurs).
Autres types de douleurs			
Les options de traitement doivent être évaluées selon le type de douleur, l'efficacité obtenue chez la patiente et les données d'innocuité présentées dans le tableau IV (les opioïdes, par ex., peuvent être utilisés pour des douleurs modérées à sévères).			

Tableau III
Données sur l'innocuité des analgésiques au cours de la grossesse

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Analgésiques systémiques		
ACÉTAMINOPHÈNE (paracétamol)	• Plus de 11 000 femmes traitées au premier trimestre dans des études de surveillance et des séries de cas, sans association avec des anomalies[25]. • Une excellente revue des études de cohortes et cas-témoins évaluant l'association entre la prise d'acétaminophène et un risque accru de diverses anomalies a conclu que les données, dans l'ensemble, n'étaient pas en faveur d'un risque accru[26]. • 300 cas de surdosages d'acétaminophène durant la grossesse, dont 118 au premier trimestre, sans association avec des anomalies[27]. Toutefois, 2 cas d'hépatotoxicité fatale chez le fœtus ont été rapportés lors de surdosages[25]. • Association rapportée entre la prise d'acétaminophène durant la grossesse et un risque accru de cryptorchidie. Les associations étaient cependant de faible ampleur et les limites méthodologiques des études évaluées ne permettent pas de conclure à un lien de causalité clair[30-32].	L'acétaminophène est l'un des médicaments les plus utilisés par les femmes enceintes et constitue l'analgésique et l'antipyrétique de première intention tous les trimestres de la grossesse.

Licence enqc-10-USR-21169-CMD-21169 accordée le 26 octobre 2022
à Javiera Munoz - Lieu Ressource Parents

Acétaminophène (paracétamol) (suite)	• Plusieurs études ont conclu à un risque accru d'asthme chez les enfants exposés *in utero* à l'acétaminophène (plusieurs études évaluaient la respiration sifflante en bas âge comme un marqueur de l'asthme à un âge plus avancé)[28,29]. Une méta-analyse a conclu à un risque accru avec un RC de 1,21 (IC95 %: 1,02-1,44), soit à la limite du seuil de significativité[28]. Compte tenu des limites inhérentes à ce type d'étude, il est difficile, à l'heure actuelle, de considérer l'exposition *in utero* à l'acétaminophène comme un facteur de risque d'asthme. • La prise d'acétaminophène durant les 5 premiers mois de la grossesse n'est pas associée à une diminution du quotient intellectuel, de l'attention et de la croissance de l'enfant à 4 ans[33]. • L'exposition en fin de grossesse n'est pas associée à des effets indésirables pour le nouveau-né[25].	
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)		
Acide méfénamique **Acide tiaprofénique** **Diclofénac** **Diflunisal** **Étodolac** **Floctafénine** **Flurbiprofène** **Ibuprofène** **Indométhacine** **Kétoprofène** **Kétorolac** **Nabumétone** **Naproxène** **Oxaprozine** **Piroxicam** **Sulindac** **Ténoxicam**	Fertilité • Les prostaglandines sont impliquées dans la génération d'enzymes protéolytiques, qui sont responsables de la rupture du follicule dominant et de la libération de l'ovule[34]. • Une infertilité réversible est documentée dans quelques études et séries de cas ; incidence imprécise[34,35]. - Ovulation inhibée ou retardée en présence d'un développement folliculaire normal[35-37]. - Réversible à l'arrêt de l'AINS ; l'effet pourrait être lié à la dose. Chez les femmes ayant une histoire d'infertilité et devant prendre un AINS en continu, un arrêt au jour 8 ou 10 du cycle pourrait permettre d'éviter un impact sur l'ovulation[34,35]. Avortements spontanés (AS) • Les prostaglandines ont un rôle à jouer dans l'implantation du blastocyte au niveau de l'endomètre et dans l'angiogenèse pour la formation du placenta[34]. • 5 études (incluant 2 études utilisant la même base de données) ont évalué l'association entre la prise d'AINS en début de grossesse et le risque d'AS, avec des résultats divergents : - Une première étude a observé une association entre la prise d'AINS en début de grossesse et un risque accru d'AS, mais une mise à jour et une nouvelle analyse des données a conclu à l'absence de risque[38,39]. Une étude récente n'a pas observé non plus de risque accru d'AS chez des femmes ayant pris des AINS disponibles sans ordonnance durant les 6 premières semaines de la grossesse[40] ;	Les AINS constituent une bonne option de traitement de la douleur durant la grossesse lorsque l'acétaminophène n'est pas efficace. Il faut cependant tenir compte des contre-indications et des précautions suivantes : • Éviter en début de grossesse chez les femmes ayant des antécédents d'AS à répétition (association controversée avec un risque accru) ; • Ne pas utiliser sans surveillance médicale pour une durée supérieure à 72 heures à partir de la deuxième moitié du deuxième trimestre ; • Contre-indiqué durant le troisième trimestre (ne pas utiliser à partir de 26-28 semaines de grossesse), même si on ne s'attend pas à ce qu'une utilisation supervisée par un médecin et limitée à 24 heures entre 26 et 32 semaines de grossesse puisse entraîner une toxicité irréversible ; • Éviter les comprimés de diclofénac contenant du misoprostol. Voir la section sur les analgésiques topiques pour les données sur le diclofénac topique.

AINS (suite)	- 2 études ont observé un risque accru d'AS : 1 registre québécois de grossesses ne tenant compte que des AINS disponibles sur ordonnance (RC : 2,43 ; IC95 % : 2,12-2,79) et 1 étude prospective américaine évaluant l'utilisation d'AINS par questionnaire[41,42]. Dans cette dernière étude, on observe un risque accru d'AS chez les femmes qui ont commencé les AINS autour du moment de la conception et chez celles qui en ont pris pendant plus d'une semaine, mais pas chez celles qui les ont pris plus tardivement ou pendant moins d'une semaine (associations basées sur un faible nombre de cas)[41]. **Anomalies structurelles** • Plusieurs milliers d'expositions aux AINS au premier trimestre dans une douzaine d'études, les plus fréquemment utilisés étaient l'ibuprofène (n>16 000), le naproxène (n>5 000), et le diclofénac (n>3 000) : taux de malformations majeures généralement comparable à celui observé dans les populations de comparaison ou dans la population générale[25,38, 43-50]. • Certaines études ont observé une augmentation des malformations (notamment gastroschisis, fentes labiopalatines, anomalies cardiaques), mais l'ensemble des données n'est pas en faveur d'un risque tératogène au premier trimestre. - Études ayant évalué spécifiquement le gastroschisis ou les fentes labiopalatines : la plupart n'ont pas observé d'association, et les autres comportaient des limites méthodologiques et l'association observée était à la limite de la significativité[25,44-46,48,49]. - Études ayant évalué spécifiquement les anomalies cardiaques (en particulier les anomalies du septum) : 3 études ont observé une association avec un risque accru pour certains AINS seulement (dont 1 étude non accessible citée dans les 2 autres)[47,48] ; 5 études (dont 4 publiées en 2011 ou 2012) n'ont pas observé de risque accru d'anomalie cardiaque ou d'anomalie du septum cardiaque[25,44-46,49]. **Toxicité fœtale** • Effet sur le canal artériel et risque d'hypertension pulmonaire (traitement au troisième trimestre) : - La fermeture *in utero* du canal artériel peut provoquer de l'hypertension pulmonaire et une insuffisance cardiaque droite chez le nouveau-né[51]. Des décès *in utero* ou postnatals ont aussi été rapportés[51] ; - Une méta-analyse de 8 études a conclu à un risque de fermeture du canal artériel *in utero* 15 fois plus élevé à la suite d'une exposition à un AINS au troisième trimestre[51]. La durée de traitement était généralement de 48 à 72 heures et celui-ci avait pour but de prévenir l'accouchement prétermé. On a observé au total 22 cas de fermeture du canal artériel sur 217 expositions à un AINS, contre aucun cas dans le groupe témoin ;	

AINS (suite)	- Le risque de constriction du canal artériel est lié à l'âge gestationnel. On a rapporté les taux de constriction suivants : 0 % avant 27 semaines, 43 % entre 27 et 30 semaines et 60 à 80 % après 30 semaines[52]. Une étude rapporte aussi 1 cas de constriction du canal artériel chez un fœtus de 24 semaines et 5 jours[53]. La constriction n'entraîne pas nécessairement la fermeture du canal artériel ; elle est fréquemment réversible 24 à 48 heures après l'arrêt de l'AINS[52,54]. Selon la plupart des études, le fœtus est relativement résistant à la fermeture prématurée du canal artériel avant 32 semaines[52]. Toutefois, 3 bébés exposés au naproxène pendant 2 à 6 jours à 30 semaines, peu avant leur naissance (tocolyse inefficace), ont présenté une hypertension pulmonaire et une atteinte de la fonction rénale[25]. • Effet sur la fonction rénale : - Une prise prolongée sur plusieurs jours peut avoir un effet rénal chez le fœtus. Les effets rénaux varient d'un oligohydramnios (diminution du liquide amniotique) à une insuffisance rénale sévère, voire fatale[55]. L'oligohydramnios est fréquent, mais il est habituellement réversible. Les cas de toxicité rénale fœtale significative ont été observés pour une utilisation prolongée d'AINS pendant plus de 2 semaines à la fin du deuxième ou au troisième trimestre[25,54,55]. • Une utilisation à la fin du deuxième ou au troisième trimestre comporte aussi un risque de syndrome de détresse respiratoire, d'hémorragie intraventriculaire, de dysplasie bronchopulmonaire et d'entérocolite nécrosante pour le nouveau-né[51]. Le risque est plus élevé lorsque l'administration de l'AINS et la naissance de l'enfant sont rapprochées[25]. • Le risque d'effet indésirable néonatal lors d'une utilisation durant la deuxième moitié du deuxième trimestre apparaît minime tant que la durée d'utilisation est courte (< 72 heures), que la dose est faible et que l'accouchement ne survient pas rapidement après le traitement (< 48 heures)[54,55]. • Le stade de la grossesse à partir duquel les AINS ne devraient plus être utilisés ne fait pas consensus : - Certains auteurs recommandent de ne plus utiliser d'AINS à partir de 32 semaines de grossesse[52,55] ; - D'autres recommandent de ne plus en utiliser pour le soulagement de la douleur à partir de la 28e semaine de grossesse et préconisent un suivi régulier de la circulation fœtale (1 à 2 fois par semaine) par échographie doppler et un suivi pour l'oligohydramnios si un traitement ne peut être évité entre 28 et 32 semaines de grossesse[54] ; - En France, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) contre-indique l'utilisation d'AINS à partir du début du 6e mois de la grossesse (24 semaines), y compris par voie cutanée[56].	

Anti-inflammatoires non stéroïdiens sélectifs de la COX-2		
CÉLÉCOXIB **MÉLOXICAM**	**Célécoxib** • Hernie du diaphragme chez 1 espèce animale et anomalies squelettiques chez 1 autre espèce à des doses supérieures aux doses humaines recommandées[25]. • Données très limitées chez l'humain (environ 200 expositions aux AINS sélectifs de la COX-2 au premier trimestre dont au moins la moitié concernait le célécoxib), sans preuve de tératogénicité[43,45]. **Méloxicam** • Anomalie du septum cardiaque chez 1 espèce animale et augmentation des mortinaissances chez 1 autre espèce à des doses supérieures aux doses humaines recommandées[25]. • Aucune donnée d'exposition chez l'humain.	L'utilisation des AINS sélectifs de la COX-2 n'est pas recommandée pendant la grossesse en raison du manque de données disponibles. (Voir les AINS pour les contre-indications et précautions générales).
ASPIRINE (acide acétylsalicylique)	**Fertilité** • On rapporte une infertilité réversible chez des femmes utilisant des AINS dans quelques études et séries de cas. Ce phénomène est attribué à l'inhibition ou au retard de l'ovulation (voir AINS)[34,36,37]. • Des doses antiplaquettaires d'aspirine (80 à 100 mg par jour) ont cependant été utilisées dans le but d'améliorer le flot sanguin ovarien et utérin pour la fécondation *in vitro*. Une revue systématique de 7 études n'a pas observé d'impact positif à ce niveau, mais n'a pas non plus observé d'association avec un risque accru[57]. Le traitement était commencé au plus tôt 4 semaines avant le transfert de l'embryon et généralement poursuivi jusqu'à la fin de l'organogenèse. **Avortements spontanés (AS)** • Association entre la prise d'AINS au premier trimestre et un risque augmenté d'AS (voir AINS)[38,39,41]. Une des études incluait des femmes sous aspirine (posologie non spécifiée)[41]. • Une méta-analyse de 7 études et une autre étude publiée ultérieurement n'ont pas observé d'association entre la prise d'aspirine et un risque augmenté d'AS[59,60]. **Traitement au premier trimestre** • Anomalies majeures : - Plus de 17 000 femmes traitées au premier trimestre sans augmentation du risque de base de malformation[25,61]. Plus de 5 000 de ces femmes avaient pris de l'aspirine pendant plus de 8 jours durant les 4 premiers mois de grossesse[62]. Aucune preuve d'association avec des malformations majeures lorsque celles-ci ont été évaluées individuellement, à part peut-être le gastroschisis. • Gastroschisis : - Une méta-analyse de 5 études cas-témoins a observé une association entre la prise d'aspirine au premier trimestre et un risque augmenté de gastroschisis (RC : 2,37)[61]. Puisque cette anomalie est relativement rare, le risque absolu, s'il existe, demeure faible pour un fœtus exposé au premier trimestre.	Dans la documentation scientifique, on rapporte qu'une dose ≤ 150 mg par jour n'est pas associée à des anomalies (en pratique, certaines femmes prennent 80 à 160 mg par jour durant toute la grossesse en prophylaxie de la prééclampsie). Une dose > 150 mg par jour au premier trimestre n'est pas associée à des anomalies. (Voir la section sur les AINS pour les recommandations concernant les deuxième et troisième trimestres.)

Aspirine (acide acétylsalicylique) (suite)	• Développement neurologique : - Une étude prospective a montré une association entre la prise modérée ou importante d'aspirine au premier trimestre et un quotient intellectuel plus faible chez 421 enfants à l'âge de 4 ans[25]. Cette association n'a pas été retrouvée dans une autre étude à plus large échelle. **Traitement aux deuxième et troisième trimestres** • Dose ≤ 150 mg par jour : - Plusieurs études ont évalué l'efficacité de l'aspirine dans la prévention de complications obstétricales (prééclampsie, RCIU, mort *in utero*), sans effet toxique observé pour le fœtus ou le nouveau-né[25] ; - Dans les études où l'aspirine a été utilisée à ces doses en fin de grossesse, aucune perturbation de l'hémostase n'a été observée chez la mère ou l'enfant[63]. • Dose > 150 mg par jour : - Une prise sporadique au deuxième trimestre n'est pas associée à des anomalies. Une prise prolongée de plusieurs jours peut cependant avoir un effet au niveau rénal chez le fœtus et provoquer un oligohydramnios[25] ; - Voir la section sur les AINS pour les risques concernant la fermeture prématurée du canal artériel, l'hypertension pulmonaire et la toxicité rénale ; - L'exposition à des doses élevées d'aspirine pendant la dernière semaine de la grossesse a été associée à une inhibition de l'agrégation plaquettaire et à des saignements intracrâniens chez les bébés prématurés, mais pas chez les enfants nés à terme, ainsi qu'à des complications maternelles incluant l'anémie, l'hémorragie et le travail prolongé[63].	
Caféine	• Pas d'association entre la prise de caféine et les anomalies structurelles[64-66]. • Aucune preuve d'association entre la prise de caféine et d'autres anomalies. Des études suggèrent que la caféine, surtout à des doses élevées, augmente le risque d'AS et de RCIU. Ces études comportent cependant des failles méthodologiques importantes. La prise de moins de 300 mg de caféine par jour ne semble pas être associée à des risques supplémentaires[64-71]. • Une méta-analyse regroupant les résultats de 15 études de cohortes et de 7 études cas-témoins n'a pas retrouvé de lien entre la prise de caféine et la prématurité[70].	Vu les faibles quantités présentes dans les préparations analgésiques (généralement ≤ 40 mg par comprimé), on ne s'attend pas à ce qu'une exposition à la caféine par les analgésiques augmente le risque de base d'anomalie. Il faut cependant tenir compte de la prise de caféine en dehors de la médication (alimentation, habitudes de vie) pour respecter l'apport maximal quotidien de 300 mg de caféine recommandé par Santé Canada[71]. On observe une augmentation de la consommation de boissons énergétiques et d'autres produits contenant de la caféine dans la population. Des études seront nécessaires pour évaluer leur impact sur la grossesse et les enfants exposés[69].

Opioïdes		
BUPRÉNORPHINE	• Données limitées à l'utilisation comme traitement substitutif aux opioïdes : plus de 750 cas d'exposition durant la grossesse décrits dans la littérature médicale, surtout dans le cadre de recherches ayant pour objectif d'évaluer les complications maternelles et le risque de sevrage néonatal[72-75]. Parmi ces études, rares sont celles qui se sont intéressées aux risques tératogènes : - Quelques séries de cas ou petites études portant sur environ 300 grossesses exposées durant l'embryogenèse et suivies prospectivement, sans risque tératogène ni patron d'anomalies identifié[72,74,76-79]. • Le traitement substitutif aux opioïdes est généralement associé à un risque moindre de complications maternelles et fœtales que la dépendance à l'héroïne ou aux autres drogues d'abus, mais qui reste plus élevé que dans la population générale en santé. Le gain de poids maternel, le taux de césariennes et les complications à l'accouchement sont similaires chez les femmes traitées avec la buprénorphine et chez celles traitées avec un traitement substitutif de méthadone[73,80]. Dans une étude, les poids à la naissance dans le groupe traité avec la buprénorphine étaient similaires ou supérieurs à ceux obtenus dans le groupe traité avec la méthadone, et les taux de prématurité et les scores d'Apgar étaient similaires dans les 2 groupes[80]. • La buprénorphine présente des avantages par rapport à la méthadone, notamment en ce qui concerne la durée de traitement du sevrage néonatal, la dose cumulative de morphine nécessaire et la durée d'hospitalisation des enfants[73]. • Aucun impact majeur sur le développement neurocomportemental des enfants n'a été observé à la suite d'une exposition anténatale, selon des données préliminaires[80]. • Un taux élevé de mort subite du nourrisson a été observé dans une cohorte[78] ; la contribution des facteurs confondants (tabagisme, etc.) n'a pas été élucidée.	À ce jour, les données sur l'utilisation des opoïdes durant la grossesse sont rassurantes. Si certaines études ont observé des associations, aucun lien n'a été établi entre un traitement opioïde et un risque malformatif augmenté. Plusieurs opioïdes peuvent être utilisés durant la grossesse lorsqu'indiqué. Pour le soulagement de la douleur durant le premier trimestre, la codéine est l'opioïde le plus fréquemment utilisé dans les études. Par ailleurs, on ne s'attend pas à ce qu'un agent ayant une analogie de structure avec la codéine entraîne un risque accru d'anomalie structurelle. D'autres agents peuvent donc être préférés dans certains cas, en particulier pour le traitement des douleurs chroniques. Des signes de sevrage néonatal sont possibles lors d'une utilisation chronique en fin de grossesse et justifient un suivi plus serré à la naissance (voir la section « Effets néonatals »). Des effets de dépression respiratoire sont également possibles lorsque des opiacés sont utilisés près de la naissance de l'enfant (durant l'accouchement). L'utilisation de plusieurs de ces agents pour le soulagement de la douleur lors de l'accouchement a été documentée, mais les effets potentiels sur le travail et le nouveau-né ainsi que les agents à privilégier dans ce contexte dépassent le cadre de cet ouvrage.
BUTORPHANOL	• Aucun effet tératogène chez 2 espèces animales ; risque accru de mortinaissance à des doses très élevées[25]. • Les données retrouvées dans la documentation scientifique sur son utilisation durant la grossesse concernaient uniquement le recours à cet agent pour le soulagement de la douleur lors de l'accouchement (formulation intraveineuse, non commercialisée au Canada)[25].	
CODÉINE	• 1 étude de surveillance portant sur 7 640 nouveau-nés exposés au premier trimestre, sans augmentation du risque de malformation majeure ni patron d'anomalies observé[25]. • 2 études de cohortes utilisant la même base de données et portant sur un total de 630 femmes traitées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation[82,83].	

Codéine (suite)	• 1 étude de cohortes norvégienne portant sur 2 666 femmes traitées durant la grossesse, dont 1 693 au premier trimestre, sans augmentation du risque de malformation, de prématurité ou de faible poids à la naissance ; plus de césariennes et d'hémorragies post-partum par rapport à la population générale (lien de causalité avec la codéine indéterminé)[81]. • Une étude cas-témoins publiée plus récemment et ayant effectué plusieurs analyses a observé une association entre la prise d'opioïdes au premier trimestre et un risque accru d'anomalie cardiaque (anomalies septales conoventriculaires et atrioventriculaires, hypoplasie du cœur gauche), de *spina bifida* et de gastroschisis (RC : 1,8 à 2,7) ; pas d'association pour les autres anomalies évaluées[84]. Les données sur la prise de médicaments durant la grossesse ont été recueillies par questionnaire entre 6 semaines et 2 ans après la naissance de l'enfant (en moyenne 9 à 11 mois), ce qui suppose un biais de mémoire très important. Si ces résultats peuvent servir à générer des hypothèses de recherche, ils ne permettent cependant pas d'établir un lien de causalité entre la prise des opioïdes et ces anomalies. Les opioïdes les plus fréquemment pris par les femmes enceintes dans cette étude étaient la codéine (34,5 %), l'hydrocodone (34,5 %), l'oxycodone (14,4 %) et la mépéridine (12,9 %). • Plusieurs études rétrospectives ont associé l'utilisation de la codéine à diverses anomalies (anomalies des voies respiratoires, anomalies génito-urinaires, hernies ombilicales ou inguinales, sténose du pylore, hydrocéphalie, anomalies cardiaques, neuroblastome, fentes labiopalatines). Les limites méthodologiques de ces études et l'absence de patron d'anomalies reproductible ne permettent pas d'établir clairement un lien de causalité[25].	
Fentanyl	• Aucun effet tératogène observé chez le rat, mais effets embryotoxiques lors d'une utilisation prolongée[25]. • 3 notifications de cas de femmes traitées avec un timbre de fentanyl durant toute la grossesse (125 µg/h, 100 µg/h et 25 µg/h) sans anomalie chez les enfants[25,85,86]. Parmi les nouveau-nés, 2 ont eu un syndrome de sevrage apparaissant dans la première journée de vie ; l'un des 2 a eu besoin d'un traitement pharmacologique. • Utilisation documentée pour le soulagement de la douleur lors de l'accouchement.	
Hydrocodone	• Voir le chapitre 38 « Rhume et grippe ». • Voir la section sur la codéine pour les données d'une récente étude cas-témoins observant une association entre la prise d'opioïdes au premier trimestre et certaines anomalies[84].	
Hydromorphone	• Métabolite de l'hydrocodone. • 1 étude de surveillance portant sur 61 femmes traitées, dont 12 au premier trimestre, sans augmentation du risque de malformation[87].	

MÉPÉRIDINE (péthidine)	• 2 études de surveillance portant sur 1 100 femmes traitées durant la grossesse, dont plus de 300 au premier trimestre, sans augmentation du risque de malformation majeure (association possible avec une hernie inguinale, mais celle-ci est basée sur un faible nombre de cas et le lien de causalité reste à prouver)[25,87]. • 1 étude portant sur au moins 50 femmes traitées durant le premier trimestre sans augmentation du risque d'anomalie[83]. • Voir la section sur la codéine pour les données d'une récente étude cas-témoins observant une association entre la prise d'opioïdes au premier trimestre et certaines anomalies[84]. • Utilisation documentée pour le soulagement de la douleur lors de l'accouchement. Une diminution des scores neurocomportementaux proportionnelle à la dose utilisée a été observée chez les nouveau-nés (transitoire, en tout début de vie)[25].	
MÉTHADONE	• Plus d'un millier de femmes traitées pendant une partie ou toute la grossesse, dont environ la moitié au moins au premier trimestre, ont été recensées dans des études ayant pour objectif d'évaluer les complications maternelles et le risque de sevrage, et non pas les effets tératogènes structurels[88]. La plupart de ces études ne suggèrent pas de risque accru d'anomalie congénitale[88-91], même si certains chercheurs ont décrit des taux plus élevés (contribution possible d'autres facteurs)[92]. • Le traitement substitutif aux opioïdes est généralement associé à un risque moindre de complications maternelles et fœtales que la dépendance à l'héroïne (césarienne ou accouchement instrumenté, prématurité, retard de croissance staturo-pondéral, diminution du périmètre crânien, etc.), mais qui reste plus élevé que dans la population générale en santé[93] ; incidences difficiles à préciser. • Utilisation de la méthadone pour le traitement de la douleur chez 19 femmes dans une étude[94] : poids et taille à la naissance supérieurs dans le groupe traité pour la douleur comparativement au groupe prenant un traitement substitutif aux opioïdes (doses plus faibles dans le groupe traité pour la douleur). • Augmentation de l'intervalle QT dans les 48 premières heures de vie chez les nouveau-nés exposés *in utero*[95]. • Données contradictoires sur l'impact à long terme sur le développement des enfants : certaines études ne montrent pas d'impact négatif alors que d'autres suggèrent des répercussions. Des facteurs confondants (par ex., statut socio-économique, consommation de drogues d'abus, prématurité, etc.) et des variations méthodologiques (par ex., âge au moment de l'évaluation, échelle utilisée) peuvent expliquer les conclusions différentes des recherches actuelles[96]. • Lien entre une exposition anténatale à la méthadone et un risque augmenté de mort subite du nourrisson suggéré dans quelques études, mais pas dans toutes[97] ; la contribution des facteurs confondants (tabagisme, etc.) n'a pas été élucidée.	

Méthadone (suite)	• Vu l'accélération du métabolisme de la méthadone au cours de la grossesse, il peut être nécessaire d'augmenter la dose quotidienne (diviser en 2 prises par jour si nécessaire) pour conserver un effet similaire à celui d'avant la grossesse[98].	
Morphine	• Métabolite de la codéine. • 1 étude observationnelle portant sur 448 femmes traitées durant la grossesse, dont 70 au premier trimestre, sans augmentation du risque d'anomalie (association possible avec une hernie inguinale lorsqu'on tient compte des 448 femmes, mais le lien de causalité reste à prouver)[87]. • Utilisation documentée pour le soulagement de la douleur lors de l'accouchement.	
Nalbuphine	• Aucun effet tératogène observé chez 2 espèces animales ; diminution du poids et de la survie aux doses les plus élevées[25]. • Les données retrouvées dans la documentation scientifique sur son utilisation durant la grossesse concernaient uniquement le recours à cet agent pour le soulagement de la douleur lors de l'accouchement.	
Oxycodone	• 2 études observationnelles portant sur 289 enfants exposés durant le premier trimestre sans augmentation du risque de malformation majeure[25]. • 78 femmes traitées au premier trimestre sans augmentation du risque d'anomalie par rapport à un groupe témoin composé de femmes traitées avec de la codéine[99]. • 1 notification de cas de syndrome de sevrage néonatal sévère et d'hypoglycémie chez un nouveau-né dont la mère abusait de l'oxycodone en plus de consommer d'autres opioïdes[100]. Mis à part le sevrage, le bébé ne présentait pas d'anomalie. • 1 notification de cas d'une femme traitée durant toute sa grossesse avec 60 mg d'oxycodone par jour : bébé en bonne santé (évaluation à la naissance et à 3 mois de vie)[25]. • Voir la section sur la codéine pour les données d'une récente étude cas-témoins observant une association entre la prise d'opioïdes au premier trimestre et certaines anomalies[84].	
Pentazocine	• Les études portant sur l'exposition à la pentazocine durant la grossesse concernent son utilisation comme drogue d'abus. Au total, 4 études totalisant 126 expositions durant la grossesse (trimestre souvent non précisé, mais au moins 45 enfants exposés au premier trimestre) sans augmentation du risque d'anomalie structurelle ; taux de prématurité et de bébés de faible poids plus élevés que ceux attendus dans la population générale (phénomène possiblement lié au contexte de toxicomanie)[25,117]. Dans certaines études, le taux de syndromes de sevrage néonatal atteignait 50 %. • Utilisation documentée pour soulager la douleur lors de l'accouchement[25].	

TRAMADOL	• 1 étude prospective portant sur 146 femmes traitées en début de grossesse sans augmentation du risque de malformation par rapport au groupe témoin[101]. Un risque accru d'AS a été observé, mais il est similaire aux taux attendus dans la population générale (14,4 %, contre 3,4 % dans le groupe témoin). • 4 notifications de cas de femmes traitées durant toute leur grossesse avec des doses de 200 à 400 mg par jour (n=3) et de 600 à 800 mg par jour (n=1)[25,102-104]. Il s'agissait de notifications de cas de sevrages néonatals ayant nécessité un traitement pharmacologique. • Utilisation documentée pour soulager la douleur lors de l'accouchement (formulation intraveineuse, non commercialisée au Canada)[25].	
Relaxants musculaires		
CYCLOBENZAPRINE	• Structure chimique apparentée à celle des antidépresseurs tricycliques. • 1 étude de surveillance portant sur environ 700 expositions au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation[25].	En raison de sa structure apparentée à celle des antidépresseurs tricycliques, la cyclobenzaprine peut être utilisée durant la grossesse.
MÉTHOCARBAMOL	• 27 expositions rapportées par le fabricant au premier trimestre sans malformation observée[25]. • 2 études de surveillance portant sur 362 expositions au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation[25,87]. • 1 cas de contracture articulaire multiple rapporté après une exposition de 3 jours à 750 mg de méthocarbamol 2 à 3 fois par jour à 2 mois de grossesse[105].	Les données sur l'utilisation du méthocarbamol durant la grossesse sont limitées. Il est préférable d'utiliser la cyclobenzaprine comme relaxant musculaire.
ORPHÉNADRINE	• 1 étude de surveillance portant sur 411 femmes enceintes traitées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation[25].	Les données sont insuffisantes pour recommander son utilisation durant la grossesse. Il est préférable d'utiliser la cyclobenzaprine comme relaxant musculaire.
Analgésiques topiques		
DICLOFÉNAC (topique)	• Voir les données sur les AINS. • Certains produits contiennent également 45 % de diméthylsulfoxide : aucune donnée chez l'humain ; effets tératogènes observés chez 4 espèces animales[106]. • 1 notification de cas de constriction réversible du canal artériel chez un fœtus de 35 semaines à la suite d'une application pendant 2 jours sur les épaules et le cou de la mère, suivie de l'application d'un timbre contenant du camphre, du menthol et du salicylate de méthyle pendant toute une nuit[107].	Le diclofénac topique peut être utilisé pour le soulagement des douleurs musculosquelettiques (privilégier un produit sans diméthylsulfoxide vu l'absence de données), mais il est préférable d'éviter son utilisation durant le troisième trimestre (voir AINS).
SALICYLATE DE TRIÉTHANOLAMINE (trolamine)	• Aucune donnée chez l'humain, mais des données sont disponibles avec l'aspirine. • L'aspirine est métabolisée en acide salicylique au niveau hépatique et le salicylate de triéthanolamine est métabolisé en acide salicylique au niveau cutané.	On ne s'attend pas à ce qu'une application topique sur une surface limitée puisse constituer un facteur de risque supplémentaire. Les massages excessifs ou l'application de chaleur ne sont pas recommandés, car ils risquent de favoriser l'absorption.

Salicylate de triéthanolamine (trolamine) (suite)	• Les concentrations sériques de salicylates mesurées à la suite d'une application de 10 g de crème 10 % sur une peau intacte au niveau du genou correspondent à moins de 1 % de celles obtenues avec la prise orale d'un comprimé d'aspirine 500 mg[108].	
Salicylate de méthyle	• Les concentrations maximales de salicylates mesurées à la suite d'une application de 5 g d'onguent 12,5 % 2 fois par jour pour 8 doses sur une peau intacte au niveau de la jambe correspondent à près de 10 % de celles obtenues avec la prise orale d'aspirine 650 mg[108,109]. • L'aspirine est métabolisée en acide salicylique au niveau hépatique et le salicylate de triéthanolamine est métabolisé en acide salicylique au niveau cutané. • Voir la section sur le diclofénac topique.	On ne s'attend pas à ce qu'une utilisation occasionnelle aux premier et deuxième trimestres constitue un facteur de risque d'anomalie. L'utilisation du salicylate de méthyle n'est cependant pas recommandée au troisième trimestre. Le salicylate de triéthanolamine, beaucoup moins bien absorbé, est à privilégier tous les trimestres de la grossesse.
Menthol	• Des études chez 4 espèces animales ne suggèrent pas d'effet tératogène[62]. • Absorption percutanée rapportée[62]. • Aucune donnée chez l'humain.	Les données sont trop limitées pour évaluer les risques. Il est toutefois peu probable que le menthol constitue un risque majeur. Privilégier l'utilisation du salicylate de triéthanolamine si possible.
Camphre	• Des études chez 2 espèces animales ne suggèrent pas d'effet tératogène[25]. • 1 étude de surveillance portant sur 168 expositions au camphre topique au premier trimestre et 763 expositions tous trimestres confondus sans augmentation du risque d'anomalie[25]. • 4 notifications de cas d'ingestion durant la grossesse, incluant 1 cas de décès fœtal et 1 cas d'insuffisance respiratoire néonatale[25].	Privilégier l'utilisation du salicylate de triéthanolamine si possible. Toutefois, l'utilisation du camphre pendant quelques jours sur une petite surface pose probablement peu de risque.
Eucalyptus	• Une étude chez 1 espèce animale ne suggère pas d'effet tératogène[62]. • Aucune donnée chez l'humain.	En l'absence de données chez la femme enceinte, privilégier l'utilisation du salicylate de triéthanolamine.
Capsaïcine	• Pas d'augmentation des malformations structurelles, mais changements biochimiques au niveau du système nerveux central et diminution des mouvements fœtaux observés chez 1 espèce animale[62]. • Aucune donnée chez l'humain.	En l'absence de données chez la femme enceinte, l'utilisation de la capsaïcine n'est pas recommandée.

AS : avortement spontané ; RC : rapport de cotes ; RCIU : retard de croissance intra-utérine

Tableau IV
Données sur l'innocuité des analgésiques et des médicaments utilisés durant l'allaitement

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Analgésiques systémiques		
ACÉTAMINOPHÈNE (paracétamol)	• Faible passage dans le lait maternel : l'enfant allaité est exposé à moins de 10 % de la dose pédiatrique[58]. • 1 cas de rash chez un nourrisson associé à la prise d'acétaminophène par la mère[110]. • Aucun autre effet indésirable rapporté.	L'acétaminophène est un analgésique et un antipyrétique de première intention durant l'allaitement.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)		
ACIDE MÉFÉNAMIQUE	• L'enfant allaité est exposé au maximum à environ 1 % de la DMAP (n=10)[25,111,115]. • Concentrations sériques détectables mais inférieures à 10 % des concentrations maternelles chez 3 nourrissons sur 10[25,111,115].	Plusieurs AINS sont compatibles avec l'allaitement. Les agents de première intention suivants ont été sélectionnés en se basant sur leur utilisation connue en pédiatrie, sur leur utilisation répandue en pratique chez la femme qui allaite ou sur les données disponibles sur leur faible passage dans le lait maternel : diclofénac, ibuprofène, indométhacine, flurbiprofène, naproxène.
ACIDE TIAPROFÉNIQUE	• L'enfant allaité est exposé au maximum à 1 % de la dose pédiatrique (n=3, dose unique de 300 mg)[114].	
DICLOFÉNAC	• Faible passage dans le lait maternel : l'enfant allaité est exposé au maximum à environ 1 % de la dose pédiatrique lorsque la mère prend un traitement par voie orale (n=7)[106,111-113].	
DIFLUNISAL	• Faible passage dans le lait maternel : l'enfant allaité est exposé au maximum à 5,5 % de la DMAP[25,111].	
ÉTODOLAC	• Aucune donnée sur son passage dans le lait maternel n'a été retracée.	
FLOCTAFÉNINE	• L'enfant allaité est exposé au maximum à 2,7 % de la DMAP (n=11, dose unique de 200 mg)[114].	
FLURBIPROFÈNE	• L'enfant allaité est exposé à moins de 5 % de la dose pédiatrique (n=22)[111,115,116].	
IBUPROFÈNE	• L'enfant allaité est exposé au maximum à 1 % de la dose pédiatrique (n=14, jusqu'à 1 600 mg par jour pendant 17 jours)[25,111-113,115]. • Aucun effet indésirable rapporté (n=23)[111].	
INDOMÉTHACINE	• L'enfant allaité est exposé au maximum à 4 % de la dose néonatale (n=24)[25,111-113,115]. • 1 cas de convulsion chez un nourrisson ; lien de causalité non établi[112].	
KÉTOPROFÈNE	• L'enfant allaité est exposé à moins de 3 % de la dose pédiatrique (n=18, 200 mg par jour pendant les 3 premiers jours post-partum)[116,118].	
KÉTOROLAC	• L'enfant allaité est exposé à moins de 1 % de la dose pédiatrique (n=10, aucun enfant allaité durant l'étude)[111,113-115].	
NABUMÉTONE	• Aucune donnée sur son passage dans le lait maternel n'a été retracée.	

Naproxène	• L'enfant allaité est exposé au maximum à 3,6 % de la dose pédiatrique (n=1, 500 à 750 mg par jour)[111,112,115,119]. • 1 notification de cas d'anémie aiguë, de rectorragie, d'hématurie et de saignement prolongé au site de ponction veineuse (pas d'analyse de la fonction plaquettaire de l'enfant)[120]. • 20 expositions sans effet indésirable grave (2 cas de somnolence et 1 cas de vomissement qui n'ont pas nécessité de consultation médicale)[111].	
Oxaprozine	• Aucune donnée sur son passage dans le lait maternel n'a été retracée.	
Piroxicam	• L'enfant allaité est exposé au maximum à 16 % de la dose pédiatrique (n=6)[111,112,115,121,122]. • Médicament non détectable dans le plasma d'un enfant exposé[121]. • Aucun effet indésirable rapporté chez 5 enfants exposés à long terme[111, 112,115,121,122].	
Sulindac	• Aucune donnée sur son passage dans le lait maternel n'a été retracée.	
Ténoxicam	• L'enfant allaité est exposé au maximum à 4,5 % de la DMAP (n=6, dose unique de 40 mg)[115].	
Anti-inflammatoires non stéroïdiens sélectifs de la COX-2		
Célécoxib	• L'enfant allaité est exposé au maximum à 2 % de la dose pédiatrique (n=12, 200 mg par jour, seulement 3 de ces enfants étaient allaités)[112,123,124]. • L'enfant allaité est exposé à jusqu'à 8,6 % de la dose pédiatrique (n=13, 400 à 800 mg par jour) dans une autre étude. Le manque de données sur la méthode complique l'interprétation de ces résultats[125]. • Médicament non détectable dans le plasma de 2 enfants (de 17 et 22 mois)[112]. • Aucun effet indésirable décrit chez les bébés (n=2)[112].	La prise de célécoxib entraîne une très faible exposition pour le nourrisson et ne nécessite pas d'arrêt de l'allaitement. L'utilisation du méloxicam n'est pas recommandée en raison de l'absence de données disponibles.
Méloxicam	• Aucune donnée sur son passage dans le lait maternel n'a été retracée.	
Aspirine (acide acétylsalicylique)	• Le pourcentage transféré dans le lait maternel augmente avec la dose[126]. • Passage dans le lait maternel non évalué pour une dose antiplaquettaire (par ex., 80 mg par jour). • Dose unique de 500 à 1 000 mg : l'enfant allaité peut être exposé à une dose antiplaquettaire (0,24-3,2 mg/kg/jour pris par le lait) (n=36)[111,115,126-128]. • Dose supérieure à 1 000 mg : - 4 cas rapportés avec une prise chronique de 1,4 à 5,9 g par jour : effet antiplaquettaire et analgésique chez 1 nourrisson, acidose métabolique et détresse respiratoire chez 1 autre nourrisson et aucun effet indésirable chez les 2 autres enfants[25,113,129-132]. - Dose unique de 1 500 mg : l'enfant allaité est exposé à environ 7,2 mg/kg/jour (n=6)[126].	Pour l'effet analgésique ou antipyrétique, il est préférable d'utiliser un autre médicament (l'acétaminophène ou un autre AINS), quoique l'utilisation occasionnelle pose peu de risque. Il n'y a pas lieu de décourager l'allaitement chez une femme qui prend une dose antiplaquettaire (par ex., 80 mg par jour), car il est très peu probable qu'une exposition aussi faible puisse entraîner des effets néfastes chez le nourrisson.

ASPIRINE (acide acétylsalicylique) (suite)	• 15 expositions durant l'allaitement sans effet indésirable observé (doses non précisées)[111]. • Thrombocytopénie, fièvre, anorexie et pétéchies chez 1 nourrisson de 5 mois[111]. • 1 cas d'hémolyse chez un nourrisson de 23 jours souffrant d'un déficit en G6PD[133].	Pour les doses anti-inflammatoires (plus de 2,4 g par jour), les données sont moins claires et une évaluation des risques et des bienfaits est nécessaire. Un suivi des concentrations sériques de salicylates chez le nourrisson peut être envisagé en cas de traitement prolongé (plus de 3-4 jours).
CAFÉINE	• Faible passage dans le lait à des doses allant jusqu'à 300 mg par jour : l'enfant allaité est exposé au maximum à 0,2 à 1 mg/kg/jour, une quantité jugée trop faible pour avoir un effet cliniquement significatif (n=92)[25, 111,112,114,115]. • À des doses plus importantes (500 à 750 mg par jour), l'enfant allaité est exposé au maximum à 0,24 à 4,3 mg/kg/jour, la dose la plus élevée étant similaire à celles utilisées dans le traitement de l'apnée du prématuré (n=11)[25,111,112,114,115]. • 5 cas d'effets indésirables rapportés : agitation, irritabilité, perturbation du sommeil, tremblements et hypertonie. Dans tous les cas, la mère prenait plus de 300 mg de caféine par jour[25,111,112,114,115]. • Une étude n'a pas observé d'impact sur la fréquence cardiaque et le sommeil des nourrissons exposés à la caféine par le lait maternel (n=11, 500 mg par jour)[25,115].	La prise de caféine en faible quantité est jugée compatible avec l'allaitement. Santé Canada recommande de ne pas dépasser 300 mg par jour en tenant compte de l'apport par les médicaments, l'alimentation et les habitudes de vie (café, thé, cola, chocolat, par ex.)[71].
Opioïdes		
En général, les données disponibles suggèrent un faible passage dans le lait maternel des opioïdes utilisés aux doses habituelles. Toutefois, un suivi serré des effets indésirables possibles (sédation, léthargie, constipation, nausées) est suggéré lorsque le traitement se prolonge pendant plus de 3 ou 4 jours, en particulier lorsque la patiente allaite un enfant prématuré ou très jeune (< 2 mois).		
BUPRÉNORPHINE	• À partir des concentrations mesurées dans le lait maternel, on estime qu'un enfant allaité exclusivement reçoit moins de 2,5 % de la DMAP (n=20, 0,4 à 24 mg par jour par voie orale ou sublinguale)[111]. Cette exposition correspond à 5 à 20 % des doses néonatales minimales utilisées pour le traitement du syndrome de sevrage aux opioïdes. • Faibles concentrations du médicament et de son métabolite dans les urines de 7 bébés allaités[135]. • Concentrations plasmatiques mesurées chez un bébé de 9 mois correspondant à moins de 5 % des concentrations maternelles simultanées pour la buprénorphine, et à 11 % pour son métabolite[135]. • Expérience clinique chez plusieurs dizaines d'enfants allaités sans effet indésirable lié au traitement maternel[111]. Certains de ces enfants ont manifesté des signes de sevrage liés à l'exposition anténatale aux opioïdes, ce qui suggère que la quantité présente dans le lait ne suffit pas à prévenir le sevrage néonatal[111]. • Signes de sevrage aux opioïdes à l'arrêt de l'allaitement chez 1 bébé de 4 mois[111]. • L'utilisation extradurale pendant 3 jours en post-partum a été associée à une réduction de la production lactée et du gain de poids chez des enfants allaités par rapport à un groupe non exposé[111].	La buprénorphine et son métabolite actif se retrouvent en petites concentrations dans le lait maternel, et leur faible biodisponibilité orale limite probablement l'exposition du nourrisson[135]. Un suivi serré des effets indésirables possibles est suggéré (voir le commentaire général sur les opioïdes).

Butorphanol	• L'enfant allaité est exposé au maximum à 2 % de la dose pédiatrique (n=12, administration d'une dose unique, enfants non allaités durant l'étude)[114,136].	Une utilisation occasionnelle par voie intranasale est compatible avec l'allaitement.
Codéine	• L'enfant est exposé au maximum à 1,2 % de la dose pédiatrique (n=11, 1 à 12 doses par jour)[137]. • Médicament largement utilisé en pédiatrie. • 4 cas d'apnées rapportés chez des enfants allaités dont les mères prenaient 60 mg de codéine toutes les 4 à 6 heures. Les apnées ont cessé après l'arrêt du traitement[138]. • 1 cas de décès d'un nourrisson de 13 jours allaité par une mère qui prenait 60 mg par voie orale 2 fois par jour, puis la moitié de la dose à partir du deuxième jour après l'accouchement. La mère était un métabolisatrice ultrarapide de la codéine en morphine. Au jour 10, des concentrations de morphine de 87 ng/mL ont été mesurées dans le lait (concentrations usuelles : 1,9 à 20,5 ng/mL). Les signes de constipation et de surdosage observés chez la mère avaient entraîné la diminution de la dose[139]. • Au total, 30 autres cas d'effets indésirables chez des nouveau-nés de mères allaitantes exposées à la codéine ont été rapportés dans la littérature (bradycardie, dépression du système nerveux central, cyanose, nausées, constipation, sédation, difficultés respiratoires)[140].	La codéine est considérée comme un médicament antalgique de première intention pendant l'allaitement en raison de son faible passage dans le lait et de son utilisation en pédiatrie. Elle est souvent administrée aux mères pour le traitement de la douleur en post-partum. Une dose cumulative de moins de 240 mg par jour est recommandée par certains auteurs[111]. Une attention particulière doit être accordée aux signes de surdosage (somnolence, constipation) chez la mère et l'enfant pour éviter une exposition trop importante du nourrisson. Le polymorphisme génétique des enzymes responsables du métabolisme de la codéine rend d'autant plus importante l'évaluation clinique des mères et des nourrissons lors d'une utilisation régulière de plus de 3 ou 4 jours (voir le commentaire général sur les opioïdes).
Fentanyl	• L'enfant allaité est exposé au maximum à moins de 1 % de la dose pédiatrique (n=36, total de 50 à 400 µg durant une anesthésie ou l'accouchement)[111-114,141,142]. • 1 nourrisson allaité par une mère traitée avec des timbres de fentanyl (100 µg/h) pendant toute la grossesse et après l'accouchement : le taux de fentanyl dans le sang du nourrisson était indétectable à son congé à 27 jours de vie ; l'enfant avait été traité initialement pour un syndrome de sevrage[85]. • Courte T½ (2 à 4 heures)[112].	Le faible passage du fentanyl dans le lait est rassurant. Il n'existe cependant aucune donnée pour les traitements prolongés chez la mère. Un suivi serré des effets indésirables possibles est suggéré lors d'utilisation prolongée (voir le commentaire général sur les opioïdes).
Hydrocodone	• Voir le chapitre 38 « Rhume et grippe ».	Une utilisation occasionnelle ou de courte durée est compatible avec l'allaitement. L'hydrocodone est métabolisée en hydromorphone et l'exposition du nourrisson peut être augmentée chez les mères qui sont des métabolisatrices ultrarapides. Un suivi serré des effets indésirables possibles est suggéré lors d'utilisation prolongée (voir le commentaire général sur les opioïdes).

HYDROMORPHONE	• Métabolite de l'hydrocodone. • L'enfant allaité est exposé à moins de 2 % de la dose pédiatrique (n=8, dose de 2 mg, enfants non allaités durant l'étude)[113,143].	L'utilisation occasionnelle ou de courte durée des doses analgésiques habituelles d'hydromorphone est compatible avec l'allaitement. Un suivi serré des effets indésirables possibles est suggéré lors d'utilisation prolongée (voir le commentaire général sur les opioïdes).
MÉPÉRIDINE (péthidine)	• La T½ de la mépéridine est plus longue chez les nouveau-nés (13 heures, contre 3 heures chez l'adulte)[113]. Son métabolite, la normépéridine, possède une longue T½ (30 à 85 heures chez le nouveau-né, contre 8 à 16 heures chez l'adulte) et est encore détecté dans le lait 56 heures après l'administration intramusculaire de 50 mg chez la mère[113,144]. • L'enfant allaité est exposé à moins de 2 % de la dose pédiatrique (n=24, doses de 25 à 75 mg, traitement de courte durée)[111-114]. • La normépéridine peut s'accumuler chez le nouveau-né et provoquer des convulsions[113]. • Dépression neurocomportementale observée chez 5 nourrissons allaités dont les mères recevaient une analgésie contrôlée par le patient (ACP) de mépéridine, mais pas chez ceux dont les mères étaient traitées avec la morphine[145].	Une utilisation prolongée n'est pas conseillée durant l'allaitement. Une exposition ponctuelle n'est cependant pas inquiétante vu le faible passage dans le lait et la faible absorption orale de la mépéridine.
MÉTHADONE	• À partir des concentrations mesurées dans le lait maternel, on estime qu'un enfant allaité exclusivement reçoit moins de 5 % de la DMAP, et souvent moins de 2 à 3 % (n=89, 10-230 mg par jour par voie orale)[111]. Cette exposition correspond généralement à moins de 50 % des doses néonatales minimales utilisées pour le traitement du syndrome de sevrage aux opioïdes. • Concentrations plasmatiques mesurées chez 8 nourrissons de 14 jours similaires à celles obtenues chez des bébés non allaités mais aussi exposés *in utero* ; les concentrations mesurées correspondent à moins de 2,5 % des concentrations maternelles simultanées[146]. • Expérience clinique importante avec plusieurs centaines de mères allaitantes traitées avec la méthadone[111] ; pas d'effet indésirable rapporté dans plusieurs cohortes avec des suivis de courte durée[111,146]. • 3 rapports d'effets indésirables graves (dépression respiratoire et centrale), chacun avec des facteurs de gravité supplémentaires (surdose maternelle, négligence, polythérapie)[147]. • Quelques études ont observé des taux de sevrage moins élevés, des durées de traitement moins longues ou une diminution de la durée d'hospitalisation chez les enfants allaités par rapport aux enfants non allaités ; d'autres études n'ont pas confirmé ces observations[111]. • Signes de sevrage aux opioïdes décrits chez quelques enfants à l'arrêt brutal de l'allaitement[111].	La méthadone se retrouve en petites concentrations dans le lait maternel. Ces quantités sont probablement insuffisantes pour prévenir ou traiter le syndrome de sevrage néonatal. Comme pour les autres opioïdes, un suivi serré des effets indésirables potentiels (sédation, léthargie, constipation, nausées) est suggéré, en particulier lorsque la patiente allaite un enfant prématuré ou très jeune (< 2 mois) ou si les doses utilisées sont élevées (> 80-100 mg par jour). L'arrêt de l'allaitement devrait être entrepris de façon graduelle pour éviter la survenue de symptômes de sevrage aux opioïdes chez l'enfant.

Morphine	• L'administration de morphine semble inhiber la libération d'ocytocine, mais l'impact clinique n'est pas établi[148]. • Passage faible à modéré selon la dose utilisée : l'enfant allaité est exposé à des doses pouvant aller jusqu'à 7,5 % de la dose pédiatrique (n=55)[111-114,149]. • Les nourrissons allaités par des mères traitées avec de faibles doses de morphine par voie orale en sevrage (10 mg 4 fois par jour, puis 5 mg 4 fois par jour) peuvent présenter des concentrations plasmatiques analgésiques de morphine[150].	La morphine est largement utilisée comme traitement antalgique chez les femmes qui allaitent. La publication de plusieurs cas de faibles concentrations dans le lait est rassurante. On ne peut cependant exclure la survenue de sédation et de dépression respiratoire chez les nourrissons lors de prises prolongées et à de fortes doses (voir le commentaire général sur les opioïdes).
Nalbuphine	• La nalbuphine a surtout été documentée pour son utilisation durant le travail. Les concentrations plasmatiques ne sont pas détectables chez les nourrissons allaités[111,114]. • L'utilisation de la nalbuphine dans les premières heures du post-partum chez 14 femmes a permis de montrer que l'enfant était exposé à moins de 2 % de la DMAP dans les jours suivant l'accouchement. Les enfants n'étaient pas allaités[118].	Une utilisation de courte durée est compatible avec l'allaitement.
Oxycodone	• L'enfant allaité est exposé à moins de 5 % de la dose pédiatrique (n=56, doses moyennes de 20 à 60 mg par jour, traitement de courte durée). Aucun effet indésirable n'a été noté[151,152]. Des phénomènes de possible redistribution et de présence retardée dans le lait ont été rapportés ; ils étaient surtout corrélés à la dose et à la durée de la prescription[151].	Une prise occasionnelle ou de courte durée est compatible avec l'allaitement. Un suivi serré des effets indésirables possibles est suggéré lors d'utilisation prolongée (voir le commentaire général sur les opioïdes).
Pentazocine	• Aucune donnée sur son passage dans le lait maternel n'a été retracée.	L'utilisation de la pentazocine n'est pas conseillée durant l'allaitement en raison de l'absence de données disponibles.
Tramadol	• L'enfant allaité est exposé au maximum à environ 10 % de la dose pédiatrique, ou moins de 5 % en tenant compte uniquement des concentrations moyennes mesurées dans le lait maternel (n=77, doses de 50 à 100 mg, traitement de courte durée)[111,112,116,153].	Une utilisation occasionnelle ou de courte durée est compatible avec l'allaitement. Un suivi serré des effets indésirables possibles est suggéré lors d'utilisation prolongée (voir le commentaire général sur les opioïdes).
Relaxants musculaires		
Cyclobenzaprine	• Aucune donnée sur son passage dans le lait maternel n'a été retracée. • La cyclobenzaprine est structurellement proche de l'amitriptyline et on sait que cette dernière passe peu dans le lait maternel[112] (voir le chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux »).	Une exposition ponctuelle ne semble pas inquiétante vu la proximité structurelle de la cyclobenzaprine avec l'amitriptyline.
Méthocarbamol	• Aucune donnée sur son passage dans le lait maternel n'a été retracée. • T½ : 0,9-1,9 heures[112].	Une exposition ponctuelle ne semble pas inquiétante vu la courte T½ du méthocarbamol.
Orphénadrine	• Aucune donnée sur son passage dans le lait maternel n'a été retracée.	L'orphénadrine n'est pas un traitement de première intention durant l'allaitement en raison de l'absence de données disponibles.

Analgésiques topiques		
SALICYLATE DE TRIÉTHANOLAMINE (trolamine)	• Aucune donnée sur son passage dans le lait maternel n'a été retracée. • Voir le tableau III pour les données sur l'absorption cutanée.	D'après les données disponibles sur le passage de l'aspirine dans le lait maternel, il est peu probable qu'une application sur une faible surface entraîne une exposition significative pour le nourrisson allaité. Le salicylate de triéthanolamine entraîne une exposition systémique plus faible que le salicylate de méthyle.
SALICYLATE DE MÉTHYLE	• Aucune donnée sur son passage dans le lait maternel n'a été retracée. • Voir le tableau III pour les données sur l'absorption cutanée.	
MENTHOL **CAMPHRE** **EUCALYPTUS** **CAPSAÏCINE**	• Aucune donnée sur leur passage dans le lait maternel n'a été retracée.	Il est peu probable qu'une application topique en faible quantité entraîne une exposition significative pour le nourrisson allaité.

DMAP : dose maternelle ajustée au poids ; G6PD ; glucose-6-phosphate déshydrogénase ; T½ : demi-vie d'élimination

Références

1. Gupta S, Manyonda IT. « Acute complications of fibroids ». *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009 ; 23 : 609-17.
2. Mens JM, Huis in 't Veld YH, Pool-Goudzwaard A. « Severity of signs and symptoms in lumbopelvic pain during pregnancy ». *Man Ther* 2012 ; 17 : 175-9.
3. White WM, Johnson EB, Zite NB, et al. « Predictive value of current imaging modalities for the detection of urolithiasis during pregnancy: a multi-center, longitudinal study ». *J Urol* 2012. [epub ahead of print].
4. Kanakaris NK, Roberts CS, Giannoudis PV. « Pregnancy-related pelvic girdle pain: an update ». *BMC Med* 2011 ; 9 : 15.
5. Pennick VE, Young G. « Interventions for preventing and treating pelvic and back pain in pregnancy ». *Cochrane Database Syst Rev* 2007 : CD001139.
6. Pierce H, Homer CS, Dahlen HG, King J. « Pregnancy-related lumbopelvic pain: listening to Australian women ». *Nurs Res Pract* 2012 ; 2012 : 387428.
7. Fink NS, Urech C, Cavelti M, Alder J. « Relaxation during pregnancy: what are the benefits for mother, fetus, and the newborn? A systematic review of the literature ». *J Perinat Neonatal Nurs* 2012 ; 26 : 296-306.
8. Farid WO, Dunlop SA, Tait RJ, Hulse GK. « The effects of maternally administered methadone, buprenorphine and naltrexone on offspring: review of human and animal data ». *Curr Neuropharmacol* 2008 ; 6 : 125-50.
9. Jones HE, Kaltenbach K, O'Grady KE. « The complexity of examining developmental outcomes of children prenatally exposed to opiates. A response to the Hunt et al. Adverse neurodevelopmental outcome of infants exposed to opiates in-utero. Early Human Development (2008, 84, 29-35) ». *Early Hum Dev* 2009 ; 85 : 271-2.
10. Preston R, Crosby ET. « Musculoskeletal disorders ». In : Chestnut DH, Polley LS, Tsen LC, Wong CA, eds. *Chestnut's Obstetric Anesthesia Principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia : Mosby Elsevier ; 2009 : 1035-52.
11. Jones HE, Martin PR, Heil SH, et al. « Treatment of opioid-dependent pregnant women: clinical and research issues ». *J Subst Abuse Treat* 2008 ; 35 : 245-59.
12. Ostgaard HC, Andersson GB, Karlsson K. « Prevalence of back pain in pregnancy ». *Spine* 1991 ; 16 : 549-52.
13. Rathmell JP, Viscomi CM, Ashburn MA. « Management of nonobstetric pain during pregnancy and lactation ». *Anesth Analg* 1997 ; 85 : 1074-87.

14. Howard J, Oteng-Ntim E. « The obstetric management of sickle cell disease ». *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012 ; 26 : 25-36.
15. Deters LA, Bélanger G, Shah O, Pais VM. « Ultrasound guided ureteroscopy in pregnancy ». *Clin Nephrol* 2012. [epub ahead of print].
16. Semins MJ, Trock BJ, Matlaga BR. « The safety of ureteroscopy during pregnancy: a systematic review and meta-analysis ». *J Urol* 2009 ; 181 : 139-43.
17. Creasy RK, Resnik R. *Maternal-Fetal Medicine*. Philadelphia : W.B. Saunders Company ; 1999.
18. Borg-Stein J, Dugan SA, Gruber J. « Musculoskeletal aspects of pregnancy ». *Am J Phys Med Rehabil* 2005 ; 84 : 180-92.
19. Hudak ML, Tan RC. « Neonatal drug withdrawal ». *Pediatrics* 2012 ; 129 : e540-60.
20. Kuschel C. « Managing drug withdrawal in the newborn infant ». *Semin Fetal Neonatal Med* 2007 ; 12 : 127-33.
21. Wong S, Ordean A, Kahan M. « Substance use in pregnancy ». *J Obstet Gynaecol Can* 2011 ; 33 : 367-84.
22. Kellogg A, Rose CH, Harms RH, Watson WJ. « Current trends in narcotic use in pregnancy and neonatal outcomes ». *Am J Obstet Gynecol* 2011 ; 204 : 259 e1-4.
23. Jansson LM, Velez M, Harrow C. « The opioid-exposed newborn: assessment and pharmacologic management ». *J Opioid Manag* 2009 ; 5 : 47-55.
24. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Drug Information Handbook*. 20th ed. Ohio : Lexicomp ; 2011.
25. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk*. 9th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2011.
26. Scialli AR, Ang R, Breitmeyer J, Royal MA. « A review of the literature on the effects of acetaminophen on pregnancy outcome ». *Reprod Toxicol* 2010 ; 30 : 495-507.
27. McElhatton PR, Sullivan FM, Volans GN. « Paracetamol overdose in pregnancy analysis of the outcomes of 300 cases referred to the Teratology Information Service ». *Reprod Toxicol* 1997 ; 11 : 85-94.
28. Eyers S, Weatherall M, Jefferies S, Beasley R. « Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis ». *Clin Exp Allergy* 2011 ; 41 : 482-9.
29. Scialli AR, Ang R, Breitmeyer J, Royal MA. « Childhood asthma and use during pregnancy of acetaminophen. A critical review ». *Reprod Toxicol* 2010 ; 30 : 508-19.
30. Snijder CA, Kortenkamp A, Steegers EA, et al. « Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadia in the offspring: the Generation R Study ». *Hum Reprod* 2012 ; 27 : 1191-201.
31. Kristensen DM, Hass U, Lesne L, et al. « Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat ». *Hum Reprod* 2011 ; 26 : 235-44.
32. Jensen MS, Rebordosa C, Thulstrup AM, et al. « Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism ». *Epidemiology* 2010 ; 21 : 779-85.
33. Streissguth AP, Treder RP, Barr HM, et al. « Aspirin and acetaminophen use by pregnant women and subsequent child IQ and attention decrements ». *Teratology* 1987 ; 35 : 211-9.
34. Stone S, Khamashta MA, Nelson-Piercy C. « Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reversible female infertility: is there a link? » *Drug Saf* 2002 ; 25 : 545-51.
35. Micu MC, Micu R, Ostensen M. « Luteinized unruptured follicle syndrome increased by inactive disease and selective cyclooxygenase 2 inhibitors in women with inflammatory arthropathies ». *Arthritis Care Res* (Hoboken) 2011 ; 63 : 1334-8.
36. Marik J, Hulka J. « Luteinized unruptured follicle syndrome: a subtle cause of infertility ». *Fertil Steril* 1978 ; 29 : 270-4.
37. Pall M, Friden BE, Brannstrom M. « Induction of delayed follicular rupture in the human by the selective COX-2 inhibitor rofecoxib: a randomized double-blind study ». *Hum Reprod* 2001 ; 16 : 1323-8.
38. Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L. « Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study ». *BMJ* 2001 ; 322 : 266-70.
39. Nielsen GL, Skriver MV, Pedersen L, Sorensen HT. « Danish group reanalyses miscarriage in NSAID users ». *BMJ* 2004 ; 328 : 109.

40. Edwards DR, Aldridge T, Baird DD, Funk MJ, Savitz DA, Hartmann KE. « Periconceptional over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug exposure and risk for spontaneous abortion ». *Obstet Gynecol* 2012 ; 120 : 113-22.
41. Li DK, Liu L, Odouli R. « Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study ». *BMJ* 2003 ; 327 : 368.
42. Nakhai-Pour HR, Broy P, Sheehy O, Berard A. « Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion ». *CMAJ* 2011 ; 183 : 1713-20.
43. Berard A, Kori S. « Dihydroergotamine (DHE) use during gestation and the risk of adverse pregnancy outcomes ». *Headache* 2012 ; 52 : 1085-93.
44. Cassina M, De Santis M, Cesari E, et al. « First trimester diclofenac exposure and pregnancy outcome ». *Reprod Toxicol* 2010 ; 30 : 401-4.
45. Daniel S, Matok I, Gorodischer R, et al. « Major malformations following exposure to nonsteroidal antiinflammatory drugs during the first trimester of pregnancy ». *J Rheumatol* 2012 ; 39(11):2163-9.
46. Hernandez RK, Werler MM, Romitti P, Sun L, Anderka M. « Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects ». *Am J Obstet Gynecol* 2012 ; 206 : 228 e1-8.
47. Kallen BA, Otterblad Olausson P. « Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect ». *Reprod Toxicol* 2003 ; 17 : 255-61.
48. Ofori B, Oraichi D, Blais L, Rey E, Berard A. « Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A nested case-control study ». *Birth Defects Res Part B Dev Reprod Toxicol* 2006 ; 77 : 268-79.
49. van Gelder MM, Roeleveld N, Nordeng H. « Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of selected birth defects: a prospective cohort study ». *PLoS One* 2011 ; 6 : e22174.
50. Viktil KK, Engeland A, Furu K. « Outcomes after anti-rheumatic drug use before and during pregnancy: a cohort study among 150,000 pregnant women and expectant fathers ». *Scand J Rheumatol* 2012 ; 41 : 196-201.
51. Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. « Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis ». *Ann Pharmacother* 2006 ; 40 : 824-9.
52. Ostensen ME, Skomsvoll JF. « Anti-inflammatory pharmacotherapy during pregnancy ». *Expert Opin Pharmacother* 2004 ; 5 : 571-80.
53. Vermillion ST, Scardo JA, Lashus AG, Wiles HB. « The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age ». *Am J Obstet Gynecol* 1997 ; 177 : 256-9.
54. Schaefer C, Peters P, Miller R. *Drugs during Pregnancy and Lactation : Treatment Options and Risk Assessment*. 2nd ed. Amsterdam : Elsevier ; 2007.
55. Boubred F, Vendemmia M, Garcia-Meric P, Buffat C, Millet V, Simeoni U. « Effects of maternally administered drugs on the fetal and neonatal kidney ». *Drug Saf* 2006 ; 29 : 397-419.
56. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). *Lettres aux professionnels de la santé. Rappel sur la contre-indication des AINS à partir du début du 6e mois de la grossesse, quelle que soit la voie d'administration* ; Saint-Denis, France : ANSM ; 2009.
57. Khairy M, Banerjee K, El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khalaf Y. « Aspirin in women undergoing in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis ». *Fertil Steril* 2007 ; 88 : 822-31.
58. Bar-Oz B, Bulkowstein M, Benyamini L, et al. « Use of antibiotic and analgesic drugs during lactation ». *Drug Saf* 2003 ; 26 : 925-35.
59. Keim SA, Klebanoff MA. « Aspirin use and miscarriage risk ». *Epidemiology* 2006 ; 17 : 435-9.
60. Kozer E, Costei AM, Boskovic R, Nulman I, Nikfar S, Koren G. « Effects of aspirin consumption during pregnancy on pregnancy outcomes: meta-analysis ». *Birth Defects Res Part B Dev Reprod Toxicol* 2003 ; 68 : 70-84.
61. Kozer E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. « Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis ». *Am J Obstet Gynecol* 2002 ; 187 : 1623-30.
62. Thomson Reuters. *REPRORISK System (version électronique)*. Greenwood Village, Colorado. www.thomsonhc.com [Consulté le 25 juillet 2012].

63. Caron N. « Les mythes et les réalités entourant la prise d'aspirine par la femme enceinte ». *Québec Pharmacie* 2003 ; 50 : 439-42.

64. Christian MS, Brent RL. « Teratogen update: evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine ». *Teratology* 2001 ; 64 : 51-78.

65. Leviton A, Cowan L. « A review of the literature relating caffeine consumption by women to their risk of reproductive hazards ». *Food Chem Toxicol* 2002 ; 40 : 1271-310.

66. Peck JD, Leviton A, Cowan LD. « A review of the epidemiologic evidence concerning the reproductive health effects of caffeine consumption: a 2000-2009 update ». *Food Chem Toxicol* 2010 ; 48 : 2549-76.

67. Bakker R, Steegers EA, Obradov A, Raat H, Hofman A, Jaddoe VW. « Maternal caffeine intake from coffee and tea, fetal growth, and the risks of adverse birth outcomes: the Generation R Study ». *Am J Clin Nutr* 2010 ; 91 : 1691-8.

68. Brent RL, Christian MS, Diener RM. « Evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine ». *Birth Defects Res Part B Dev Reprod Toxicol* 2011 ; 92 : 152-87.

69. Browne ML, Hoyt AT, Feldkamp ML, et al. « Maternal caffeine intake and risk of selected birth defects in the national birth defects prevention study ». *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2011 ; 91 : 93-101.

70. Maslova E, Bhattacharya S, Lin SW, Michels KB. « Caffeine consumption during pregnancy and risk of preterm birth: a meta-analysis ». *Am J Clin Nutr* 2010 ; 92 : 1120-32.

71. Santé Canada. *Caféine. Votre santé et vous.* 2010. www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/iyh-vsv/food-aliment/caffeine-fra.php [consulté le 11 mars 2011]

72. Basselin C. *Toxicomanie et grossesse : exploitation des suivis de grossesse sous buprénorphine haut dosage colligés dans la base de données Terappel.* Lyon : Université Claude Bernard - Lyon 1 ; 2010.

73. Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, et al. « Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure ». *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 2320-31.

74. Lacroix I, Berrebi A, Garipuy D, et al. « Buprenorphine versus methadone in pregnant opioid-dependent women: a prospective multicenter study ». *Eur J Clin Pharmacol* 2011 ; 67 : 1053-9.

75. Johnson RE, Jones HE, Fischer G. « Use of buprenorphine in pregnancy: patient management and effects on the neonate ». *Drug Alcohol Depend* 2003 ; 70 : S87-101.

76. Kakko J, Heilig M, Sarman I. « Buprenorphine and methadone treatment of opiate dependence during pregnancy: comparison of fetal growth and neonatal outcomes in two consecutive case series ». *Drug Alcohol Depend* 2008 ; 96 : 69-78.

77. Lacroix I, Berrebi A, Chaumerliac C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Damase-Michel C. « Buprenorphine in pregnant opioid-dependent women: first results of a prospective study ». *Addiction* 2004 ; 99 : 209-14.

78. Kahila H, Saisto T, Kivitie-Kallio S, Haukkamaa M, Halmesmaki E. « A prospective study on buprenorphine use during pregnancy: effects on maternal and neonatal outcome ». *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007 ; 86 : 185-90.

79. Binder T, Vavrinkova B. « Prospective randomised comparative study of the effect of buprenorphine, methadone and heroin on the course of pregnancy, birthweight of newborns, early postpartum adaptation and course of the neonatal abstinence syndrome (NAS) in women followed up in the outpatient department ». *Neuro Endocrinol Lett* 2008 ; 29 : 80-6.

80. Alto WA, O'Connor AB. « Management of women treated with buprenorphine during pregnancy ». *Am J Obstet Gynecol* 2011 ; 205 : 302-8.

81. Nezvalova-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. « Effects of codeine on pregnancy outcome: results from a large population-based cohort study ». *Eur J Clin Pharmacol* 2011 ; 67 : 1253-61.

82. Aselton P, Jick H, Milunsky A, Hunter JR, Stergachis A. « First-trimester drug use and congenital disorders ». *Obstet Gynecol* 1985 ; 65 : 451-5.

83. Jick H, Holmes LB, Hunter JR, Madsen S, Stergachis A. « First-trimester drug use and congenital disorders ». *JAMA* 1981 ; 246 : 343-6.

84. Broussard CS, Rasmussen SA, Reefhuis J, et al. « Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects ». *Am J Obstet Gynecol* 2011 ; 204 : 314 e1-11.

85. Cohen RS. « Fentanyl transdermal analgesia during pregnancy and lactation ». *J Hum Lact* 2009 ; 25 : 359-61.

86. Einarson A, Bozzo P, Taguchi N. « Use of a fentanyl patch throughout pregnancy ». *J Obstet Gynaecol Can* 2009 ; 31 : 20.

87. Heinonen O, Slone D, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton : Publishing Sciences Group, Inc. ; 1977.

88. Association Mieux prescrire. « Grossesse chez les patientes dépendantes aux opiacés : un traitement subsitutif améliore le pronostic ». *Rev Prescrire* 2005 ; 25 : 836-41.

89. Greig E, Ash A, Douiri A. « Maternal and neonatal outcomes following methadone substitution during pregnancy ». *Arch Gynecol Obstet* 2012 : 286:843-51.

90. Cleary BJ, Eogan M, O'Connell MP, et al. « Methadone and perinatal outcomes: a prospective cohort study ». *Addiction* 2012 ; 107 : 1482-92.

91. Dryden C, Young D, Hepburn M, Mactier H. « Maternal methadone use in pregnancy: factors associated with the development of neonatal abstinence syndrome and implications for healthcare resources ». *BJOG* 2009 ; 116 : 665-71.

92. Cleary BJ, Donnelly JM, Strawbridge JD, et al. « Methadone and perinatal outcomes: a retrospective cohort study ». *Am J Obstet Gynecol* 2011 ; 204 : 139 e1-9.

93. Jones HE, Finnegan LP, Kaltenbach K. « Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence in pregnancy ». *Drugs* 2012 ; 72 : 747-57.

94. Sharpe C, Kuschel C. « Outcomes of infants born to mothers receiving methadone for pain management in pregnancy ». *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004 ; 89 : F33-6.

95. Parikh R, Hussain T, Holder G, Bhoyar A, Ewer AK. « Maternal methadone therapy increases QTc interval in newborn infants ». *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011 ; 96 : F141-3.

96. Konijnenberg C, Melinder A. « Prenatal exposure to methadone and buprenorphine: a review of the potential effects on cognitive development ». *Child Neuropsychol* 2011 ; 17 : 495-519.

97. Kelly LE, Rieder MJ, Bridgman-Acker K, Lauwers A, Madadi P, Koren G. « Are infants exposed to methadone *in utero* at an increased risk for mortality? » *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2012 ; 19 : e160-5.

98. ACOG Committee Opinion No. 524. « Opioid abuse, dependence, and addiction in pregnancy ». *Obstet Gynecol* 2012 ; 119 : 1070-6.

99. Schick B, Hom M, Tolosa J, Librizzi A, Donnenfeld A. « Preliminary analysis of first trimester exposure to oxycodone and hydrocodone ». *Reprod Toxicol* 1996 ; 10 : 162.

100. Rao R, Desai NS. « OxyContin and neonatal abstinence syndrome ». *J Perinatol* 2002 ; 22 : 324-5.

101. Bloor M, Paech MJ, Kaye R. « Tramadol in pregnancy and lactation ». *Int J Obstet Anesth* 2012 ; 21 : 163-7.

102. Hartenstein S, Proquitte H, Bauer S, Bamberg C, Roehr CC. « Neonatal abstinence syndrome (NAS) after intrauterine exposure to tramadol ». *J Perinat Med* 2010 ; 38 : 695-6.

103. O'Mara K, Gal P, Davanzo C. « Treatment of neonatal withdrawal with clonidine after long-term, high-dose maternal use of tramadol ». *Ann Pharmacother* 2010 ; 44 : 1342-4.

104. Willaschek C, Wolter E, Buchhorn R. « Tramadol withdrawal in a neonate after long-term analgesic treatment of the mother ». *Eur J Clin Pharmacol* 2009 ; 65 : 429-30.

105. Hall JG, Reed SD. « Teratogens associated with congenital contractures in humans and in animals ». *Teratology* 1982 ; 25 : 173-91.

106. Association des pharmaciens du Canada. *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada ; 2012.

107. Torloni MR, Cordioli E, Zamith MM, et al. « Reversible constriction of the fetal ductus arteriosus after maternal use of topical diclofenac and methyl salicylate ». *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006 ; 27 : 227-9.

108. McEvoy GK, ed. *AHFS Drug Information*. Bethesda, Maryland : American Society of Health-System Pharmacists, Inc. ; 2010.

109. Morra P, Bartle WR, Walker SE, Lee SN, Bowles SK, Reeves RA. « Serum concentrations of salicylic acid following topically applied salicylate derivatives ». *Ann Pharmacother* 1996 ; 30 : 935-40.

110. Matheson I, Lunde PK, Notarianni L. « Infant rash caused by paracetamol in breast milk? » *Pediatrics* 1985 ; 76 : 651-2.

111. Anderson PO, Sauberan J. *LactMed (Drugs and Lactation Database)*. http://toxnet.nlm.nih.gov/lactmed [consulté le 23 juin 2012]

112. Hale TW. *Medications and Mothers' Milk*. 14th ed. Amarillo, Texas : Hale Publishing ; 2010.

113. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric and Neonatal Dosage Handbook*. 18th ed. Hudson, Ohio : Lexicomp ; 2011.

114. De Schuiteneer B, De Coninck B. *Médicaments et allaitement*. 2e éd. Bruxelles : Armette Blackwell. 1996.
115. Bennett PN. *Drugs and Human Lactation*. 2nd ed. Amsterdam : Elsevier Science B.V. ; 1996.
116. *DRUGDEX® System (electronic version)*. Greenwood Village, Colorado. www.thomsonhc.com [consulté le 23 juin 2012]
117. Debooy VD, Seshia MM, Tenenbein M, Casiro OG. « Intravenous pentazocine and methylphenidate abuse during pregnancy. Maternal lifestyle and infant outcome ». *Am J Dis Child* 1993 ; 147 : 1062-5.
118. Jacqz-Aigrain E, Serreau R, Boissinot C, *et al.* « Excretion of ketoprofen and nalbuphine in human milk during treatment of maternal pain after delivery ». *Ther Drug Monit* 2007 ; 29 : 815-8.
119. Jamali F, Stevens DR. « Naproxen excretion in milk and its uptake by the infant ». *Drug Intell Clin Pharm* 1983 ; 17 : 910-1.
120. Fidalgo I, Correa R, Gomez Carrasco JA, Martinez Quiroga F. « [Acute anemia, rectorrhagia and hematuria caused by ingestion of naproxen] ». *An Esp Pediatr* 1989 ; 30 : 317-9.
121. Ostensen M. « Piroxicam in human breast milk ». *Eur J Clin Pharmacol* 1983 ; 25 : 829-30.
122. Ostensen M, Matheson I, Laufen H. « Piroxicam in breast milk after long-term treatment ». *Eur J Clin Pharmacol* 1988 ; 35 : 567-9.
123. Knoppert DC, Stempak D, Baruchel S, Koren G. « Celecoxib in human milk: a case report ». *Pharmacotherapy* 2003 ; 23 : 97-100.
124. Gardiner SJ, Doogue MP, Zhang M, Begg EJ. « Quantification of infant exposure to celecoxib through breast milk ». *Br J Clin Pharmacol* 2006 ; 61 : 101-4.
125. Ruhlen RL, Chen YC, Rottinghaus GE, Sauter ER. « RE: "Transfer of celecoxib into human milk" ». *J Hum Lact* 2007 ; 23 : 13-4.
126. Jamali F, Keshavarz E. « Salicylate in breast milk ». *Int J Pharmacol* 1981 ; 8 : 285-90.
127. Berlin CM, et al. « Excretion of aspirin and its metabolites in human milk ». *Pediatr Res* 1990 ; 27 : 57A.
128. Findlay JW, DeAngelis RL, Kearney MF, Welch RM, Findlay JM. « Analgesic drugs in breast milk and plasma ». *Clin Pharmacol Ther* 1981 ; 29 : 625-33.
129. Bailey DN, Weibert RT, Naylor AJ, Shaw RF. « A study of salicylate and caffeine excretion in the breast milk of two nursing mothers ». *J Anal Toxicol* 1982 ; 6 : 64-8.
130. Clark JH, Wilson WG. « A 16-day-old breast-fed infant with metabolic acidosis caused by salicylate ». *Clin Pediatr* (Phila) 1981 ; 20 : 53-4.
131. Erickson SH, Oppenheim GL. « Aspirin in breast milk ». *J Fam Pract* 1979 ; 8 : 189-90.
132. Unsworth J, d'Assis-Fonseca A, Beswick DT, Blake DR. « Serum salicylate levels in a breast fed infant ». *Ann Rheum Dis* 1987 ; 46 : 638-9.
133. Harley JD, Robin H. « "Late" neonatal jaundice in infants with glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient erythrocytes ». *Australas Ann Med* 1962 ; 11 : 148-55.
134. Sauberan JB, Anderson PO, Lane JR, et al. « Breast milk hydrocodone and hydromorphone levels in mothers using hydrocodone for postpartum pain ». *Obstet Gynecol* 2011 ; 117 : 611-7.
135. Lindemalm S, Nydert P, Svensson JO, Stahle L, Sarman I. « Transfer of buprenorphine into breast milk and calculation of infant drug dose ». *J Hum Lact* 2009 ; 25 : 199-205.
136. Pittman KA, Smyth RD, Losada M, Zighelboim I, Maduska AL, Sunshine A. « Human perinatal distribution of butorphanol ». *Am J Obstet Gynecol* 1980 ; 138 : 797-800.
137. Meny RG, Naumburg EG, Alger LS, Brill-Miller JL, Brown S. « Codeine and the breastfed neonate ». *J Hum Lact* 1993 ; 9 : 237-40.
138. Davis J, Bhutani V. « Neonatal apnea and maternal codeine use » (résumé). *Pediatr Res* 1985 ; 19 : A170.
139. Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. « Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother ». *Lancet* 2006 ; 368 : 704.
140. Madadi P, Shirazi F, Walter FG, Koren G. « Establishing causality of CNS depression in breastfed infants following maternal codeine use ». *Pædiatr Drugs* 2008 ; 10 : 399-404.
141. Leuschen MP, Wolf LJ, Rayburn WF. « Fentanyl excretion in breast milk ». *Clin Pharm* 1990 ; 9 : 336-7.
142. Nitsun M, Szokol JW, Saleh HJ, et al. « Pharmacokinetics of midazolam, propofol, and fentanyl transfer to human breast milk ». *Clin Pharmacol Ther* 2006 ; 79 : 549-57.
143. Edwards JE, Rudy AC, Wermeling DP, Desai N, McNamara PJ. « Hydromorphone transfer into breast milk after intranasal administration ». *Pharmacotherapy* 2003 ; 23 : 153-8.

144. Quinn PG, Kuhnert BR, Kaine CJ, Syracuse CD. « Measurement of meperidine and normeperidine in human breast milk by selected ion monitoring ». *Biomed Environ Mass Spectrom* 1986 ; 13 : 133-5.

145. Wittels B, Scott DT, Sinatra RS. « Exogenous opioids in human breast milk and acute neonatal neurobehavior: a preliminary study ». *Anesthesiology* 1990 ; 73 : 864-9.

146. Jansson LM, Choo R, Velez ML, et al. « Methadone maintenance and breastfeeding in the neonatal period ». *Pediatrics* 2008 ; 121 : 106-14.

147. Hendrickson RG, McKeown NJ. « Is maternal opioid use hazardous to breast-fed infants? » *Clin Toxicol* (Phila) 2012 ; 50 : 1-14.

148. Lindow SW, Hendricks MS, Nugent FA, Dunne TT, van der Spuy ZM. « Morphine suppresses the oxytocin response in breast-feeding women ». *Gynecol Obstet Invest* 1999 ; 48 : 33-7.

149. Feilberg VL, Rosenborg D, Broen Christensen C, Mogensen JV. « Excretion of morphine in human breast milk ». *Acta Anaesthesiol Scand* 1989 ; 33 : 426-8.

150. Robieux I, Koren G, Vandenbergh H, Schneiderman J. « Morphine excretion in breast milk and resultant exposure of a nursing infant ». *J Toxicol Clin Toxicol* 1990 ; 28 : 365-70.

151. Seaton S, Reeves M, McLean S. « Oxycodone as a component of multimodal analgesia for lactating mothers after Caesarean section: relationships between maternal plasma, breast milk and neonatal plasma levels ». *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007 ; 47 : 181-5.

152. Marx C, Pucino F, Carlson J, Driscoll J, Ruddock V. « Oxycodone excreted in human milk in the puerperium » (résumé). *Drug Intell Clin Pharm* 1986 ; 20 : 474.

153. Ilett KF, Paech MJ, Page-Sharp M, et al. « Use of a sparse sampling study design to assess transfer of tramadol and its O-desmethyl metabolite into transitional breast milk ». *Br J Clin Pharmacol* 2008 ; 65 : 661-6.

Chapitre 41

Épilepsie

Brigitte Martin et Caroline Morin

Généralités

Définition et épidémiologie

L'épilepsie est une affection neurologique caractérisée par des perturbations de l'activité électrique cérébrale et qui se manifeste par des crises spontanées, intermittentes et récurrentes.

L'épilepsie affecte environ 0,5 à 1 % de la population, dont près du tiers est en âge de procréer[1]. Comme le traitement pharmacologique constitue bien souvent la pierre angulaire du traitement, on estime qu'environ 1 grossesse sur 250 est exposée à un antiépileptique[2]. Il est important de noter que 90 % des grossesses chez les femmes épileptiques se déroulent sans problème majeur[3].

Contraception et counselling

Des sondages effectués dans les années 2000 révèlent que près de la moitié des femmes épileptiques ne sont pas informées des questions liées à la contraception et à la reproduction[3]. La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) a émis des recommandations pour la contraception des femmes traitées avec des antiépileptiques qui compromettent l'efficacité de la contraception hormonale[4]. Il s'agit d'une question primordiale qu'il convient d'aborder au moment de prescrire un antiépileptique à une adolescente ou à une femme en âge de procréer de façon à prévenir les grossesses non planifiées.

Il est aussi important qu'une équipe spécialisée puisse rencontrer la patiente et le couple qui planifient une grossesse avant la conception pour aborder les risques associés aux médicaments et à l'épilepsie et expliquer les interventions (acide folique, ajustement de la pharmacothérapie) et le suivi prénatal[5].

Effets de la grossesse sur l'épilepsie

Effet de la grossesse sur la maîtrise de la condition maternelle

La grossesse a des effets variables sur la fréquence des crises. Environ 60 % des femmes ne voient pas de changement dans la maîtrise de leur condition, 15 à 25 % voient une amélioration et 15 à 35 %, une aggravation[6-8]. Le risque de *status epilepticus* oscille entre 0 et 1,8 % pendant la grossesse, ce qui est similaire au risque annuel dans la population épileptique non enceinte[8].

Plusieurs études ont montré que le fait de ne pas avoir eu de crise dans l'année précédant la grossesse était un facteur prédictif de l'absence de récurrences durant la grossesse[7]. Dans un registre international prospectif portant sur près de 2000 femmes (registre EURAP), les femmes traitées avec une polythérapie, les femmes atteintes d'épilepsie partielle et les femmes traitées en monothérapie avec l'oxcarbazépine étaient plus à risque de voir leur épilepsie se détériorer durant la grossesse[9]. La période périnatale semble particulièrement à risque pour la survenue de crises : 1 à 2 % des femmes auront une crise durant le travail et un autre 1 à 2 % dans les 24 heures suivant l'accouchement[9,10].

Parmi les raisons pouvant expliquer la détérioration de la maîtrise de l'épilepsie durant la grossesse, on retrouve notamment les causes hormonales et métaboliques liées à la grossesse, les vomissements, les stresseurs physiologiques comme la réduction du sommeil et les causes psychologiques comme la diminution de l'observance au traitement[6]. Ce dernier semble être un facteur prépondérant et s'explique probablement en partie par la crainte liée aux effets nocifs des médicaments sur le développement embryonnaire et fœtal[11].

Pharmacocinétique des antiépileptiques durant la grossesse

Les changements pharmacocinétiques des antiépileptiques ont souvent été proposés pour expliquer l'augmentation de la fréquence des crises observée chez certaines femmes enceintes, notamment chez celles traitées avec la lamotrigine et l'oxcarbazépine[12]. La diminution de l'absorption intestinale des antiépileptiques, liée notamment aux nausées et vomissements gravidiques, l'augmentation du volume plasmatique, la diminution des concentrations d'albumine et de la liaison protéique et l'augmentation de la clairance des antiépileptiques, permettent d'expliquer les variations des concentrations plasmatiques (voir le chapitre 3 « Impact des

changements physiologiques sur la pharmacocinétique »)[13,14]. L'utilité d'un suivi des concentrations plasmatiques pour prévenir la récurrence des crises durant la grossesse reste controversée[14]. Un suivi doit néanmoins être envisagé chez les femmes dont la condition est sensible aux variations des concentrations plasmatiques de leur médicament, même faibles, et chez celles qui sont traitées avec un médicament dont le métabolisme ou l'élimination rénale sont augmentés de façon importante durant la grossesse, comme la lamotrigine (voir tableau I)[13,15]. On doit également tenir compte du type d'épilepsie pour décider de procéder ou non à un suivi des concentrations plasmatiques. Le suivi doit être individualisé, car les concentrations plasmatiques à viser pour maximiser l'efficacité et minimiser les effets indésirables des antiépileptiques varient d'un individu à l'autre. Les concentrations optimales individuelles devraient être déterminées avant la grossesse[13].

Tableau I
Variations des concentrations plasmatiques des antiépileptiques pendant la grossesse et le post-partum et recommandations de suivi[11-17]

Médicament	Variations plasmatiques durant la grossesse et le post-partum	Recommandations pour le suivi des concentrations plasmatiques
Acide valproïque/ divalproex sodique	• Diminution des concentrations totales de 40 à 50 % durant la grossesse, mais diminution moins marquée, et parfois négligeable, des concentrations de la fraction libre (pharmacologiquement active). • Retour aux valeurs prégrossesse en 1 à 2 semaines après l'accouchement.	**Fréquence de suivi recommandé :** • **Acide valproïque**, **carbamazépine**, **phénytoïne** et **phénobarbital** : avant la grossesse et à tous les trimestres. Les dosages plasmatiques d'acide valproïque et de carbamazépine pourraient n'être envisagés qu'au besoin chez les patientes dont la condition est stable et peu sensible aux variations des concentrations plasmatiques. Le dosage de la fraction libre du médicament est préférable pour l'acide valproïque et la phénytoïne, 2 médicaments qui sont très liés aux protéines plasmatiques et pour lesquels la mesure des concentrations plasmatiques totales pourrait sous-estimer les concentrations réelles de la fraction libre. Envisager un dosage 2 à 4 semaines après l'accouchement si la dose a été modifiée durant la grossesse. • **Lamotrigine** : avant la grossesse, au moins 1 fois au premier trimestre et 1 fois par mois par la suite ; les mesures peuvent être plus espacées chez les patientes dont la condition est stable. La clairance du médicament diminue rapidement après l'accouchement. Si les doses ont été augmentées durant la grossesse, prévoir un plan de diminution en 3 paliers, sur 10 jours, pour revenir aux doses efficaces avant la grossesse[17]. Un dosage peut être effectué lorsque les doses visées sont atteintes ou en présence de signes de toxicité ou d'inefficacité. Autrement, un dosage peut être fait dans la première semaine après l'accouchement, puis au moins chaque semaine jusqu'à la stabilisation des concentrations aux valeurs efficaces avant la grossesse.
Carbamazépine	• Diminution des concentrations totales de 10 à 40 %, surtout au troisième trimestre ; diminution moins marquée (4 à 28 %) des concentrations de la fraction libre (pharmacologiquement active). • Retour aux valeurs prégrossesse dans les 4 premières semaines après l'accouchement.	
Éthosuximide	• Aucune donnée disponible.	
Gabapentine	• Aucune donnée disponible.	
Lamotrigine	• Augmentation particulièrement importante de la clairance aux deuxième et troisième trimestres : - Diminution de 50 à 70 % des concentrations totales et des concentrations de la fraction libre ; - Plateau ou faible remontée des concentrations parfois observés dans les toutes dernières semaines de la grossesse ; - Moins de changements observés si polythérapie avec un inducteur enzymatique ou l'acide valproïque.	

LAMOTRIGINE (suite)	• Retour aux valeurs prégrossesse au cours des 2 premières semaines après l'accouchement.	• **Lévétiracétam**, **oxcarbazépine** et **topiramate** : les méthodes analytiques de dosage sont rarement accessibles en dehors de contextes de recherche. Les ajustements des doses doivent être basés sur l'évaluation clinique de la patiente. Vu les similitudes de métabolisme, il semble raisonnable d'utiliser un plan de réduction des doses d'oxcarbazépine semblable à celui proposé pour la lamotrigine en post-partum, si les doses ont été augmentées au courant de la grossesse. • Pour les autres antiépileptiques, l'utilité d'un suivi des concentrations plasmatiques n'a pas été évaluée : il n'est donc pas recommandé. **Autres considérations :** • Il est important de surveiller les conditions pouvant faire fluctuer les niveaux plasmatiques (vomissements, non-observance par crainte des effets tératogènes, etc.). • Les concentrations plasmatiques, y compris celles de la fraction libre, sont difficiles à interpréter et probablement peu utiles si aucune valeur optimale n'a été déterminée avant la grossesse. • Ces recommandations s'appliquent aux patientes traitées pour l'épilepsie ; elles peuvent être individualisées lorsque le médicament est donné pour une autre indication pour laquelle des concentrations plasmatiques stables sont moins critiques (par ex., prophylaxie des migraines).
LÉVÉTIRACÉTAM	• Diminution de 60 % des concentrations totales au troisième trimestre ; données encore limitées. • Évolution non documentée en post-partum, mais, vu l'élimination essentiellement rénale du médicament, retour aux valeurs prégrossesse attendu rapidement après l'accouchement, vraisemblablement dans les 2 premières semaines du post-partum.	
OXCARBAZÉPINE	• Diminution de 30 à 40 % des concentrations totales du métabolite actif, particulièrement importante au deuxième trimestre, et plateau ou faible remontée des concentrations parfois observés dans les toutes dernières semaines de la grossesse. • Étant donné les similitudes avec la pharmacocinétique de la lamotrigine, retour aux valeurs prégrossesse attendu dans les 2 premières semaines du post-partum.	
PHÉNOBARBITAL	• Diminution d'environ 50 % des concentrations totales et des concentrations de la fraction libre (pharmacologiquement active) observée dès le premier trimestre et se poursuivant au cours de la grossesse. • Retour aux valeurs prégrossesse dans les 4 premières semaines après l'accouchement.	
PHÉNYTOÏNE	• Diminution de 55 à 60 % des concentrations totales et de 18 à 40 % des concentrations de la fraction libre (pharmacologiquement active) ; diminution observée dès le premier trimestre et se poursuivant au cours de la grossesse. • Retour aux valeurs prégrossesse dans les 4 premières semaines après l'accouchement.	
PRÉGABALINE	• Aucune donnée disponible.	
TOPIRAMATE	• Diminution d'environ 40 % des concentrations totales dans la deuxième moitié de la grossesse ; données encore limitées. • Il y a peu de données mais en considérant l'élimination principalement rénale du médicament, le retour aux valeurs prégrossesse est attendu dans les 2 premières semaines après l'accouchement.	
VIGABATRIN	• Aucune donnée disponible.	

Effets de l'épilepsie sur la grossesse

Malformations majeures et mineures

Le risque de malformation majeure est augmenté chez les femmes épileptiques traitées par rapport à la population générale, pour qui le risque de base est d'environ 2 à 3 %. Dans la plupart des études, chez les femmes épileptiques traitées avec une monothérapie, le risque absolu varie entre 3 et 10 % selon les définitions, les méthodologies, les doses et les médicaments utilisés[18]. Le risque est généralement plus élevé avec la polythérapie qu'avec la monothérapie[18], bien que des analyses récentes n'aient pas systématiquement confirmé cette observation[19-21]. Les risques dépendent probablement de la combinaison de médicaments utilisée, des doses et de la vulnérabilité génétique de l'embryon aux effets tératogènes des médicaments. Les polythérapies comprenant l'acide valproïque comportent généralement les risques malformatifs les plus élevés. Ceux-ci atteignent 10 à 25 % selon les études[18,19,21,22], même si au moins un registre ne confirme pas l'existence d'un risque particulièrement augmenté[20].

Jusqu'à 20 % des enfants exposés aux antiépileptiques de première génération présentent des malformations mineures, contre 10 à 15 % dans la population générale[23]. Plusieurs chercheurs ont proposé une association entre les antiépileptiques de première génération et un syndrome d'exposition fœtale spécifique, qui se manifeste par un retard de croissance et une constellation d'anomalies craniofaciales et digitales (hypertélorisme oculaire, plis épicanthiques, racine du nez large, hypoplasie des ongles et des phalanges distales)[24].

Contribution de la condition maternelle

L'augmentation des malformations chez les enfants nés de mères épileptiques est attribuée à l'exposition aux médicaments plutôt qu'à l'épilepsie elle-même. Une méta-analyse de 10 études portant sur 400 femmes épileptiques non traitées n'a pas révélé de risque accru de malformation majeure par rapport aux femmes non épileptiques, contrairement aux femmes sous traitement[25]. Cependant, les femmes épileptiques qui ne reçoivent pas de traitement pendant leur grossesse peuvent aussi être celles dont la condition est moins grave et dont les crises sont moins fréquentes.

Les études animales et les rares données disponibles sur le risque tératogène des antiépileptiques chez des femmes traitées pour d'autres conditions que l'épilepsie montrent également un risque accru d'anomalie[26].

Potentiel tératogène des crises épileptiques

Dans une étude, 12,3 % des nouveau-nés exposés à des convulsions maternelles (de tout type) au premier trimestre ont présenté des malformations majeures, contre 4 % des nouveau-nés exposés en dehors de l'organogenèse[11]. En revanche, plusieurs études de grande envergure n'ont montré aucun impact des crises généralisées au premier trimestre sur le taux de malformations majeures[27,28].

Complications obstétricales

Lorsque des soins prénatals optimaux sont apportés et que le suivi est adéquat, le risque de complications obstétricales ne semble pas plus élevé chez les femmes épileptiques que dans la population générale[29,30]. Dans l'ensemble, les données révisées et analysées en 2009 par un groupe de travail de l'American Academy of Neurology (AAN) suggèrent que les femmes épileptiques traitées avec des antiépileptiques ne sont probablement pas plus à risque de saignements en fin de grossesse ou de travail prématuré que la population générale[8]. Si les données sont trop limitées pour écarter une augmentation modérée du risque, elles ne sont pas non plus en faveur d'un risque beaucoup plus élevé de césarienne.

Les données disponibles ne permettent pas non plus de statuer sur le risque d'avortement spontané, d'hypertension gestationnelle et de prééclampsie. Des études récentes, qui ne sont pas incluses dans l'analyse de l'AAN, suggèrent des risques modérément augmentés[31].

Risques associés à la survenue de crises épileptiques

La documentation scientifique rapporte quelques rares décès intra-utérins à la suite d'une seule crise tonicoclonique durant la grossesse, ainsi que des avortements spontanés et des hémorragies intracrâniennes fœtales[32]. Un risque possible de rupture prématurée des membranes et d'hématome rétroplacentaire lié aux traumas secondaires aux convulsions a également été décrit. Les conséquences des crises non convulsives sont moins documentées.

Le *status epilepticus* comporte quant à lui un risque élevé pour la mère et le fœtus. Dans une revue de 29 cas, 9 décès maternels et 14 décès fœtaux ont été rapportés[11]. Le registre EURAP fait état d'un risque moindre, rapportant un décès fœtal et un avortement spontané parmi 36 grossesses compliquées par un *status epilepticus*[9].

Effets néonatals

Les altérations de l'équilibre acido-basique provoquées par une crise tonicoclonique chez la mère ainsi que la redistribution du flot sanguin entraînent une hypoperfusion utérine, une hypoxie et des altérations de la fréquence cardiaque fœtale[11]. Les crises partielles ne sont généralement pas associées aux mêmes risques que les convulsions généralisées.

En plus du risque tératogène augmenté chez les enfants nés de mères épileptiques traitées, des liens ont parfois été suggérés entre le traitement de l'épilepsie maternelle par des antiépileptiques et des issues néonatales défavorables[11,23,33]. Selon une revue des données réalisée par l'AAN, l'exposition anténatale à un antiépileptique double le risque d'avoir un bébé petit pour l'âge gestationnel, augmente le risque d'un score d'Apgar à une minute inférieur à sept, mais n'augmente probablement pas le risque de mortalité périnatale[22]. Ce groupe d'experts

considère que les données sont insuffisantes pour statuer sur l'existence d'un risque augmenté d'hémorragie néonatale[12]. Dans la plupart des études récentes non incluses dans l'analyse de l'AAN, une augmentation des complications néonatales n'a pas été objectivée ou les différences observées étaient de faible magnitude[29,34,35]. Une amélioration du suivi prénatal et des soins périnatals pourrait permettre d'expliquer les différences observées entre les études anciennes et les cohortes étudiées plus récemment.

Effets à long terme

Épilepsie

Bien qu'il soit difficile de distinguer l'effet des médicaments de celui de la maladie, une étude a suggéré une association des crises tonicocloniques répétées pendant la grossesse à une diminution du quotient intellectuel verbal chez l'enfant[36]. Ces données, quoique préliminaires et non reproduites dans d'autres études, renforcent néanmoins l'importance du contrôle de l'épilepsie durant la grossesse.

La transmission de l'épilepsie à l'enfant dépend de plusieurs facteurs et devrait être abordée avec la patiente et le couple avant la conception, par un professionnel à l'aise avec ces notions.

Antiépileptiques

Pour la plupart des antiépileptiques, il existe un nombre limité d'études, souvent de petite taille, sur le développement à long terme des enfants exposés. Bien que les données varient d'un agent à l'autre, elles montrent, globalement, une prévalence plus élevée des retards de développement chez les jeunes enfants exposés *in utero* à des antiépileptiques ; les données sont plus controversées lorsqu'on examine des enfants plus âgés[23]. Le lien entre les déficits neurodéveloppementaux et les anomalies morphologiques craniofaciales a souvent été évoqué.

Antiépileptiques de première génération

Le groupe de médecine factuelle Cochrane a retenu et évalué 31 études explorant cette question[1]. Malgré les difficultés liées à la comparaison d'études très dissemblables, on peut dégager certains points. La monothérapie avec la carbamazépine ou la phénytoïne durant la grossesse ne semble pas être associée à des scores développementaux différents de ceux mesurés chez les enfants non exposés. Lorsque des différences sont observées, elles sont généralement de faible magnitude. Les données concernant l'acide valproïque et le phénobarbital sont trop limitées pour en tirer des conclusions. Des études non retenues dans cette revue systématique ont néanmoins suggéré que l'acide valproïque pouvait être associé à des scores de développement plus faibles que la carbamazépine ou la phénytoïne, notamment en ce qui concerne le développement verbal[1]. En outre,

certaines de ces recherches ont fait état de difficultés d'apprentissage et de troubles comportementaux plus fréquents, ainsi que de besoins en soutien scolaire plus élevés chez les enfants exposés à l'acide valproïque que chez les enfants exposés aux autres antiépileptiques[37]. Des troubles apparentés à l'autisme ont été décrits chez plusieurs enfants dans ces cohortes, et cet élément est actuellement à l'étude pour confirmer le lien avec l'acide valproïque.

Une seconde méta-analyse plus récente a repris les données de 7 études contrôlées portant sur des enfants âgés de 6 mois à 19 ans[36]. Les chercheurs ont montré qu'une monothérapie avec l'acide valproïque était associée à une réduction des scores de développement par rapport aux enfants de mères épileptiques non traitées ou de mères non épileptiques. Les résultats obtenus avec la carbamazépine divergent selon les échelles utilisées.

Une étude de cohortes prospective non incluse dans ces méta-analyses a comparé le développement à 3 ans de 309 enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque, à la carbamazépine, au phénobarbital ou à la lamotrigine[38]. Les enfants exposés à l'acide valproïque ont obtenu des scores de développement significativement plus faibles (entre 6 et 9 points) que les enfants exposés aux autres antiépileptiques après ajustement pour des variables confondantes, notamment le quotient intellectuel de la mère. La diminution des scores est d'autant plus marquée que la dose maternelle d'acide valproïque est élevée. Cette corrélation entre la dose et les effets sur le développement avait déjà été évoquée dans les études antérieures.

Finalement, bien qu'il reste beaucoup d'études à faire pour évaluer ces risques, la polythérapie est généralement associée à des scores neuropsychologiques et développementaux moins bons que dans la population générale et qu'avec une monothérapie, du moins dans les premières années de vie[1].

NOUVEAUX ANTIÉPILEPTIQUES

Peu d'études sur les impacts à long terme d'une exposition anténatale aux nouveaux antiépileptiques ont été publiées. Les études ayant évalué la lamotrigine[38,39] et le lévétiracétam[40] n'ont pas mis en évidence d'effets néfastes majeurs sur le développement neurologique d'enfants d'âge préscolaire.

Traitements recommandés

Antiépileptiques

Le traitement de première intention pour la femme épileptique qui planifie une grossesse est celui qui lui permet de maîtriser son épilepsie tout en minimisant les risques de toxicité pour elle-même et pour son fœtus[5]. On s'accorde néanmoins pour ne pas considérer l'acide valproïque en première intention étant donné son potentiel tératogène plus élevé que celui des autres médicaments[22]. Les antiépileptiques de première génération sont ceux dont le potentiel tératogène est le mieux exploré. Les

risques tératogènes potentiels associés aux médicaments plus récents sont beaucoup moins connus, sauf pour la lamotrigine (voir tableau IV). Les tableaux II et III résument l'approche clinique à adopter avec une patiente épileptique qui envisage une grossesse ou qui est enceinte.

Acide folique

Certaines études observent une réduction partielle du risque tératogène avec la prise d'acide folique[41], mais la plupart des études ne montrent pas d'effet protecteur[42-44]. Considérant le profil d'effets indésirables favorable de l'acide folique, la SOGC recommande aux femmes épileptiques de prendre un supplément quotidien de 5 mg, en plus d'un supplément multivitaminé, trois mois avant la conception et jusqu'à la fin du premier trimestre[45]. La directive clinique de la SOGC est moins claire au sujet de la nécessité d'une telle supplémentation chez les patientes traitées avec un antiépileptique pour une autre indication que l'épilepsie. Il est raisonnable d'extrapoler ces recommandations aux patientes non épileptiques traitées avec l'acide valproïque ou la carbamazépine, les deux antiépileptiques qui sont spécifiquement associés aux anomalies du tube neural.

Le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) recommande aux femmes traitées avec un antiépileptique de prendre un supplément quotidien de 5 mg d'acide folique[10]. L'AAN, jugeant les données insuffisantes, ne se prononce pas sur la dose à préconiser[12].

On estime généralement que ces doses importantes d'acide folique ne sont pas associées à une augmentation des crises épileptiques[24].

Vitamine K

Les antiépileptiques inducteurs des enzymes hépatiques peuvent accélérer le métabolisme fœtal de la vitamine K et augmenter les risques d'hémorragie néonatale précoce. Certaines lignes directrices préconisent donc la prise de 10 à 20 mg de vitamine K par jour par voie orale durant le dernier mois de la grossesse[5]. Pour le moment toutefois, les données sont insuffisantes pour statuer sur les bienfaits d'une telle supplémentation[12] et les risques potentiels pour la mère (par ex., thromboses) n'ont pas été étudiés. Dans la principale étude portant sur le sujet, le risque de complications hémorragiques néonatales était augmenté par la prématurité ou l'abus d'alcool, mais pas par l'exposition à un antiépileptique inducteur enzymatique[46]. Les bienfaits d'un supplément de vitamine K chez les mères à risque d'accouchement prématuré ou chez celles qui sont traitées avec plus d'un inducteur enzymatique restent également à déterminer.

La plupart des auteurs et des chercheurs s'entendent néanmoins sur l'importance d'administrer de la vitamine K à la naissance aux nouveau-nés exposés (fait de routine chez les nouveau-nés au Canada).

Il est à noter que la vitamine K sous forme de comprimés n'est pas commercialisée au Canada et doit être obtenue par l'intermédiaire du Programme d'accès spécial de Santé Canada. En pratique, si on choisit d'administrer de la vitamine K en fin de grossesse, on peut utiliser la forme intraveineuse reconditionnée sous forme de solution orale par le pharmacien.

Tableau II
Approche clinique pour une femme traitée pour une épilepsie qui planifie une grossesse ou qui est enceinte[3,5,7]

AVANT LA CONCEPTION	• Consultation auprès du neurologue et de l'obstétricien. • Conseil génétique au sujet du risque de transmission de l'épilepsie. • Révision de l'indication du médicament : - Si le sevrage de l'antiépileptique est envisagé (par ex., si la patiente n'a pas de crises depuis 2 à 5 ans ou a des crises partielles complexes de courte durée) : › Prévoir un délai de 3 à 6 mois avant la conception pour évaluer le risque de récurrence. - Si le traitement antiépileptique doit être poursuivi : › Monothérapie antiépileptique à préconiser ; › Doses minimales efficaces et doses fractionnées (ne doit pas compromettre l'observance ; ne s'applique pas aux formulations à libération prolongée) ; › Dosages plasmatiques de l'antiépileptique lorsque la condition est bien maîtrisée afin d'obtenir un niveau de base individualisé (si applicable) ; › Supplément quotidien de 5 mg d'acide folique associé à un supplément multivitaminé (commencer au moins 3 mois avant la grossesse et poursuivre durant tout le premier trimestre) ; › Si lamotrigine : dosage plasmatique et ajustement de la posologie à l'arrêt de la contraception hormonale combinée (si applicable). • Conseils à la patiente et au couple : au moins 90 % d'issues favorables.
DURANT LA GROSSESSE	• Dépistages échographiques et biochimiques des anomalies morphologiques majeures (voir tableau III). • Ajustement de la posologie des antiépileptiques en considérant d'abord l'évolution clinique et, au besoin, les dosages plasmatiques pour guider les réajustements (concentrations visées : concentrations efficaces pour la patiente avant la grossesse) (voir tableau I). • Tout changement de médication doit être évité une fois la grossesse amorcée, à moins d'un contrôle sous-optimal de la condition. • Discussion au sujet de l'allaitement.
À L'ACCOUCHEMENT	• Poursuite de la médication, utiliser la voie intraveineuse si nécessaire. • Surveillance étroite des convulsions pendant le travail et dans les 24 premières heures du post-partum. • Vitamine K : 1 mg par voie intramusculaire pour l'enfant dans les 6 heures suivant la naissance. • Examen de l'enfant et suivi des complications potentielles (voir tableaux III et IV).
DURANT LE POST-PARTUM	• Si allaitement : suivi des signes et symptômes de toxicité chez l'enfant (voir tableau V). • Discussion au sujet de la contraception. • Réévaluation de la posologie des antiépileptiques selon la maîtrise des crises et les modifications apportées aux doses durant la grossesse (voir tableau I) en s'aidant, si nécessaire, de dosages plasmatiques. • Conseils sur l'hygiène de vie et les mesures de sécurité pour l'enfant (voir section « Considérations générales » dans le paragraphe post-partum). • Soutien à la patiente et à son entourage.

Tableau III
Tests de suivi spécifiques recommandés pendant la grossesse, en plus du suivi usuel[3,6,10,12,13,15,17]

Tests	Fréquence de suivi		Commentaires
Mesure des concentrations plasmatiques du ou des antiépileptiques	Voir tableau I.		
Tests d'évaluation fœtale			
	Fortement recommandé	**Suggéré**	
Échographie précoce (entre la 11e et la fin de la 13e semaine)	X (acide valproïque et carbamazépine)	X (autres antiépileptiques)	En cas d'exposition à un antiépileptique au cours du premier trimestre afin de permettre la détection précoce d'anomalies majeures comme l'anencéphalie ou le méningomyélocèle.
Dosage sérique ou amniotique (si une amniocentèse est effectuée) des alpha-fœtoprotéines (entre la 14e et la 20e semaine)	X		En cas d'exposition à l'**acide valproïque** ou à la **carbamazépine** au premier trimestre.
Échographie morphologique (incluant l'anatomie cardiaque) entre la 18e et la 22e semaine	X		L'examen attentif de l'anatomie cardiaque est suggéré en cas d'exposition à un **antiépileptique de première génération** pendant l'organogenèse cardiaque (entre la 5e et la 10e semaine de grossesse), en plus de l'examen des structures pour lesquelles un risque accru d'anomalies est associé.
Évaluation échographique de la croissance fœtale (vers la 32e semaine) et suivi clinique de la croissance (hauteur utérine)		X	Les **antiépileptiques de première génération**, le **lévétiracétam** et le **topiramate** ont été associés à une réduction du poids à la naissance des nouveau-nés, mais il est probablement justifié d'envisager une évaluation échographique de la croissance fœtale pour toute grossesse exposée à un antiépileptique.
Évaluation du post-partum			
Test	**Moment**		**Commentaires**
Mesure des concentrations plasmatiques du ou des antiépileptiques si les doses ont été modifiées durant la grossesse	Voir tableau I		
Évaluation néonatale			
Test	**Moment**		**Commentaires**
Bilan de toxicité hépatique	• Dans les premiers jours en cas d'exposition anténatale à l'**acide valproïque** ou à la **carbamazépine**.		En plus d'un bilan à la naissance, un suivi clinique des signes d'atteinte cholestatique est suggéré pendant les premières semaines de vie et peut s'accompagner, au besoin, de tests biochimiques.

Bilan de toxicité hématologique (formule sanguine et coagulogramme)	• Dans les premiers jours de vie en présence de signes cliniques évoquant une coagulopathie.	Un risque plus élevé de syndrome hémorragique du nouveau-né a été évoqué avec les **antiépileptiques inducteurs enzymatiques**, mais cette association n'a pas été démontrée. De rares cas d'afibrinogénémie ont été décrits avec l'**acide valproïque**.
Électrolytes sanguins, notamment calcémie	• Dans les premiers jours de vie en présence de symptômes évoquant des déséquilibres électrolytiques.	De rares cas d'hypocalcémie néonatale transitoire ont été rapportés après une exposition anténatale à la **carbamazépine,** au **phénobarbital** ou **primidone,** et au **topiramate**.
Glycémies capillaires	• Dans les 24 premières heures chez un enfant exposé jusqu'à la naissance à l'**acide valproïque**.	Risque d'hypoglycémie transitoire objectivé dans quelques études.

Données sur l'innocuité des médicaments au cours de la grossesse

L'exposition aux antiépileptiques durant la grossesse comporte plusieurs risques potentiels. Les risques de tératogenèse structurelle (malformations majeures ou mineures) et de complications néonatales (par ex., sevrage ou coagulopathies) sont résumés dans le tableau IV. Le lecteur est invité à consulter le paragraphe « Effets à long terme » pour les effets neurologiques et comportementaux et le tableau I pour les changements pharmacocinétiques attendus durant la grossesse.

Les données les plus récentes proviennent principalement des registres d'exposition aux antiépileptiques. Ces registres ont l'avantage de compiler des échantillons importants issus de populations variées. Ces études sont cependant essentiellement observationnelles et donc non randomisées, où les facteurs de confusion possibles, comme le type d'épilepsie, la fréquence des crises et l'histoire familiale, et tous les facteurs de risque additionnels doivent être soigneusement contrôlés. Les différences importantes parfois observées entre ces registres peuvent être attribuées aux variations dans les devis de recherche, les définitions utilisées, les moments choisis pour examiner les enfants, etc.

À moins d'avis contraire, étant donné la nature chronique de cette condition, les études citées dans le tableau IV, incluant les registres, portent sur une exposition durant toute la grossesse, y compris pendant l'embryogenèse.

Tableau IV
Données sur l'innocuité des antiépileptiques durant la grossesse

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Antiépileptiques de première génération		
ACIDE VALPROÏQUE OU DIVALPROEX SODIQUE	• Monothérapie : - Augmentation du risque de malformation majeure par rapport au risque de base ou aux groupes de comparaison dans la majorité des registres et des études ; risque absolu oscillant entre 8 et 10 % selon les définitions et les méthodologies employées[18,37,47] ; relation dose-réponse observée dans plusieurs études : dans un vaste registre international récent, le risque tératogène a été établi à 6 % avec des doses < 700 mg par jour au moment de l'embryogenèse, à 10 % avec des doses de 700 à 1 500 mg par jour et jusqu'à 24 % avec des doses ≥ 1 500 mg par jour[28]. D'autres études utilisant un seuil de 1 000 mg par jour ont montré une relation dose-réponse similaire[22]. • Polythérapie : - Risque augmenté (jusqu'à 2 fois) par rapport à la monothérapie dans la plupart des études, mais pas dans toutes[18,20] ; les risques sont probablement aussi liés à la dose. • Anomalies spécifiques : - Anomalies du tube neural (surtout lombaires ou sacrées) à la suite d'une exposition entre le 17e et le 30e jour après la conception[37,48] : › Risque relatif : environ 7 à 20 fois ; › Risque absolu : environ 1 à 2 % (jusqu'à 5,4 % dans une étude) ; › Relation dose-réponse suggérée : risque supérieur avec des doses > 1 000 mg par jour. • Autres anomalies associées[28,37,47] : - Anomalies cardiaques ; - Anomalies digitales ou des membres, notamment du radius ; - Anomalies urogénitales, notamment hypospadias ; - Fentes labiopalatines ; - Syndrome d'exposition aux antiépileptiques (dysmorphies faciales mineures et retard de croissance intra-utérine et postnatal ; incidence imprécise). • Complications néonatales : - Irritabilité, hypoglycémies dans les 24 premières heures de vie, hépatotoxicité et altérations de la coagulation (rares)[48].	L'acide valproïque est l'antiépileptique qui comporte le plus grand risque tératogène, tant sur le plan structurel que neurocomportemental. Il s'agit donc d'un médicament de dernier recours, en particulier pour le traitement d'autres conditions que l'épilepsie. Sa prescription chez une femme en âge de procréer doit être assortie de conseils sur la contraception et la planification d'une éventuelle grossesse. La vaste majorité des données présentées ont été colligées chez des femmes traitées pour une épilepsie ; le risque associé à une utilisation pour une autre indication n'est donc pas encore bien caractérisé, mais il est probablement semblable. Certaines formes d'épilepsie, notamment les formes idiopathiques généralisées pour lesquelles l'acide valproïque est parfois le traitement le plus efficace, peuvent nécessiter le recours à ce médicament pour la maîtrise de la condition maternelle[28]. Dans ces cas, on conseille d'utiliser les doses minimales efficaces, fractionnées en 2 ou 3 prises par jour (si cela ne compromet pas l'observance au traitement) pour réduire le risque tératogène[37]. Un suivi anténatal approprié (voir tableaux I, II et III) doit être proposé à la patiente. Les recommandations concernant la supplémentation en acide folique sont abordées au paragraphe « Acide folique » et le suivi pharmacocinétique recommandé durant la grossesse est présenté dans le tableau I. Un suivi du développement neurocomportemental de l'enfant exposé est également indiqué pour dépister précocement d'éventuels retards de développement.

ACIDE VALPROÏQUE OU DIVALPROEX SODIQUE (suite)	• Développement neurocomportemental : voir paragraphe « Effets à long terme ».	
BENZO-DIAZÉPINES	• Voir le chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux ».	Outre une augmentation possible du risque de fente labiopalatine, les benzodiazépines ne sont pas associées à un risque tératogène significativement augmenté dans la plupart des études portant sur une utilisation pour une variété de conditions. Étant donné son utilisation sur une base régulière (et non au besoin) dans le traitement de l'épilepsie, l'équipe médicale responsable de l'accouchement et du post-partum doit être avisée pour assurer le suivi et la prise en charge d'éventuelles complications néonatales (signes d'imprégnation ou de sevrage).
CARBAMAZÉPINE	• Inducteur des enzymes hépatiques. • Monothérapie : - Augmentation du risque de malformation majeure par rapport au risque de base ou aux groupes de comparaison dans plusieurs études et registres, mais pas dans tous : risque absolu estimé à environ 3,3 à 5,5 % dans les méta-analyses[18,49,50] ; relation dose-réponse observée dans un registre récent[28]. • Polythérapie : - Risque de malformation majeure oscillant entre 7 et 18 % dans les méta-analyses, les incidences les plus élevées étant observées lors d'une polythérapie avec l'acide valproïque[18,19,49,50] ; au moins 1 étude n'a pas relevé de risque augmenté par rapport à la monothérapie lorsque la polythérapie n'incluait pas l'acide valproïque[19]. • Anomalies spécifiques : - Anomalies du tube neural, notamment *spina bifida*[43,48-50] ; risque absolu estimé à environ 0,5 à 1 % (environ 5 à 10 fois le risque de base). • Autres anomalies (associations parfois controversées)[28,42,49,50] : - Anomalies cardiaques ; - Anomalies urogénitales ; - Fentes labiopalatines ; - Microcéphalie ; - Syndrome d'exposition aux antiépileptiques (dysmorphies faciales mineures et retard de croissance intra-utérine et postnatale ; incidence imprécise). • Complications néonatales rarement rapportées[48] : hypocalcémie, cholestase néonatale, syndrome hémorragique précoce du nouveau-né.	Le potentiel tératogène de la carbamazépine est comparable à celui des autres antiépileptiques de première génération et inférieur à celui de l'acide valproïque. Son utilisation pour d'autres indications que l'épilepsie, comme les syndromes douloureux, n'est pas recommandée en première intention, sauf en cas de non-réponse ou de contre-indications aux autres options pharmacologiques qui ne sont pas associées à un risque tératogène connu. Un suivi anténatal approprié (voir tableaux I, II et III) doit être proposé à la patiente. Les recommandations concernant la supplémentation en acide folique sont abordées au paragraphe « Acide folique » et le suivi pharmacocinétique recommandé durant la grossesse est présenté dans le tableau I.

Carbamazépine (suite)	• Développement neurocomportemental : voir paragraphe « Effets à long terme ».	
Éthosuximide	• Augmentation du risque de malformation observée chez plusieurs espèces animales à des doses similaires ou supérieures aux doses utilisées chez l'humain. • 6 malformations majeures parmi 75 expositions au premier trimestre, surtout en polythérapie, dans 2 études (8 %)[48]. • 10 enfants nés avec des malformations parmi 163 grossesses exposées à l'éthosuximide en polythérapie dans 1 compilation d'autres études et séries de cas (6,1 %)[48]. • Complications néonatales rapportées : hémorragies[51].	Les données sont insuffisantes pour déterminer avec précision les risques, mais elles suggèrent un risque similaire aux autres antiépileptiques de première génération.
Phénobarbital **Primidone**	• Inducteur des enzymes hépatiques. • Monothérapie : - Augmentation du risque de malformation majeure par rapport à la population générale ou aux groupes de comparaison dans plusieurs études et registres de femmes épileptiques[26,48] ; risque absolu estimé à environ 4,9 % dans une méta-analyse[18] ; relation dose-réponse observée dans un registre international récent[28]. • Polythérapie : - Risque augmenté d'anomalie congénitale, estimé à environ 9 % dans une méta-analyse[18]. • Anomalies spécifiques[26,28,42,48,51] : - Anomalies cardiaques ; - Fentes labiopalatines ; - Dysmorphies craniofaciales, hypoplasie des phalanges distales et retard de croissance parfois observés. • 2 études de surveillance portant sur 1 415 et 334 femmes traitées au premier trimestre, possiblement aussi pour d'autres conditions que l'épilepsie, sans effet tératogène majeur, outre une association possible avec des cardiopathies dans la plus petite cohorte[48]. • Complications néonatales rapportées : dépression respiratoire avec des doses élevées administrées près du terme, syndrome hémorragique précoce du nouveau-né, hypocalcémie[48,51]. • Sevrage néonatal décrit dans les 2 premières semaines de vie après une exposition à des doses supérieures à 60 mg par jour dans les derniers mois de la grossesse : irritabilité, trémulations[26,48]. • Développement neurocomportemental : voir paragraphe « Effets à long terme ».	Le potentiel tératogène du phénobarbital et de la primidone est comparable à celui des autres antiépileptiques de première génération et inférieur à celui de l'acide valproïque. Le risque associé aux barbituriques en général est probablement plus faible lors d'une utilisation occasionnelle (par ex., en combinaison avec des analgésiques pour le traitement des migraines). Un suivi des symptômes de sevrage est recommandé chez l'enfant si l'exposition a eu lieu jusqu'à la fin de la grossesse. Les recommandations concernant les autres éléments de suivi et les interventions suggérées sont présentées aux tableaux I, II et III.

PHÉNYTOÏNE	• Inducteur des enzymes hépatiques. • Monothérapie : - Augmentation du risque de malformation majeure par rapport au risque de base ou aux groupes de comparaison dans la plupart des études et registres, mais pas dans tous ; risque absolu estimé à environ 7,4 % dans une méta-analyse de 19 rapports portant sur 1 200 grossesses exposées[18]. • Polythérapie : - Risque augmenté par rapport à la monothérapie et évalué à 11,5 % dans une méta-analyse[18]. • Anomalies majeures et mineures spécifiques[22,26,42,48] : - Anomalies cardiaques ; - Anomalies génitales ; - Fentes labiopalatines ; - Syndrome d'exposition fœtale à la phénytoïne noté chez environ 10 % des enfants : dysmorphies craniofaciales, microcéphalie, retard de croissance, anomalies digitales (hypoplasie des ongles et des phalanges distales). • Complications néonatales rapportées : syndrome hémorragique précoce du nouveau-né[48]. • Quelques notifications de cas de néoplasies chez les enfants exposés en anténatal à la phénytoïne ; 1 étude épidémiologique explorant spécifiquement les neuroblastomes n'a cependant pas permis de confirmer l'existence d'une association[48]. • Développement neurocomportemental : voir paragraphe « Effets à long terme ».	Le potentiel tératogène de la phénytoïne est comparable à celui des autres antiépileptiques de première génération et inférieur à celui de l'acide valproïque. Les recommandations concernant le suivi et les interventions suggérées sont présentées dans les tableaux I, II et III.
Nouveaux antiépileptiques (ou antiépileptiques de deuxième génération)		
GABAPENTINE	• Monothérapie : - 8 malformations majeures (3,1 %) relevées parmi 261 grossesses exposées dans une compilation de séries de cas, d'études et de registres[2,52] ; peu d'informations sur la nature des malformations. • Monothérapie ou polythérapie (non spécifié) : - 3 malformations majeures (2,3 %) relevées dans 4 registres récents comptant au total 129 grossesses exposées (surtout polythérapie)[48,53-55]. • Complications néonatales non étudiées jusqu'à présent : - Hypotonie transitoire notée chez 1 enfant[48].	Les données actuelles ne permettent pas d'estimer les risques réels ; pour le moment, le risque tératogène ne semble pas supérieur à celui des autres antiépileptiques. Bien que son utilisation puisse se justifier dans les cas d'épilepsie réfractaire, la gabapentine ne constitue pas un médicament de première intention pour les autres conditions comme les syndromes douloureux (surtout au premier trimestre), à moins d'une non-réponse ou d'une contre-indication aux médicaments dont l'utilisation en grossesse est mieux connue (par ex., amitriptyline).

Lamotrigine	• Monothérapie : - Risque de malformation majeure similaire au risque de base ou aux groupes de comparaison dans plusieurs registres incluant des milliers de patientes[19,21,28,54,56,57] ; 1 méta-analyse a calculé le risque absolu à 2,9 %[18] ; augmentation du risque à des doses supérieures à 200 ou 300 mg par jour dans 2 registres[28,58], mais pas dans d'autres[21,54]. • Polythérapie : - Risque possiblement augmenté[18], mais quelques études observent une augmentation du risque uniquement lorsque la polythérapie comprend l'acide valproïque[19,21]. • Association controversée avec les fentes labiopalatines : - Risque relatif de fente labiale ou palatine isolée calculé à 10,4 (IC95 % : 4,3-24,9), soit un risque absolu d'environ 7,3 fentes labiales ou palatines pour 1 000 naissances exposées (ou 0,73 %) dans le registre nord-américain comptant 684 grossesses[59] ; une mise à jour récente de ce même registre a réévalué à la baisse cet estimé à 0,45 % (IC95 % : 0,20-0,88 %)[52]. Le risque de fentes labiopalatines est également augmenté dans le registre suédois, avec 4 fentes labiales ou palatines parmi 629 expositions (0,63 %) comparativement à 0,2 % dans la population de référence[60]. - Pas d'augmentation du risque de fente labiale ou palatine par rapport aux risques attendus ou aux groupes de comparaison dans le registre final du fabricant[21] et 3 autres registres nationaux[54,57,61]. • Changements pharmacocinétiques marqués en cours de grossesse (voir tableau I). • Complications néonatales : - 1 cas d'augmentation de la gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) chez 1 nouveau-né exposé, réversible en quelques mois et sans conséquence clinique apparente[62]. • Développement neurocomportemental : voir paragraphe « Effets à long terme ».	La lamotrigine est l'antiépileptique de deuxième génération le mieux étudié en grossesse. Le risque de malformation majeure en monothérapie est inférieur aux antiépileptiques de première génération et similaire au risque attendu dans la population générale. La possibilité que le risque augmente avec la dose a été évoquée mais demande confirmation. Le lien avec les fentes labiopalatines est également controversé. Si le lien existe, on estime qu'une patiente traitée en monothérapie pendant l'organogenèse a moins de 1 % de risque de donner naissance à un enfant avec cette anomalie. Le développement des lèvres et du palais se déroule de la fin de la 7e semaine jusqu'à la 14e semaine, et la période critique de palatogenèse se situe entre la 8e et la 11e semaine[63]. Le risque d'aggravation des crises lié aux changements pharmacocinétiques marqués doit être considéré dans l'évaluation des risques lorsqu'on doit traiter une patiente épileptique. La lamotrigine pourrait être préférée aux antiépileptiques de première génération pour les femmes ayant un trouble affectif bipolaire qui planifient une grossesse ; les effets indésirables potentiellement sévères (rash, entre autres) doivent néanmoins être considérés[26]. Les recommandations concernant le suivi et les interventions suggérées sont présentées dans les tableaux I, II et III.
Lévétiracétam	• Malformations squelettiques, retard de croissance et augmentation des morts embryonnaires et fœtales notés chez 2 espèces animales à des doses similaires ou supérieures à celles utilisées chez l'humain[48].	Bien que limitées, ces données sont rassurantes pour une patiente dont l'épilepsie est bien maîtrisée avec le lévétiracétam. Le risque de retard de croissance observé chez les animaux et dans une petite cohorte humaine n'a pas été confirmé, mais une surveillance de la croissance fœtale est néanmoins suggérée jusqu'à ce qu'on puisse exclure tout risque.

LÉVÉTIRACÉTAM (suite)	• Monothérapie : - 11 malformations majeures (2,2 %) notées parmi 503 grossesses dans 1 compilation de séries de cas, d'études et de registres[2,52] ; les mises à jour non publiées du registre du fabricant et du registre de la Grande-Bretagne présentent des résultats rassurants similaires avec davantage de grossesses exposées. • Monothérapie ou polythérapie (non spécifié) : - 4 malformations majeures (2,2 %) notées parmi 177 enfants exposés dans 3 registres récents[48,54,56]. • Signal pour retard de croissance intra-utérine ou bébé de faible poids à la naissance observé dans un registre en 2005, mais pas confirmé dans un autre registre comptant davantage de grossesses[64]. • Développement neurocomportemental : voir paragraphe « Effets à long terme ».	Les recommandations concernant le suivi et les interventions suggérées sont présentées dans les tableaux I, II et III.
OXCARBAZÉPINE	• Inducteur des enzymes hépatiques. • Monothérapie : - 6 malformations (1,7 %) relevées parmi 352 grossesses exposées dans 1 compilation de séries de cas, d'études et de registres[2,52]. • Monothérapie ou polythérapie (non spécifié) : - 17 malformations majeures (3,5 %) notées parmi 483 grossesses exposées dans 2 registres récents et 1 compilation de séries de cas et de registres[48,54,65]. • Changements pharmacocinétiques marqués en cours de grossesse (voir tableau I).	Ces données sont encore insuffisantes pour estimer les risques réels. L'oxcarbazépine est un analogue de la carbamazépine, mais son métabolisme n'entraîne pas la formation d'un intermédiaire réactif. Théoriquement, le risque tératogène est moindre, mais on doit considérer un risque similaire en attendant d'avoir plus de données. Les recommandations concernant le suivi et les interventions suggérées sont présentées dans les tableaux I, II et III.
PRÉGABALINE	• Aucun effet tératogène observé chez 3 espèces animales à des doses similaires à celles utilisées chez l'humain ; embryotoxicité et anomalies squelettiques et viscérales à des doses élevées entraînant aussi une toxicité maternelle[48]. • 26 grossesses exposées au cours d'essais cliniques : 5 AS, 5 IVG (raison inconnue), 6 issues de grossesse inconnues et 10 enfants nés en santé, dont 1 avec un petit hémangiome. Toutes les femmes ont cessé leur traitement une fois la grossesse connue[66].	Les données animales ne suggèrent pas de risque tératogène majeur, mais les données disponibles chez l'humain sont insuffisantes pour évaluer l'innocuité de la prégabaline durant la grossesse. L'utilisation de la prégabaline peut être justifiée chez une femme dont l'épilepsie est maîtrisée avec ce traitement. Il est préférable d'envisager des options mieux connues pour soulager les douleurs chez la patiente qui planifie une grossesse (voir le chapitre 40 « Douleur »).
TOPIRAMATE	• Induction des enzymes hépatiques avec des doses supérieures à 200 mg par jour[5]. • Monothérapie : - Association soulevée entre l'utilisation au premier trimestre et un risque augmenté de fente labiale ou palatine dans au moins 2 registres :	Ces données, bien que limitées, pointent vers un risque tératogène accru durant l'embryogenèse, en particulier pour les fentes labiales ou palatines et, possiblement, pour les hypospadias. Les données sont cependant insuffisantes pour déterminer les risques réels. Les risques absolus demeurent probablement inférieurs aux risques associés à l'acide valproïque.

Topiramate (suite)	› 15 malformations majeures parmi 359 grossesses exposées dans le registre nord-américain (4,2 %),soit un risque augmenté de 3,8 fois (IC95 %: 1,4-10,6) par rapport au groupe de comparaison externe[52] ; 5 fentes labiales ou palatines observées dans cette cohorte, soit un risque absolu d'environ 1,4 % (IC95 %: 0,51-3,1 %), c'est-à-dire plus de 12 fois le taux observé dans le groupe de comparaison. Deux cas d'hypospadias décrits chez les garçons de cette même cohorte (soit un risque absolu de 1,1 % comparativement à 0,04 % dans le groupe de comparaison)[52] ; › 3 malformations majeures, dont 2 fentes labiales ou palatines et 1 hypospadias, sur 70 grossesses exposées dans le registre britannique (4,3 %)[69] ; une mise en garde des autorités américaines publiée en 2011 cite un risque de fente labiale ou palatine de 3,2 % dans ce même registre probablement mis à jour, soit une augmentation de 16 fois par rapport au risque de base[68] ; › 1 malformation (hypospadias) parmi 31 expositions dans le registre australien[56]. • Monothérapie ou polythérapie (non spécifié) : - 35 malformations majeures parmi 415 grossesses exposées dans 3 registres nationaux, 2 registres de fabricants et 1 étude[48,54,56,69,70]; l'identification d'un patron d'anomalies est difficile, car la nature des anomalies n'est pas toujours spécifiée, mais on rapporte plusieurs cas d'hypospadias et de fentes labiales ou palatines. • Diminution de 300 g du poids à la naissance moyen par rapport au groupe de comparaison dans le registre nord-américain[67] et dans une étude de cohortes[70]. • Complications à la naissance peu étudiées : 2 enfants d'une même femme ont présenté des convulsions associées à une hypoparathyroïdie transitoire et à une hypocalcémie à 3 et 7 jours de vie[48].	Si son utilisation est parfois justifiée pour les cas d'épilepsie, le topiramate devrait être évité pour le traitement d'autres conditions comme la prophylaxie des migraines. Une surveillance de la croissance fœtale est suggérée. Voir les tableaux I, II et III pour les recommandations de suivi.
Vigabatrin	• Augmentation des malformations (notamment des fentes orales) chez plusieurs espèces, souvent à des doses supérieures à celles utilisées chez l'humain[48]. • 2 malformations majeures parmi 47 enfants exposés au premier trimestre dans une cohorte[48].	Ces données sont insuffisantes pour estimer les risques réels, d'autant plus qu'elles n'ont pas été publiées sous une forme permettant l'analyse critique. Le vigabatrin devrait être réservé au traitement de l'épilepsie chez les femmes qui ne répondent pas aux médicaments mieux connus.

VIGABATRIN (suite)	• Plus de 80 grossesses exposées dans le registre du fabricant : jusqu'à 18 % des issues de grossesse jugées anormales, sans autre détail ; conditions d'exposition non précisées[48]. • 6 enfants exposés *in utero* sans effet apparent sur la fonction visuelle[48]. • Aucune donnée disponible sur le développement neurologique des enfants exposés.	

AS : avortement spontané ; IVG : interruption volontaire de grossesse

Épilepsie et post-partum

Considérations générales

Après l'accouchement, les femmes atteintes d'épilepsie doivent s'adapter à leur nouvelle maternité, et composer avec diverses sources de stress concernant le bien-être de leur enfant : l'impact de l'épilepsie, l'importance d'offrir à l'enfant un environnement sécuritaire, l'impact de l'exposition *in utero* aux antiépileptiques, l'allaitement et les effets de l'exposition du bébé au traitement antiépileptique par le lait maternel. Le besoin de revenir à une vie « normale » après une grossesse à risque peut aussi se faire sentir.

Le site Web d'Épilepsie Canada (www.epilepsy.ca) fournit des conseils utiles pour offrir un environnement sécuritaire à l'enfant. À titre d'exemple :

Pour éviter les blessures et les accidents en cas de chute :

- Habiller l'enfant et changer les couches au sol ;
- Donner le bain seulement en présence d'une autre personne à la maison. Sinon, laver le bébé au niveau du sol avec une débarbouillette ;
- Promener le bébé dans une poussette dans la maison, éviter de repasser ou d'utiliser la cuisinière en l'absence d'un autre adulte ;
- Laisser l'enfant dans la chambre de la mère pour l'allaitement afin de limiter les déplacements ; positionner le bébé de manière sécuritaire lors de l'allaitement ;
- Si le bébé est nourri au biberon, laisser l'enfant par terre pendant la préparation du biberon.

Un sondage a été mené auprès de 84 femmes atteintes d'épilepsie afin de déterminer à quels types de problèmes ces femmes sont confrontées lorsqu'elles doivent prendre soin de leur bébé[71]. Les situations les plus problématiques étaient les bains et les soins à l'extérieur de la maison. L'allaitement figurait parmi les préoccupations, mais n'occupait pas une place centrale. Environ 50 % seulement des femmes interrogées ont rapporté avoir reçu des conseils et du soutien de la part d'un professionnel de la santé concernant les soins à l'enfant et la gestion des risques ; les trois quarts jugeaient ces conseils utiles.

Il est primordial que la mère puisse bénéficier du soutien de son entourage pour prendre soin d'elle et se reposer, car le stress et le manque de sommeil sont des déclencheurs potentiels de crises épileptiques. En cas de crises fréquentes, on peut suggérer au père ou à un autre membre de l'entourage de donner un biberon de lait maternel exprimé ou de préparation lactée durant la nuit pour préserver le sommeil de la mère.

Données sur l'innocuité des médicaments au cours de l'allaitement

La plupart des études sur le passage des antiépileptiques dans le lait maternel ont été effectuées chez des femmes qui recevaient une association de plusieurs médicaments. Puisque plusieurs antiépileptiques agissent sur le métabolisme des autres médicaments, il est parfois difficile d'établir des liens entre les doses maternelles et les concentrations mesurées dans le lait. Les autres caractéristiques de ces études (moment et méthode de dosage, fraction du lait analysée, état d'équilibre, etc.) compliquent aussi l'interprétation des résultats.

De façon générale, et en dépit du fait que plusieurs antiépileptiques passent dans le lait maternel et s'y retrouvent en concentrations parfois élevées (voir tableau V), la plupart des femmes traitées durant la grossesse peuvent allaiter leur enfant. Les risques, notamment de sédation, peuvent être plus importants chez les enfants dont les mères reçoivent une polythérapie. Les enfants exposés à la fin de la grossesse aux antiépileptiques inducteurs des enzymes hépatiques métabolisent plus rapidement les médicaments et présentent moins de risques d'accumulation que les enfants qui n'ont pas été exposés durant la grossesse.

En raison des effets sédatifs de la plupart des antiépileptiques, un suivi étroit de l'état d'éveil du nourrisson, de son appétit et de son gain de poids est recommandé en tout temps. Des dosages plasmatiques de routine chez les enfants allaités ne sont probablement pas nécessaires. Certains experts déconseillent même d'effectuer ces dosages chez les bébés nés à terme compte tenu du travail de suivi que cela suppose pour la mère ainsi que du manque de sensibilité de certains tests de laboratoire. Un dosage plasmatique peut cependant être considéré dans certains cas, notamment en présence d'effets indésirables chez le nourrisson.

À part quelques observations cliniques isolées, il existe très peu de données sur le suivi à long terme des enfants exposés aux antiépileptiques par l'allaitement[72]. Les données sur l'impact de l'exposition aux antiépileptiques sur le développement neurologique sont limitées, mais il n'existe pas, à ce jour, de preuve d'un impact négatif. Une étude a évalué le développement neurologique d'enfants âgés de 3 ans ayant tous été exposés à une monothérapie d'acide valproïque, de carbamazépine, de lamotrigine ou de phénytoïne durant la grossesse[73]. Parmi ces enfants, 84 ont été allaités et 115 ne l'ont pas été ; aucune différence entre les scores de développement neurologique n'a été observée. Cette étude comporte certes des limites, entre autres le faible nombre d'enfants dans chacun des groupes (11 à 26 bébés allaités

dans chacun des 4 groupes), mais ces résultats sont rassurants. Un suivi est prévu à 6 ans et permettra d'obtenir des données supplémentaires.

Tableau V
Données sur l'innocuité des antiépileptiques durant l'allaitement

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Antiépileptiques de première génération		
ACIDE VALPROÏQUE OU DIVALPROEX SODIQUE	• Transfert faible à modéré bien documenté : l'enfant allaité est exposé au maximum à 5 à 10 % des doses pédiatriques initiales selon des dosages effectués chez 43 femmes traitées avec des doses variant entre 500 et 2 400 mg par jour[48,74-76]. • Concentrations plasmatiques évaluées chez au moins 14 nourrissons (dont 6 inclus ci-dessus) : concentrations plasmatiques inférieures à 2 % des concentrations maternelles chez la plupart, mais atteignant un maximum de 7,5 % des concentrations plasmatiques maternelles chez certains[48,72,74]. • Expérience clinique importante et effets indésirables rarement rapportés chez les enfants allaités[48,74] : - Au total, 55 cas de bébés allaités rapportés dans la documentation scientifique : aucun effet indésirable pour 53 d'entre eux et aucun cas d'hépatotoxicité en lien avec l'exposition par le lait maternel. - Purpura thrombocytopénique et anémie notés chez 1 enfant allaité dont la mère recevait de l'acide valproïque ; effet réversible à l'arrêt de l'allaitement ; lien de causalité avec l'acide valproïque controversé[74,75]. - Sédation notée chez 1 enfant allaité dont la mère recevait aussi de la primidone ; effet réversible à l'arrêt de l'allaitement[74].	L'acide valproïque et le divalproex sodique sont compatibles avec l'allaitement. Un suivi clinique des effets indésirables potentiels, notamment la sédation, l'hépatotoxicité et les signes de saignements, est recommandé. Des dosages biochimiques (formule sanguine et enzymes hépatiques) peuvent également être demandés au besoin selon l'examen clinique (voir aussi le tableau III pour le bilan suggéré à la naissance pour les enfants exposés *in utero*).
BENZODIAZÉPINES	• Voir le chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux ».	Étant donné le potentiel sédatif important des benzodiazépines, un suivi étroit de l'état d'éveil de l'enfant et de son gain de poids est recommandé, surtout si l'enfant allaité est prématuré ou très jeune (moins de 2 mois) et si la mère est traitée avec d'autres antiépileptiques sédatifs.
CARBAMAZÉPINE	• Transfert faible à modéré bien documenté : l'enfant allaité est exposé à 1 à 15 % (le plus souvent < 10 %) des doses pédiatriques initiales (en comptant le médicament et son métabolite) selon les dosages effectués chez environ 95 femmes traitées avec des doses variant entre 3 et 25 mg/kg/jour[74-77].	Les quantités de carbamazépine transférées dans le lait maternel sont généralement insuffisantes pour occasionner des effets indésirables chez les enfants allaités. La carbamazépine est considérée comme compatible avec l'allaitement. Certains enfants dont les voies métaboliques sont immatures (nourrissons de moins de 2 mois, enfants prématurés) peuvent néanmoins accumuler des concentrations s'approchant des valeurs thérapeutiques.

Carbamazépine	• Concentrations plasmatiques mesurées chez environ 70 enfants allaités correspondant à moins de 20 % mais allant parfois jusqu'à 60 % des concentrations plasmatiques maternelles[72,74,75] : les concentrations élevées par rapport aux concentrations maternelles étaient habituellement mesurées dans les premiers jours de vie (reflétant possiblement une exposition *in utero*) ou chez des bébés plus vieux dont les mères avaient des concentrations plasmatiques inférieures aux valeurs thérapeutiques usuelles[74,78]. • Expérience clinique importante et effets indésirables rarement rapportés chez les enfants allaités[74] : - Diminution de l'appétit, succion faible, sédation et gain de poids ralenti notés chez 3 nourrissons exposés par l'allaitement à la carbamazépine, dont 2 en polythérapie avec d'autres médicaments sédatifs[74]. - Hépatite cholestatique rapportée entre 3 et 7 semaines de vie chez 3 enfants allaités (aussi exposés *in utero*)[74]. - Cas anecdotiques d'irritabilité, de signes de sevrage et de convulsions ; lien de causalité indéterminé ; plusieurs de ces cas concernent une polythérapie[74].	Un suivi des effets indésirables potentiels est donc recommandé, en particulier si l'enfant est jeune, s'il est allaité exclusivement ou si la mère reçoit plusieurs médicaments. On surveillera la sédation et le gain de poids lors des visites médicales. Un suivi clinique des signes d'apparition d'une hépatite cholestatique est également suggéré et peut s'accompagner, au besoin, d'un suivi biochimique de la fonction hépatique (voir aussi le tableau III pour le bilan suggéré à la naissance pour les enfants exposés *in utero*).
Éthosuximide	• Transfert élevé dans le lait : l'enfant allaité est exposé à 20 à 70 % des doses pédiatriques selon des dosages effectués chez au moins 15 femmes recevant entre 250 et 1 000 mg par jour[48,74,76,77,79]. • Concentrations sanguines importantes mesurées chez 9 enfants allaités correspondant à 25 à 30 %, et parfois jusqu'à 75 % des concentrations maternelles simultanées[48,74,77,79]. • 5 enfants allaités sans effet indésirable noté[74,79]. • Sédation, succion diminuée et gain de poids ralenti noté chez 1 enfant dont la mère recevait aussi de la primidone et de l'acide valproïque[74]. • Hyperexcitabilité rapportée chez 5 enfants allaités, la plupart exposés à une polythérapie par le lait maternel[72].	L'éthosuximide passe en quantités importantes dans le lait maternel. Son utilisation doit être envisagée avec prudence chez la femme qui allaite, surtout si l'enfant allaité est jeune ou s'il est exposé à plusieurs médicaments sédatifs par le lait maternel. Un suivi étroit des effets indésirables potentiels (sédation, succion diminuée, faible gain de poids) est recommandé.

PHÉNOBARBITAL **PRIMIDONE**	• Transfert modéré à élevé dans le lait maternel : l'enfant allaité est exposé à des quantités allant jusqu'à 25 % des doses pédiatriques quotidiennes habituelles selon des dosages effectués chez environ 50 mères recevant entre 90 et 375 mg de phénobarbital par jour[74,76]. • Concentrations plasmatiques importantes mesurées chez plusieurs enfants allaités correspondant à environ 30 à 40 % des concentrations maternelles simultanées et se situant parfois dans l'intervalle des concentrations thérapeutiques[48,74]. • Plusieurs cas de somnolence, de diminution de succion et d'appétit et de gain de poids ralenti rapportés chez des enfants allaités[74,75]. • Symptômes apparentés à un syndrome de sevrage (trémulations, convulsions) notés chez 2 enfants à l'arrêt de l'allaitement[74].	L'utilisation du phénobarbital et de la primidone doit être envisagée avec prudence chez la femme qui allaite, surtout si elle n'a pas reçu le médicament durant la grossesse. En effet, une accumulation du médicament est possible chez l'enfant, car les enzymes hépatiques responsables de l'élimination du phénobarbital sont immatures à la naissance[72,75]. Les risques sont moindres chez les enfants dont les mères ont aussi été traitées durant la grossesse, puisque cette exposition a probablement entraîné une induction enzymatique chez le fœtus. Dans tous les cas, un suivi étroit des effets indésirables potentiels (sédation, faible gain de poids, succion diminuée) est recommandé, surtout si l'enfant a moins de 2 mois et s'il est allaité exclusivement (voir aussi le tableau III pour le bilan suggéré à la naissance pour les enfants exposés *in utero*).
PHÉNYTOÏNE	• Transfert modéré dans le lait : l'enfant allaité est exposé au maximum à 5 à 15 % des doses pédiatriques habituelles selon des dosages effectués chez 30 mères recevant entre 90 et 500 mg par jour[74,76]. • Concentrations sanguines très faibles détectées chez 2 des 6 enfants allaités évalués dans une série[74]. • Expérience clinique importante et effets indésirables rarement rapportés chez les enfants allaités[74] : - Méthémoglobinémie, sédation et succion diminuée notées chez 1 nourrisson dont la mère recevait aussi du phénobarbital[75]. • Autres effets indésirables rapportés anecdotiquement chez des nourrissons exposés en polythérapie : somnolence, irritabilité, difficultés alimentaires[74,75].	La phénytoïne est compatible avec l'allaitement. À l'exception de rares effets indésirables idiosyncrasiques, la prise de ce médicament comporte peu de risques pour l'enfant allaité, à tout le moins lorsqu'il est pris en monothérapie. Un suivi clinique des effets indésirables potentiels, notamment la sédation et le gain de poids, est recommandé (voir aussi le tableau III pour le bilan suggéré à la naissance pour les enfants exposés *in utero*).
Nouveaux antiépileptiques (ou antiépileptiques de deuxième génération)		
GABAPENTINE	• Transfert dans le lait peu documenté : l'enfant allaité est exposé à 2 à 15 % des doses initiales utilisées en pédiatrie selon des dosages effectués chez 9 mères recevant entre 600 et 2 100 mg par jour[74,76,80]. • Concentrations plasmatiques mesurées chez 8 des nourrissons ci-dessus : médicament indécelable chez 4 enfants et concentrations plasmatiques correspondant à 4 à 12 % des concentrations maternelles chez les 4 autres enfants[74,80]. • 10 enfants allaités sans effet indésirable noté[74].	Ces données préliminaires suggèrent une exposition limitée pour l'enfant allaité. Un suivi des effets indésirables potentiels chez le nourrisson (sédation, gain de poids) est toutefois recommandé.

Lamotrigine	• Transfert modéré à élevé dans le lait de 45 femmes allaitant et recevant entre 50 et 800 mg par jour : on estime que l'enfant allaité exclusivement reçoit, dans certains cas, l'équivalent d'une dose thérapeutique[74,81]. • Concentrations plasmatiques mesurées chez 60 nourrissons correspondant à environ 10 à 50 % des concentrations maternelles ; les concentrations plasmatiques étaient dans l'intervalle thérapeutique chez 62 % des nourrissons allaités[74]. Accumulation attribuée à la capacité réduite de glucuronidation chez les jeunes enfants[82]. • Expérience clinique importante et effets indésirables rarement rapportés (plus d'une centaine de bébés allaités)[74] : - Apnée grave et cyanose chez 1 nouveau-né dont la mère recevait des doses élevées près du terme, sans rajustement durant le post-partum[83]. - Symptômes de retrait (anorexie, irritabilité) observés chez un nourrisson lors du sevrage abrupt de l'allaitement[74]. - Thrombocytose légère chez 7 enfants dans une série ; aucune conséquence clinique[81]. - Éruption cutanée observée chez 2 enfants allaités vers l'âge de 4 mois ; le rash a été attribué à de l'eczéma dans 1 cas et s'est résolu spontanément dans l'autre[74].	L'enfant allaité est parfois exposé à des doses thérapeutiques de lamotrigine par l'allaitement. La grande majorité des enfants allaités n'ont cependant pas présenté d'effets indésirables jusqu'à présent. Une surveillance étroite des effets indésirables potentiels (sédation, rash, difficultés alimentaires) est recommandée, en particulier si l'allaitement est exclusif et que l'enfant a moins de 2 mois. Une évaluation médicale est suggérée s'il y a apparition d'un rash. Les dosages plasmatiques de routine ne sont probablement pas nécessaires, sauf si l'enfant est prématuré ou si des effets indésirables sont observés. Le sevrage de l'allaitement devrait être fait progressivement pour éviter la survenue de symptômes de retrait chez l'enfant. Voir le tableau I pour les recommandations concernant le rajustement des doses maternelles durant le post-partum.
Lévétiracétam	• Transfert modéré dans le lait maternel : l'enfant reçoit entre 5 et 55 % de la dose initiale utilisée en pédiatrie selon des dosages effectués chez 20 femmes allaitant et recevant 1 000 à 3 500 mg par jour. En évaluant l'exposition à partir des concentrations moyennes plutôt que maximales, on estime que l'enfant allaité est exposé à 5 à 20 % de la dose initiale utilisée en pédiatrie[74,76,77,84]. • Concentrations plasmatiques évaluées chez 18 nourrissons : indécelables chez 6 nourrissons et correspondant à 7 à 20 % des concentrations plasmatiques maternelles simultanées chez les autres[74,77,84]. • 19 cas d'enfants allaités recensés dans la littérature médicale sans effet indésirable noté[74,77,84] ; hypotonie et difficultés alimentaires rapportées chez 1 nourrisson exposé aussi à d'autres antiépileptiques (réversible à l'arrêt de l'allaitement)[74] ; 1 notification de cas de sevrage (convulsions) à l'arrêt brusque de l'allaitement à 3 jours de vie ; effet réversible à la reprise de l'allaitement[74].	Malgré un transfert modéré dans le lait maternel, le lévétiracétam semble poser peu de risques pour l'enfant allaité. Un suivi des effets indésirables potentiels (sédation, succion diminuée, courbe de croissance ralentie) est recommandé, en particulier si la mère reçoit une polythérapie.

OXCARBAZÉPINE	• Transfert dans le lait peu documenté : l'enfant allaité est exposé à environ 5 à 20 % des doses initiales utilisées en pédiatrie selon des mesures effectuées chez 2 mères traitées avec 600 à 900 mg par jour[48,74,76]. • Concentrations plasmatiques correspondant à moins de 5 % des concentrations maternelles simultanées chez 4 nourrissons (en considérant aussi le métabolite actif)[65,74,85]. • 7 enfants allaités sans effet indésirable noté par les mères[74,85].	Les données concernant les enfants allaités sont très limitées. Un suivi étroit des effets indésirables potentiels (sédation, succion diminuée, courbe de croissance ralentie) est recommandé (voir aussi le tableau III pour le bilan suggéré à la naissance pour les enfants exposés *in utero*).
PRÉGABALINE	• 1 notification de cas d'un bébé allaité ayant eu une concentration plasmatique correspondant à 8 % de la concentration plasmatique maternelle 48 heures post-partum (dose de la mère et durée d'allaitement non précisées)[86].	Non recommandée pendant l'allaitement en raison du manque de données disponibles. Si la prégabaline est utilisée, un suivi étroit des effets indésirables potentiels chez le nourrisson (sédation, succion diminuée, courbe de croissance ralentie) est recommandé.
TOPIRAMATE	• Transfert dans le lait peu documenté : l'enfant allaité est exposé à 15 à 80 % de la dose initiale utilisée en pédiatrie selon des mesures effectuées chez 5 mères recevant des doses de 100 à 200 mg par jour[48,74,76,87]. Cette exposition est probablement surestimée, car les concentrations plasmatiques des bébés allaités ne témoignent pas d'une exposition aussi importante. • Concentrations plasmatiques évaluées chez 7 nourrissons (incluant les 5 ci-dessus) : topiramate décelable chez 6 nourrissons ; concentrations sanguines mesurées correspondant à environ 10 à 20 % des concentrations maternelles[48,74,87]. • 10 enfants allaités par des mères traitées avec le topiramate à des doses de 100 à 300 mg par jour : aucun effet indésirable noté chez 9 d'entre eux (période de suivi connue pour 6 enfants et variant de 6 semaines à 1 an) ; 1 nourrisson a présenté de la diarrhée durant 2 semaines ; effet réversible à l'arrêt de l'allaitement[48,74].	Bien que très limitées, ces données suggèrent une exposition non négligeable pour l'enfant allaité. Aucun effet indésirable n'a cependant été documenté jusqu'à présent. Un suivi étroit des effets indésirables potentiels chez le nourrisson (sédation, succion diminuée, courbe de croissance ralentie, diarrhée, rash) est recommandé (voir aussi le tableau III pour le bilan suggéré à la naissance pour les enfants exposés *in utero*).
VIGABATRIN	• Transfert dans le lait maternel peu documenté : l'enfant allaité est exposé à moins de 2 % des doses pédiatriques connues selon les mesures effectuées chez 2 femmes recevant 2 000 mg par jour[76,88]. • Aucun effet indésirable rapporté à ce jour.	Bien que rassurantes, les données sont insuffisantes pour exclure tout risque. Une surveillance étroite des enfants allaités est recommandée (sédation). Aucun des effets indésirables graves mais rares (hépatotoxicité, problèmes visuels) n'a été rapporté à ce jour chez des nourrissons allaités. Un suivi clinique est probablement suffisant.

Références

1. Adab N, Tudur SC, Vinten J, Williamson P, Winterbottom J. « Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy ». *Cochrane Database Syst Rev* 2004 : CD004848.
2. Tomson T, Battino D. « Teratogenic effects of antiepileptic medications ». *Neurol Clin* 2009 ; 27 : 993-1002.
3. Walker SP, Permezel M, Berkovic SF. « The management of epilepsy in pregnancy ». *BJOG* 2009 ; 116 : 758-67.
4. Black A, Francoeur D, Rowe T, et al. « SOGC clinical practice guidelines: Canadian contraception consensus ». *J Obstet Gynaecol Can* 2004 ; 26 : 219-96.
5. Crawford PM. « Managing epilepsy in women of childbearing age ». *Drug Saf* 2009;32:293-307.
6. Brodtkorb E, Reimers A. « Seizure control and pharmacokinetics of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy ». *Seizure* 2008 ; 17 : 160-5.
7. Sabers A, Tomson T. « Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation ». *Curr Opin Neurol* 2009 ; 22 : 157-61.
8. Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al. « Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society ». *Epilepsia* 2009 ; 50 : 1229-36.
9. EURAP Study Group. « Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry ». *Neurology* 2006 ; 66 : 354-60.
10. National Institute for Health and Clinical Excellence. *The Epilepsies, 2012.* www.nice.org.uk/nicemedia/live/13635/57784/57784.pdf [consulté le 8 février 2012]
11. Yerby MS. « Special considerations for women with epilepsy ». *Pharmacotherapy* 2000 ; 20 : 159S-70S.
12. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al. « Management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society ». *Epilepsia* 2009 ; 50 : 1247-55.
13. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, et al. « Antiepileptic drugs : best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies ». *Epilepsia* 2008 ; 49 : 1239-76.
14. Adab N. « Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs during pregnancy and in the postpartum period: is it useful? » *CNS Drugs* 2006 ; 20 : 791-800.
15. Tomson T, Battino D. « Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs during pregnancy and the puerperium ». *Clin Pharmacokinet* 2007 ; 46 : 209-19.
16. Yerby MS, Friel PN, McCormick K. « Antiepileptic drug disposition during pregnancy ». *Neurology* 1992 ; 42 : 12-6.
17. Pennell PB, Peng L, Newport DJ, et al. « Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency ». *Neurology* 2008 ; 70 : 2130-6.
18. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. « Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts ». *Epilepsy Res* 2008 ; 81 : 1-13.
19. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, Smith CR, Hernandez-Diaz S. « Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations ». *Arch Neurol* 2011 ; 68 : 1275-81.
20. Vajda FJ, Hitchcock AA, Graham J, O'Brien TJ, Lander CM, Eadie MJ. « The teratogenic risk of antiepileptic drug polytherapy ». *Epilepsia* 2010 ; 51 : 805-10.
21. Cunnington MC, Weil JG, Messenheimer JA, Ferber S, Yerby M, Tennis P. « Final results from 18 years of the International Lamotrigine Pregnancy Registry ». *Neurology* 2011 ; 76 : 1817-23.
22. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. « Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society ». *Epilepsia* 2009 ; 50 : 1237-46.
23. Adab N. « Birth defects and epilepsy medication ». *Expert Rev Neurother* 2006 ; 6 : 833-45.

24. Morrow JI, Craig JJ. « Anti-epileptic drugs in pregnancy: current safety and other issues ». *Expert Opin Pharmacother* 2003 ; 4 : 445-56.

25. Fried S, Kozer E, Nulman I, Einarson TR, Koren G. « Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis ». *Drug Saf* 2004 ; 27 : 197-202.

26. Ornoy A. « Neuroteratogens in man: an overview with special emphasis on the teratogenicity of antiepileptic drugs in pregnancy ». *Reprod Toxicol* 2006 ; 22 : 214-26.

27. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, et al. « The teratogenicity of anticonvulsant drugs ». *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1132-8.

28. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. « Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry ». *Lancet Neurol* 2011 ; 10 : 609-17.

29. Richmond JR, Krishnamoorthy P, Andermann E, Benjamin A. « Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective ». *Am J Obstet Gynecol* 2004 ; 190 : 371-9.

30. Aguglia U, Barboni G, Battino D, et al. « Italian consensus conference on epilepsy and pregnancy, labor and puerperium ». *Epilepsia* 2009 ; 50 Suppl 1 : 7-23.

31. Borthen I, Eide MG, Veiby G, Daltveit AK, Gilhus NE. « Complications during pregnancy in women with epilepsy: population-based cohort study ». *BJOG* 2009 ; 116 : 1736-42.

32. Pennell PB. « Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation ». *Neurology* 2003 ; 61 : S35-42.

33. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. « Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy ». *Epilepsia* 2009 ; 50 : 2130-9.

34. Lin HL, Chen YH, Lin HC. « No increase in adverse pregnancy outcomes for women receiving antiepileptic drugs ». *J Neurol* 2009 ; 256 : 1742-9.

35. Mawer G, Briggs M, Baker GA, et al. « Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study ». *Seizure* 2010 ; 19 : 112-9.

36. Banach R, Boskovic R, Einarson T, Koren G. « Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies ». *Drug Saf* 2010 ; 33 : 73-9.

37. Ornoy A. « Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? » *Reprod Toxicol* 2009 ; 28 : 1-10.

38. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. « Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs ». *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 1597-605.

39. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. « Neurodevelopment of children exposed *in utero* to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine ». *Arch Dis Child* 2011 ; 96 : 643-7.

40. Shallcross R, Bromley RL, Irwin B, Bonnett LJ, Morrow J, Baker GA. « Child development following in utero exposure: levetiracetam vs sodium valproate ». *Neurology* 2011 ; 76 : 383-9.

41. Kjaer D, Horvath-Puho E, Christensen J, et al. « Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: a population-based case-control study ». *BJOG* 2008 ; 115 : 98-103.

42. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. « Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects ». *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1608-14.

43. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. « Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy ». *Am J Epidemiol* 2001 ; 153 : 961-8.

44. Morrow JI, Hunt SJ, Russell AJ, et al. « Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register ». *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009 ; 80 : 506-11.

45. Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, et al. « Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies ». *JOGC* 2007 ; 29 : 1003-26.

46. Kaaja E, Kaaja R, Matila R, Hiilesmaa V. « Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate ». *Neurology* 2002;58:549-53.

47. Jentink J, Loane MA, Dolk H, et al. « Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations ». *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 2185-93.

48. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk*. 9th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2011.

49. Jentink J, Dolk H, Loane MA, et al. « Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study ». *BMJ* 2010 ; 341 : c6581.

50. Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G, Ornoy A. « The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures ». *Reprod Toxicol* 2002 ; 16 : 9-17.

51. Robert-Gnansia E, Schaefer C. « Antiepileptics ». In : Schaefer C, Peters PWJ, Miller RK, eds. *Drugs during Pregnancy and Lactation: Treatment options and risk assessment.* Amsterdam : Elsevier Academic Press ; 2007 : 255-87.

52. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, et al. « North American AED Pregnancy Registry. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy ». *Neurology* 2012 ; 78 : 1692-9.

53. Vajda FJ, Graham JE, Hitchcock AA, O'Brien TJ, Lander CM, Eadie MJ. « Is lamotrigine a significant human teratogen? Observations from the Australian Pregnancy Register ». *Seizure* 2010 ; 19 : 558-61.

54. Molgaard-Nielsen D, Hviid A. « Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects ». *JAMA* 2011 ; 305 : 1996-2002.

55. Montouris G. « Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the Gabapentin Pregnancy Registry ». *Epilepsy Behav* 2003 ; 4 : 310-7.

56. Vajda FJE, Graham J, Roten A, Lander CM, O'Brien TJ, Eadie M. « Teratogenicity of the newer antiepileptic drugs - the Australian experience ». *J Clin Neurosci* 2012 ; 19 : 57-9.

57. Hunt SJ, Craig JJ, Morrow JI. « Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy ». *Neurology* 2009 ; 72 : 1108 ; réponse de l'auteur -9.

58. Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. « Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register ». *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 ; 77 : 193-8.

59. Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR, et al. « Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy ». *Neurology* 2008 ; 70 : 2152-8.

60. GlaxoSmithKline. *The Lamotrigine Pregnancy Registry - Final report, 2010.* http://pregnancyregistry.gsk.com/documents/lam_spring_2010_final_report.pdf [consulté le 26 janvier 2012]

61. Dolk H, Jentink J, Loane M, Morris J, de Jong-van den Berg LT. « Does lamotrigine use in pregnancy increase orofacial cleft risk relative to other malformations? » *Neurology* 2008 ; 71 : 714-22.

62. Dubnov-Raz G, Shapiro R, Merlob P. « Maternal lamotrigine treatment and elevated neonatal gamma-glutamyl transpeptidase ». *Pediatr Neurol* 2006 ; 35 : 220-2.

63. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *The Developing Human. Clinically oriented embryology.* 9th ed. Philadelphia, PA : Elsevier Saunders ; 2013.

64. Hunt S, Craig J, Russell A, et al. « Levetiracetam in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register ». *Neurology* 2006 ; 67 : 1876-9.

65. Montouris G. « Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during pregnancy ». *Curr Med Res Opin* 2005 ; 21 : 693-701.

66. Shah J, Giordano S, Karkanias G, Leon T. « Case reports of pregnancies in pregabalin clinical studies ». *Epilepsia* 2009 ; 50 : 113-4.

67. North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Winter 2011 Newsletter. *Registry Releases Topiramate Findings: Increased risk for malformations and low birth weight.* www2.massgeneral.org/aed/newsletter/Winter2011newsletter.pdf [consulté le 16 janvier 2012]

68. U.S. Food and Drug Administration (FDA). *Drug Safety Communication: Risk of oral clefts in children born to mothers taking Topamax (topiramate).* www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm245085.htm [consulté le 16 janvier 2012]

69. Hunt S, Russell A, Smithson WH, et al. « Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register ». *Neurology* 2008 ; 71 : 272-6.

70. Ornoy A, Zvi N, Arnon J, Wajnberg R, Shechtman S, Diav-Citrin O. « The outcome of pregnancy following topiramate treatment: a study on 52 pregnancies ». *Reprod Toxicol* 2008 ; 25 : 388-9.

71. Bagshaw J, Crawford P, Chappell B. « Problems that mothers' with epilepsy experience when caring for their children ». *Seizure* 2008 ; 17 : 42-8.

72. Hägg S, Spigset O. « Anticonvulsivant use during lactation ». *Drug Safety* 2000 ; 22 : 425-40.

73. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. « Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs ». *Neurology* 2010 ; 2010 : 22.

74. Anderson PO, Sauberan J. *LactMed (Drugs and Lactation Database).* http://toxnet.nlm.nih.gov/lactmed [consulté le 10 mai 2012]

75. Bar-Oz B, Nulman I, Koren G, Ito S. « Anticonvulsivants and breast feeding. A critical review ». *Paediatr Drugs* 2000 ; 2 : 113-26.

76. Taketomo C, Hodding J, Kraus D. *Pediatric & Neonatal Dosage Handbook.* 18th ed. Hudson, Ohio : Lexicomp ; 2011.

77. Hale T. *Medications and Mothers' Milk.* 14th ed. Amarillo, Texas : Hale Publishing ; 2010.

78. Pynnonen S, Kanto J, Sillanpaa M, Erkkola R. « Carbamazepine: placental transport, tissue concentrations in foetus and newborn, and level in milk ». *Acta Pharmacol Toxicol* (Copenh) 1977 ; 41 : 244-53.

79. De Schuiteneer B, De Coninck B. *Médicaments et allaitement.* 1re éd. Paris : Arnette Blackwell ; 1996.

80. Ohman I, Vitols S, Tomson T. « Pharmacokinetics of gabapentin during delivery, in the neonatal period, and lactation: does a fetal accumulation occur during pregnancy? » *Epilepsia* 2005 ; 46 : 1621-4.

81. Newport DJ, Pennell PB, Calamaras MR, et al. « Lamotrigine in breast milk and nursing infants: determination of exposure ». *Pediatrics* 2008 ; 122 : e223-31.

82. Liporace J, Kao A, D'Abreu A. « Concerns regarding lamotrigine and breast-feeding ». *Epilepsy Behav* 2004 ; 5 : 102-5.

83. Nordmo E, Aronsen L, Wasland K, Smabrekke L, Vorren S. « Severe apnea in an infant exposed to lamotrigine in breast milk ». *Ann Pharmacother* 2009 ; 43 : 1893-7.

84. Johannessen SI, Helde G, Brodtkorb E. « Levetiracetam concentrations in serum and in breast milk at birth and during lactation ». *Epilepsia* 2005 ; 46 : 775-7.

85. Schaefer C. « Antiepileptics ». In : Schaefer C, Peters P, Miller R, eds. *Drugs during Pregnancy and Lactation: Treatment options and risk assessment.* 2nd ed. Amsterdam : Elsevier ; 2007 : 699-707.

86. Öhman I, Flon P, Tomson T. « Pregabalin kinetics in the neonatal period, and during lactation ». *Epilepsia* 2011 ; 52 : 249-50. (résumé)

87. Ohman I, Vitols S, Luef G, Söderfeldt B, Tomson T. « Topiramate kinetics during delivery, lactation, and in the neonate: preliminary observations ». *Epilepsia* 2002 ; 43 : 1157-60.

88. Tran A, O'Mahoney T, Rey E, Mai J, Mumford JP, Olive G. « Vigabatrin: placental transfer in vivo and excretion into breast milk of the enantiomers ». *Br J Clin Pharmacol* 1998 ; 45 : 409-11.

Chapitre 42

Migraines et céphalées

Annabelle Cumyn, Caroline Morin et Marie-Élaine Métras

Généralités

Définition

Les principaux types de céphalées primaires incluent la migraine, la céphalée de tension et la céphalée vasculaire de Horton ou algie vasculaire de la face[1]. Il est important de noter que toutes les céphalées primaires peuvent coexister avec une céphalée chronique dite médicamenteuse ou de rebond.

Les céphalées secondaires sont attribuées à plusieurs causes diverses : traumatique, vasculaire, lésion intracrânienne, médicamenteuse, infectieuse, troubles de l'hémostase (par ex., hypertension, hypoxie, hyperpnée) et atteinte des structures de la boîte crânienne et de la face[1]. Certaines étiologies de céphalées secondaires sont associées à la grossesse, soit la prééclampsie, la céphalée post-épidurale et d'autres étiologies plus rares telles que la thrombose veineuse centrale et le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible[1].

La migraine est une maladie chronique caractérisée par des attaques épisodiques récurrentes. Ses caractéristiques varient d'une personne à l'autre et d'une attaque à l'autre chez une même personne. La douleur se présente souvent avec des symptômes associés, soit des nausées ou vomissements ou encore de la photophobie ou phonophobie, ce qui aide à différencier la migraine des céphalées de tension. Les épisodes sont périodiques et durent de 4 à 72 heures. La douleur est généralement unilatérale, pulsatile, d'intensité modérée à sévère et limite les

activités quotidiennes à des degrés variés. On parle de migraine avec aura lorsque celle-ci s'accompagne ou est précédée de symptômes neurologiques focaux (incluant des problèmes visuels, sensoriels ou de langage)[1].

La céphalée de tension, qu'elle soit épisodique ou chronique, demeure la céphalée primaire la plus fréquente. Elle affecte de 30 à 78 % de la population au cours de la vie[1]. Les épisodes de céphalées de tension durent de 30 minutes à 7 jours et la douleur est généralement bilatérale, non pulsatile, d'intensité légère à modérée et non aggravée par l'activité physique[1].

L'algie vasculaire de la face (céphalée vasculaire de Horton) est une céphalée unilatérale, centrée sur l'œil ou la tempe, d'apparition rapide, accompagnée d'une douleur sévère et continue et d'une durée variant entre 15 et 180 minutes[1]. Elle s'accompagne d'un ou de plusieurs des symptômes cardinaux suivants : injection conjonctivale et larmoiement, congestion nasale et rhinorrhée, œdème palpébral ipsilatéral, sudation faciale ipsilatérale, myosis et ptose ipsilatéral, agitation. Les patients peuvent avoir entre une et huit crises par jour. Les céphalées affectent surtout les jeunes hommes et surviennent habituellement durant la nuit.

L'hémicrânie paroxystique possède des caractéristiques similaires à la céphalée de Horton, mais elle affecte surtout les femmes, dure moins longtemps (2 à 30 minutes) et survient plus souvent (plus de 5 attaques quotidiennes) et habituellement durant le jour.

Épidémiologie

La prévalence des céphalées atteint un sommet dans la population de femmes en âge de procréer[2]. On estime que 15 à 17 % des femmes âgées de 25 à 54 ans souffrent de migraine[3]. Ainsi, l'étiologie principale de la céphalée en grossesse demeure la céphalée primaire avec récurrence en grossesse[4]. Un questionnaire administré à 430 femmes enceintes a révélé que 29 % d'entre elles avaient un antécédent de céphalée primaire. Le type de céphalées était des migraines avec aura chez 10 % d'entre elles, des migraines sans aura chez 64 %, un mélange des deux types de migraines chez 21 % et des céphalées de tension chez 26 %[4]. La céphalée de tension est un phénomène plutôt universel avec une prévalence annuelle de 46 % chez les femmes[5]. En contraste, la prévalence de l'algie vasculaire de la face est faible (< 1 %)[6]. On estime la prévalence des céphalées médicamenteuses à 1 %[7].

Des facteurs hormonaux associés à la grossesse et le post-partum peuvent influencer la fréquence des céphalées. On note une variation de la fréquence des symptômes selon les trimestres avec une augmentation des attaques migraineuses pendant le post-partum[8].

Étiologie et facteurs de risque

Les mécanismes des migraines, des céphalées de tension et des algies vasculaires de la face sont complexes. Une dysfonction neurogénique primaire serait à l'origine

des symptômes de migraine[9]. Un foyer de dépolarisation prenant origine et se propageant dans le cortex entraînerait des modifications biochimiques, une activation des fibres nociceptives périvasculaires, une réponse inflammatoire et une hypersensibilité des centres recevant les afférences nociceptives. La transmission de la douleur se ferait surtout au niveau du système trigéminovasculaire. Les mécanismes sous-jacents de la céphalée de tension sont mal connus et probablement d'origine multifactorielle[10]. On croit qu'il y aurait une sensibilisation des neurones sensitifs de la corne postérieure (moelle épinière cervicale) à la suite de stimuli nociceptifs répétés au niveau des structures myofasciales péricrâniennes (tête et cou). La réduction de la céphalée par administration d'oxyde nitrique (NO) suggère l'implication de ces récepteurs[11]. L'algie vasculaire de la face est une céphalée idiopathique associée à une dysfonction autonomique du système trigéminovasculaire (activation hypothalamique causant une activation du système trigéminovasculaire). Il est important de noter que tous les analgésiques courants semblent pouvoir causer des céphalées médicamenteuses par différents mécanismes (prédisposition génétique, hypersensibilisation du système nerveux central (SNC) et facteurs comportementaux)[7].

Certains facteurs déclencheurs des céphalées ont été identifiés, et ce, surtout pour les migraines. Ces facteurs sont différents d'une personne à l'autre et peuvent inclure les changements dans les habitudes de vie (voyage, altitude, changement d'horaire), la privation de sommeil, les périodes de stress ou suivant une activité importante, le bruit, certaines odeurs (parfums, produits chimiques), certaines formes d'éclairage, des allergènes, le jeûne, l'alcool et certains aliments (chocolat, boissons contenant de la caféine et aliments contenant, par ex., du glutamate monosodique ou des nitrites)[12,13].

Effets de la grossesse sur les migraines et les céphalées

Dans plusieurs études, on note une amélioration des symptômes d'origine migraineuse au cours de la grossesse[4,12]. Les chiffres varient, mais on peut estimer qu'une majorité de femmes (entre 55 et 90 %) voient leur migraine s'améliorer durant leur grossesse, soit en ayant une rémission complète de leurs symptômes ou en observant une diminution de 50 % de la fréquence des épisodes. L'amélioration des symptômes débute généralement à la fin du premier trimestre. Une étude brésilienne a démontré une réduction des symptômes de 35, 77 et 79 % aux premier, deuxième et troisième trimestres respectivement pour les migraines sans aura. La même étude a démontré une réduction un peu moindre pour la migraine avec aura, soit 21, 59 et 66 %[14]. D'autres études ont cependant noté une tendance à l'aggravation de la symptomatologie au troisième trimestre, en particulier chez les multipares et les patientes ayant des migraines cataméniales[15,16]. Aussi, près de 25 % des femmes ne voient pas de changement dans la fréquence de leurs attaques. Des céphalées *de novo*, quoique plus rares, peuvent aussi apparaître durant la grossesse.

Ces modifications pourraient s'expliquer par une augmentation puis une stabilisation des concentrations sériques d'œstrogènes au cours de la grossesse. Une variation de la réponse neuronale aux variations hormonales a aussi été suggérée comme hypothèse[17].

Les études semblent toutes indiquer une augmentation de la prévalence des migraines dans la période du post-partum. Dans les semaines suivant l'accouchement, entre 35 et 40 % des femmes auront des céphalées, en particulier celles qui ont des antécédents de migraines cataméniales. L'allaitement semble protéger les femmes contre la récidive des symptômes selon une étude, mais pas selon une autre[16,18].

Généralement, les céphalées de tension s'améliorent aussi durant la grossesse, mais de façon moins marquée que les migraines[17]. Les céphalées non migraineuses sont également moins fréquentes chez la femme enceinte[19]. L'impact de la grossesse sur l'algie vasculaire de la face est moins connu mais ne semble pas important[20,21].

Effets des migraines et des céphalées sur la grossesse

Selon une revue de la littérature médicale publiée en 2008, les céphalées ne semblent pas avoir un effet important sur la grossesse[17]. Dans une étude antérieure portant sur 777 femmes, aucune différence n'a été trouvée quant à l'incidence d'avortements spontanés, d'anomalies congénitales, de prééclampsies ou de mortinaissances par rapport au groupe témoin[22]. Depuis, plusieurs études avec des méthodologies variées ont relevé une association entre la migraine et la prééclampsie avec un rapport de cote de 2,85 (IC95 % : 1,40-5,81) dans une étude de cohortes prospective pour les troubles hypertensifs durant la grossesse[23-25]. Plus récemment, une étude multicentrique portant sur une cohorte prospective de 376 patientes avec céphalées et 326 patientes témoins présentait un rapport de cote de 2,74 pour l'accouchement préterme spontané (IC95 % : 1,27-5,91)[26]. Une étude plus récente parle d'un risque relatif ajusté de 1,42 (IC95 % : 1,00-2,01)[27]. En revanche, l'association migraine-trouble de l'humeur donne un risque relatif d'accouchement précoce de 1,87 (IC95 % : 1,05-3,34)[27].

Effets néonatals

Dans une cohorte prospective de 702 patientes, une tendance non significative vers une association entre la migraine et les bébés de faible poids (RC : 1,97 ; IC95 % : 0,98-3,98) a été observée[25]. D'autres études n'ont pas démontré d'association[28].

Effets à long terme

Chez la mère

Bien que le risque absolu soit faible, la migraine semble augmenter le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) pendant la grossesse avec possibilité de séquelles neurologiques à long terme (RC : 16,9 ; IC95 % : 9,7-29,5)[29,30].

Chez l'enfant

Si l'association entre la migraine et certaines pathologies d'origine placentaire (soit la prééclampsie et le faible poids de naissance) existe réellement, les enfants issus de ces grossesses compliquées pourraient être plus susceptibles de souffrir de syndrome métabolique, de maladie cardiovasculaire et de diabète.

Outils d'évaluation

La première étape du diagnostic est une anamnèse complète qui inclut l'âge au début des symptômes, le site, la sévérité et le type de douleur, la fréquence des attaques, les autres symptômes associés, les facteurs déclenchants et atténuants, les habitudes de sommeil et les antécédents familiaux. Il est aussi important d'établir l'histoire pharmacothérapeutique complète de la patiente en décrivant les médicaments, les posologies, la durée d'utilisation et l'efficacité de chaque médicament[13]. En règle générale, l'examen physique chez la patiente atteinte de céphalée primaire est normal.

Chez une personne migraineuse typique, il n'est généralement pas nécessaire de faire des tests d'imagerie ou de laboratoire avant de commencer le traitement. Il est à noter que ces tests sont parfois effectués dans le seul but de rassurer la patiente en démontrant l'absence de pathologie dangereuse.

Les examens sont importants si une cause secondaire est suspectée. Les éléments suivants entraînent généralement une investigation plus poussée : un premier épisode en grossesse, un changement important dans les caractéristiques habituelles, une céphalée explosive ou d'apparition subite, une céphalée qui persiste pendant plus de trois jours malgré la prise d'analgésiques et une céphalée accompagnée d'autres signes et symptômes tels que l'hypertension, la fièvre, l'œdème papillaire, les changements visuels, la confusion ou la somnolence. Dans ces cas, il faut exclure d'autres conditions telles que la sinusite ou la méningite, la prééclampsie ou l'éclampsie, la thrombose cérébrale veineuse, l'hémorragie sous-arachnoïdienne, les malformations artérioveineuses, l'accident vasculaire cérébral, la vasculite, la tumeur cérébrale ou toute autre lésion intracrânienne évolutive.

Tests de suivi recommandés pendant la grossesse

Le suivi consiste principalement en une évaluation clinique basée sur un calendrier de céphalées sur lequel la patiente note la fréquence et la sévérité des symptômes ainsi que les facteurs potentiellement déclencheurs.

Traitements recommandés pendant la grossesse et l'allaitement

Mesures non pharmacologiques

Il est important d'optimiser les mesures non pharmacologiques, en particulier durant la grossesse. Elles incluent une bonne hygiène du sommeil, la gestion du stress, le repos, l'adoption d'une diète équilibrée, la prise des repas à des heures régulières, les massages thérapeutiques, la relaxation, l'application de chaleur ou de glace et la rétroaction biologique (biofeedback)[31,32]. Deux études ont démontré que les mesures incluant des méthodes de relaxation, du biofeedback et des thérapies physiques étaient efficaces chez une majorité de femmes enceintes et que la diminution de la fréquence et de la sévérité des céphalées était maintenue un an après l'accouchement[32]. L'acupuncture ne semble pas avoir un effet thérapeutique important chez la population non enceinte souffrant de céphalées de tension[33]. Pour les céphalées de Horton, l'oxygène pur à 7 L/minute pendant 10 à 15 minutes est utilisé[34].

Traitements pharmacologiques

Les agents recommandés pour le traitement des céphalées et des migraines pendant la grossesse et l'allaitement sont présentés dans les tableaux I et II.

Voici quelques notions à garder en tête lorsqu'on consulte ces tableaux :

- Les médicaments listés sont des exemples de traitements de première intention. Le lecteur doit se référer aux tableaux III et IV pour vérifier les données d'innocuité, en particulier lorsque les traitements de première intention ne peuvent pas être utilisés chez une patiente, lorsqu'ils sont inefficaces ou encore lorsqu'une femme suit déjà un autre traitement alors qu'elle planifie une grossesse ou apprend qu'elle est enceinte ;
- Les traitements utilisés en prophylaxie de la migraine listés dans les tableaux I et II sont recommandés par la directive clinique canadienne[35]. D'autres médicaments sont fréquemment utilisés chez les femmes non enceintes traitées en prophylaxie des migraines, mais ils ne sont pas inclus dans ce tableau. Le lecteur est invité à consulter les tableaux III et IV pour une évaluation au cas par cas. Les femmes qui utilisent un antiépileptique (acide valproïque, gabapentine, topiramate) comme agent prophylactique et planifient une grossesse devraient tenter de changer d'agent avant de tomber enceintes. L'acide valproïque devrait être évité autant que possible durant la grossesse ;

- De même, les patientes qui prennent un alcaloïde de l'ergot (dihydroergotamine, ergotamine) en traitement aigu et planifient une grossesse devraient être avisées de l'importance de cesser ces médicaments pendant toute la durée de la grossesse.

Tableau I
Traitements recommandés pour les migraines et les céphalées durant la grossesse[13,34,36-38]

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie	Recommandations, commentaires
Traitement aigu des céphalées et des migraines			
Douleurs légères	**Acétaminophène**	• 650 à 1000 mg par voie orale ou intrarectale toutes les 4 heures au besoin (maximum de 4000 mg par jour).	Analgésique de première intention.
Douleurs modérées à sévères	**Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**		
	Ibuprofène	• 400 mg par voie orale 4 fois par jour au besoin.	L'utilisation d'AINS est contre-indiquée au troisième trimestre (à partir de 26-28 semaines de grossesse, même si on ne s'attend pas à ce qu'une utilisation supervisée par un médecin et limitée à 24 heures entre 26 et 32 semaines de grossesse entraîne une toxicité irréversible. Éviter une utilisation prolongée aux premier et deuxième trimestres, en particulier dans la deuxième moitié du deuxième trimestre où les AINS, de façon générale, ne devraient pas être utilisés sans surveillance médicale pour une durée supérieure à 72 heures. Éviter en début de grossesse chez les femmes ayant des antécédents d'AS à répétition (association controversée avec un risque accru). D'autres AINS peuvent aussi être utilisés (voir le chapitre 40 « Douleur »).
	Naproxène	• 500 mg par voie orale ou intrarectale 2 fois par jour au besoin ou 250 mg par voie orale ou intrarectale 4 fois par jour au besoin.	
	Opioïdes		
	Codéine	• 30 à 60 mg par voie orale ou sous-cutanée toutes les 4 heures au besoin.	Durant le premier trimestre, privilégier si possible les opioïdes les mieux documentés (codéine, morphine). D'autres opioïdes peuvent être utilisés (voir le chapitre 40 « Douleur »). Les opioïdes ne sont pas recommandés pour le traitement des céphalées de tension, mais ils peuvent être utilisés lorsque les AINS ne peuvent pas être utilisés durant la grossesse.

Licence enqc-10-USR-21169-CMD-21169 accordée le 26 octobre 2022
à Javiera Munoz - Lieu Ressource Parents

Douleurs modérées à sévères (suite)	**HYDROMORPHONE**	• 2 à 4 mg par voie orale toutes les 4 heures au besoin. • 1 à 2 mg par voie sous-cutanée ou intramusculaire toutes les 4 heures au besoin. • 0,5 à 1 mg par voie intraveineuse toutes les 3 heures au besoin.	
	MORPHINE	• 10 mg par voie orale toutes les 4 heures au besoin. • 5 à 10 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 heures au besoin. • 2,5 à 5 mg par voie intraveineuse toutes les 3 heures au besoin.	
	Agonistes des récepteurs 5-HT1 (triptans)		
	SUMATRIPTAN	• 25 à 100 mg par voie orale (en début de traitement, les doses de 50 et de 100 mg ont une efficacité similaire ; la dose peut être répétée après 2 heures au besoin jusqu'à un maximum de 200 mg par 24 heures). • 6 mg par voie sous-cutanée (la dose peut être répétée après 1 heure au besoin jusqu'à un maximum de 12 mg par 24 heures). • 5 à 20 mg par voie intranasale (la dose peut être répétée après 2 heures au besoin jusqu'à un maximum de 40 mg par 24 heures).	Moins de recul d'utilisation durant la grossesse. Utiliser seulement en cas de douleurs sévères ne répondant pas aux autres traitements. Un autre triptan peut être envisagé si le sumatriptan est déjà reconnu comme inefficace chez la patiente (voir tableau III). Ne pas utiliser pour le traitement des céphalées de tension. Ne pas utiliser pour le traitement des migraines accompagnées de signes neurologiques focalisés (par ex., faiblesse d'un membre). Le sumatriptan par voie sous-cutanée est le traitement de première intention pour les crises aiguës associées à la céphalée vasculaire de Horton[34,39,40].
Autres options	**MÉTOCLOPRAMIDE**	• 10 à 20 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures au besoin.	L'utilisation concomitante de diphenhydramine diminue le risque de réactions extrapyramidales. Seule la voie parentérale s'est révélée efficace pour soulager les migraines.
	CHLORPROMAZINE	• 12,5 à 37,5 mg par voie intraveineuse toutes les 4 heures au besoin.	L'utilisation concomitante de diphenhydramine diminue le risque de réactions extrapyramidales.
	ASSOCIATION DE BUTALBITAL (30 mg), **D'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE** (330 mg) **ET DE CAFÉINE** (50 mg)	• 2 comprimés (ou gélules) suivis de 1 comprimé (ou gélule) par voie orale toutes les 3 à 4 heures au besoin.	Utilisation contre-indiquée au troisième trimestre en raison du contenu en aspirine (voir AINS). Éviter une utilisation prolongée aux premier et deuxième trimestres.

Prophylaxie des migraines épisodiques			
Première intention[35]	**Magnésium citrate**	• 300 mg (magnésium élémentaire) par voie orale 2 fois par jour.	Les médicaments utilisés pour la prophylaxie des migraines épisodiques sont présentés par ordre de préférence selon la directive clinique canadienne. Le traitement prophylactique peut être choisi en fonction des comorbidités présentes, du profil d'effets indésirables et de l'histoire pharmacothérapeutique de la patiente. Parmi les bêta-bloqueurs, le métoprolol traverse moins la barrière hémato-encéphalique que le propranolol.
	Propranolol	• 20 mg par voie orale 2 fois par jour, augmenter la dose de 20 mg 2 fois par jour toutes les 1 à 2 semaines si toléré (dose cible : 80 à 160 mg par jour administré en 2 prises ou en 1 prise si la forme à libération prolongée est utilisée).	
	Métoprolol	• 50 mg par voie orale 2 fois par jour, augmenter la dose toutes les 1 à 2 semaines si toléré (dose cible : 100 à 200 mg par jour administré en 2 prises ou en 1 prise si la forme à libération prolongée est utilisée).	
	Amitriptyline	• 10 mg par voie orale au coucher (ou 1 heure avant le coucher pour favoriser le sommeil et prévenir la sédation diurne), augmenter la dose de 10 mg par jour toutes les 1 à 2 semaines (dose cible : 20 à 40 mg au coucher) ; des doses plus élevées peuvent être utilisées si nécessaire et si tolérées.	La nortriptyline peut aussi être utilisée à la place de l'amitriptyline (métabolite actif de l'amitriptyline), même si son utilisation pour la prophylaxie des migraines est beaucoup moins documentée. Procéder à une période d'essai de 4 à 8 semaines à des doses thérapeutiques avant de conclure à l'inefficacité du médicament.
	Nortriptyline	• 10 mg par voie orale au coucher (ou 1 heure avant le coucher pour favoriser le sommeil et prévenir la sédation diurne), augmenter la dose de 10 mg par jour toutes les 1 à 2 semaines (dose cible : 20 à 40 mg au coucher) ; des doses plus élevées peuvent être utilisées si nécessaire et si tolérées.	
Prophylaxie des céphalées de tension chroniques			
Première intention[41]	**Amitriptyline**	• 10 mg par voie orale au coucher (ou 1 heure avant le coucher pour favoriser le sommeil et prévenir la sédation diurne), augmenter la dose de 10 à 25 mg par jour toutes les 1 à 2 semaines (dose thérapeutique usuelle de 30 à 75 mg par jour) ; des doses plus élevées peuvent être utilisées si nécessaire et si tolérées.	La nortriptyline peut aussi être utilisée (métabolite actif de l'amitriptyline). Procéder à une période d'essai de 4 à 8 semaines à des doses thérapeutiques avant de conclure à l'inefficacité du médicament.

Prophylaxie de la céphalée vasculaire de Horton (algie vasculaire de la face)[34,35,39,40]			
Première intention[34,35,39,40]	**VÉRAPAMIL**	• 40 mg par voie orale 3 fois par jour, augmenter jusqu'à 80 mg 3 fois par jour sur 1 à 2 semaines (une formulation à libération prolongée peut aussi être utilisée).	Le vérapamil et la gabapentine devraient être réservés aux cas sévères, car leur innocuité durant la grossesse est moins bien attestée que celle des traitements prophylactiques envisagés pour d'autres types de céphalées. Certains cliniciens ajoutent un corticostéroïde en début de traitement en attendant que la prophylaxie fasse effet.
Deuxième intention[34,35,39,40]	**GABAPENTINE**	• 300 mg par voie orale 1 fois par jour ; augmenter de 300 mg par jour tous les 3 à 5 jours (dose cible : 900 à 2 400 mg par jour).	
Corticostéroïdes	**PREDNISONE**	• 50 à 75 mg par voie orale par jour, sevrage à faire rapidement lorsque les céphalées sont supprimées.	Utilisation possible pour certains cas de céphalées vasculaires de Horton (algie vasculaire de la face).

AS : avortement spontané

Tableau II

Traitements recommandés pour les migraines et les céphalées durant l'allaitement[13,34,36-40]

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie	Recommandations, commentaires
Traitement aigu des céphalées de tension et des migraines			
Douleurs légères	**ACÉTAMINOPHÈNE**	• 650 à 1 000 mg par voie orale ou intrarectale toutes les 4 heures au besoin (maximum de 4 000 mg par jour).	Analgésique de première intention.
Douleurs modérées à sévères	**Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**		
	IBUPROFÈNE	• 400 mg par voie orale 4 fois par jour au besoin.	Plusieurs AINS peuvent être utilisés pendant l'allaitement (voir le chapitre 40 « Douleur »).
	NAPROXÈNE	• 500 mg par voie orale ou intrarectale 2 fois par jour au besoin ou 250 mg par voie orale ou intrarectale 4 fois par jour au besoin.	
	Opioïdes		
	CODÉINE	• 30 à 60 mg par voie orale ou sous-cutanée toutes les 4 heures au besoin.	D'autres opioïdes peuvent aussi être utilisés. Surveiller l'apparition d'effets indésirables chez l'enfant en cas d'utilisation prolongée au cours de l'allaitement (voir le chapitre 40 « Douleur » pour les données concernant les autres opioïdes et pour les recommandations de suivi chez le nourrisson). Les opioïdes doivent être utilisés avec prudence en cas de céphalées de tension.

	Hydromorphone	• 2 à 4 mg par voie orale toutes les 4 heures au besoin. • 1 à 2 mg par voie sous-cutanée ou intramusculaire toutes les 4 heures au besoin. • 0,5 à 1 mg par voie intraveineuse toutes les 3 heures au besoin.	
	Morphine	• 10 mg par voie orale toutes les 4 heures au besoin. • 5 à 10 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 heures au besoin. • 2,5 à 5 mg par voie intraveineuse toutes les 3 heures au besoin.	
	Agonistes des récepteurs 5-HT1 (triptans)		
	Sumatriptan	• 25 à 100 mg par voie orale (lors d'un début de traitement, les doses de 50 et 100 mg sont d'efficacité similaire ; la dose peut être répétée après 2 heures au besoin jusqu'à un maximum de 200 mg par 24 heures). • 6 mg par voie sous-cutanée (la dose peut être répétée après 1 heure au besoin jusqu'à un maximum de 12 mg par 24 heures). • 5 à 20 mg par voie intranasale (la dose peut être répétée après 2 heures au besoin jusqu'à un maximum de 40 mg par 24 heures).	Ne pas utiliser pour le traitement des céphalées de tension. Ne pas utiliser pour le traitement des migraines accompagnées de signes neurologiques focalisés (par ex., faiblesse d'un membre). Traitement de première intention pour les crises aiguës associées à la céphalée vasculaire de Horton[34,39,40].
	Élétriptan	• 20 à 40 mg par voie orale (la dose peut être répétée 2 heures plus tard au besoin jusqu'à un maximum de 80 mg par 24 heures).	
Autres options	**Métoclopramide**	• 10 à 20 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures au besoin.	L'utilisation concomitante de diphenhydramine diminue le risque de réactions extrapyramidales. Seule la voie parentérale s'est révélée efficace pour soulager les migraines.

Prophylaxie des migraines épisodiques			
Première intention[35]	**MAGNÉSIUM CITRATE**	• 300 mg (magnésium élémentaire) par voie orale 2 fois par jour.	Les auteurs de la directive clinique canadienne privilégient, en première intention, le magnésium et les bêtabloqueurs et, en deuxième intention, les antidépresseurs tricycliques. Le traitement prophylactique peut être choisi en fonction des comorbidités présentes, du profil d'effets indésirables et de l'histoire pharmacothérapeutique de la patiente. La nortriptyline peut aussi être utilisée à la place de l'amitriptyline (métabolite actif de l'amitriptyline), même si son utilisation pour la prophylaxie des migraines est beaucoup moins documentée. Procéder à une période d'essai de 4 à 8 semaines à des doses thérapeutiques avant de conclure à l'inefficacité du médicament.
	MÉTOPROLOL	• 50 mg par voie orale 2 fois par jour, augmenter la dose toutes les 1 à 2 semaines si tolérée (dose cible : 100 à 200 mg par jour administrée en 2 prises ou en 1 prise si la forme à libération prolongée est utilisée).	
	NADOLOL	• 20 à 40 mg par voie orale 1 fois par jour (le matin), augmenter la dose toutes les 1 à 2 semaines (dose cible : 80 à 160 mg par jour).	
	PROPRANOLOL	• 20 mg par voie orale 2 fois par jour, augmenter la dose de 20 mg 2 fois par jour toutes les 1 à 2 semaines si tolérée (dose cible : 80 à 160 mg par jour administrée en 2 prises ou en 1 prise si la forme à libération prolongée est utilisée).	
Deuxième intention[35]	**AMITRIPTYLINE**	• 10 mg par voie orale au coucher (ou 1 heure avant le coucher pour favoriser le sommeil et prévenir la sédation diurne), augmenter la dose de 10 mg par jour toutes les 1 à 2 semaines (dose cible : 20 à 40 mg au coucher) ; des doses plus élevées peuvent être utilisées si nécessaire et si tolérées.	
Prophylaxie des céphalées de tension chroniques			
Première intention[41]	**AMITRIPTYLINE**	• 10 mg par voie orale au coucher (ou 1 heure avant le coucher pour favoriser le sommeil et prévenir la sédation diurne), augmenter la dose de 10 à 25 mg par jour toutes les 1 à 2 semaines (dose thérapeutique usuelle de 30 à 75 mg par jour) ; des doses plus élevées peuvent être utilisées si nécessaire et si tolérées.	La nortriptyline peut aussi être utilisée (métabolite actif de l'amitriptyline). Procéder à une période d'essai de 4 à 8 semaines à des doses thérapeutiques avant de conclure à l'inefficacité du médicament.

Prophylaxie de la céphalée vasculaire de Horton (algie vasculaire de la face)			
Première intention	**Vérapamil**	• 40 mg par voie orale 3 fois par jour, augmenter jusqu'à 80 mg 3 fois par jour sur 1 à 2 semaines (une formulation à libération prolongée peut aussi être utilisée).	Le vérapamil et la gabapentine devraient être réservés aux cas sévères, car leur innocuité durant l'allaitement est moins bien attestée que celle des traitements prophylactiques envisagés pour d'autres types de céphalées. Certains cliniciens ajoutent un corticostéroïde en début de traitement en attendant que la prophylaxie fasse effet.
Deuxième intention	**Gabapentine**	• 300 mg par voie orale 1 fois par jour, augmenter de 300 mg par jour tous les 3 à 5 jours (dose thérapeutique cible : 900 à 2 400 mg par jour).	
Corticostéroïdes	**Prednisone**	• 50 à 75 mg par voie orale par jour jusqu'à suppression des céphalées ; sevrage rapide sur 2 semaines par la suite.	Utilisation possible pour certains cas de céphalées vasculaires de Horton.

Tableau III
Données sur l'innocuité des médicaments utilisés pour le traitement des migraines et des céphalées durant la grossesse

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Traitement aigu des migraines et céphalées		
Acétaminophène (paracétamol)	• Voir le chapitre 40 « Douleur ».	L'acétaminophène est l'un des médicaments les plus utilisés par les femmes enceintes et est l'analgésique de première intention tous les trimestres de la grossesse.
Agonistes des récepteurs 5-HT1 (triptans)		
Les données concernant l'utilisation des triptans durant la grossesse proviennent principalement du registre suédois des naissances[42], de la *Norwegian Mother and Child Cohort Study*[43], de registres tenus par des compagnies pharmaceutiques pour 3 d'entre eux (naratriptan, rizatriptan, sumatriptan)[44,45] et de quelques autres études pour le sumatriptan. Les doses et la fréquence d'utilisation des triptans ne sont pas précisées dans ces études. Les études suédoises et norvégiennes sont décrites ici parce qu'elles incluent tous les triptans : • Registre suédois des naissances[42] : - Les données concernant l'utilisation des triptans durant le premier trimestre sont obtenues par le biais d'un questionnaire soumis aux patientes ; celles concernant les deuxième et troisième trimestres sont incomplètes et peuvent provenir de questionnaires ou d'un registre de prescription. - 2 742 femmes ont utilisé un triptan durant le premier trimestre (81 % sumatriptan) et 1 215 femmes au deuxième ou au troisième trimestre (77 % sumatriptan). - Association avec un taux plus élevé de prééclampsies (possiblement lié à la maladie plutôt qu'au traitement) et d'induction de travail (association de faible amplitude), sans différence pour les autres complications obstétricales évaluées. Les femmes utilisant un triptan après le premier trimestre étaient plus à risque d'accouchement prétermé, mais le risque absolu demeurait faible (5,9 % des naissances) et le lien de causalité est incertain. - Aucune différence en termes de complication néonatale ou de risque de malformation majeure par rapport au groupe témoin (pour le groupe des triptans ou pour chaque triptan pris individuellement) ; aucun patron d'anomalies identifié.		

- *Norwegian Mother and Child Cohort Study*[43] :
  - 1 387 femmes ont utilisé un triptan au premier trimestre (47 % sumatriptan, 24 % rizatriptan, 18 % zolmitriptan) : cette utilisation n'a pas été associée à une augmentation du risque de malformation majeure par rapport au groupe témoin (absence de détails sur les anomalies et d'analyse distincte par triptan) ; 1 000 femmes ont utilisé un triptan au deuxième ou au troisième trimestre (47 % sumatriptan, 25 % rizatriptan, 17 % zolmitriptan) : une association a été trouvée avec un risque augmenté d'atonie utérine et de pertes sanguines > 500 mL lors de l'accouchement (lien de causalité incertain).
  - Pas d'augmentation du risque de prématurité, de faible poids à la naissance ou de mortinaissance.

ALMOTRIPTAN	• Les études chez 2 espèces animales ne suggèrent pas d'effet tératogène[46]. • Registre norvégien : 29 expositions au premier trimestre et 25 expositions au deuxième ou au troisième trimestre[43]. • Registre suédois des naissances : 6 expositions au premier trimestre et 1 malformation congénitale observée (sténose de l'artère pulmonaire). Le faible nombre d'expositions rend impossible toute analyse statistique[42].	Actuellement, le sumatriptan est le triptan pour lequel nous disposons du plus grand nombre de données. Ces données ne suggèrent pas d'augmentation du risque de base d'anomalie. La validité externe des données est cependant limitée par la nature rétrospective ou observationnelle des études. De plus, le nombre de doses administrées est souvent inconnu. Cependant, si un triptan doit être utilisé durant la grossesse, le sumatriptan est l'option à privilégier. L'utilisation d'un autre triptan peut être considérée en cas d'échec documenté du sumatriptan (privilégier les agents dont l'innocuité durant la grossesse est la mieux documentée).
ÉLÉTRIPTAN	• Registre norvégien : 179 expositions au premier trimestre et 125 expositions au deuxième ou au troisième trimestre[43]. • Registre suédois des naissances : 13 expositions au premier trimestre et 3 malformations congénitales observées[42]. Une augmentation du risque de malformation congénitale a été observée pour l'élétriptan, mais, vu le faible nombre d'expositions, de tels résultats sont difficilement interprétables.	
FROVATRIPTAN	• Toxicité embryonnaire observée à la suite d'une exposition à des doses supérieures à la dose humaine recommandée chez 1 espèce[46]. • Aucune donnée chez l'humain.	
NARATRIPTAN	• Toxicité embryonnaire et fœtale observée chez 2 espèces animales à la suite d'une exposition à des doses supérieures à la dose humaine recommandée[46]. • Registre norvégien : 31 expositions au premier trimestre et 26 expositions au deuxième ou au troisième trimestre[43]. • Registre prospectif du fabricant : 55 expositions, dont 50 au premier trimestre, sans indice de tératogénicité[44]. • Registre suédois des naissances : 22 expositions au premier trimestre et 1 malformation congénitale observée[42].	
RIZATRIPTAN	• Registre prospectif du fabricant : 56 expositions, dont 36 au premier trimestre, sans indice de tératogénicité ; 10 expositions rapportées de façon rétrospective, aucun patron d'anomalies identifié[47]. • Registre norvégien : 328 expositions au premier trimestre et 253 expositions au deuxième ou au troisième trimestre[43]. • Registre suédois des naissances : 155 expositions au premier trimestre sans augmentation du risque de base de malformation majeure[42].	

Sumatriptan	• Au total, 3 566 expositions connues au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation majeure. Une étude aurait constaté une augmentation du risque d'AS, mais les valeurs restent semblables à celles du risque de base. Une autre étude a constaté une augmentation des contractions utérines lors de l'utilisation de doses élevées de sumatriptan (détails plus bas). Ces études sont détaillées ci-dessous : - Étude prospective portant sur 76 expositions, dont 75 au premier trimestre : aucune malformation ou mortinaissance, pas d'augmentation du risque d'AS[48]. - Étude prospective portant sur 96 expositions, dont 95 au premier trimestre et 19 ayant continué après le premier trimestre : aucune différence avec le groupe témoin en ce qui concerne les malformations majeures et mineures, le poids à la naissance et l'âge gestationnel. Plus d'AS ont été observés dans le groupe exposé, mais l'incidence demeurait dans les valeurs normales[49]. - Registre danois : 34 femmes enceintes traitées (trimestre non spécifié), augmentation du risque de prématurité et de faible poids à la naissance (un seul cas de bébé de faible poids dans le groupe sumatriptan)[50]. Aucune malformation ou mortinaissance observée à la suite d'une exposition au sumatriptan. - Augmentation des contractions utérines *ex vivo* avec des doses élevées[51]. - Registre norvégien : 653 expositions au premier trimestre et 468 expositions au deuxième ou au troisième trimestre[43]. - Registre prospectif du fabricant : issues de grossesse connues pour 558 bébés ou fœtus, dont 479 exposés au premier trimestre ; pas d'augmentation du risque de malformation majeure (risque absolu de 4,6 %) ni patron d'anomalies identifié[44]. - Registre suédois des naissances : 2 229 expositions au premier trimestre sans augmentation du risque de base de malformation majeure[42].	
Zolmitriptan	• Registre norvégien : 243 expositions au premier trimestre et 166 expositions au deuxième ou au troisième trimestre[43]. • Registre suédois des naissances : 357 expositions au premier trimestre sans augmentation du risque de base de malformation majeure[42].	

Alcaloïdes de l'ergot		
ERGOTAMINE	• Propriétés ocytociques[46]. • Plusieurs cas de malformations rapportés dans la littérature médicale et semblant liés à une action vasoconstrictrice ou à une disruption vasculaire à la suite d'un effet ocytocique proportionnel à la dose administrée (anomalies multiples, atrésie jéjunale, syndrome de Mœbius, arthrogrypose, anomalies cérébrales)[46]. • 2 études de surveillance portant sur 84 expositions au premier trimestre : 11 malformations rapportées (absence d'analyse des facteurs confondants)[46]. • Registre suédois des naissances : 381 femmes traitées au premier trimestre et 12 femmes traitées après le premier trimestre (dose et fréquence d'utilisation inconnues) sans augmentation du risque de malformation majeure. Les femmes qui prenaient un médicament pour les migraines (triptan ou alcaloïde de l'ergot) étaient plus susceptibles de développer une prééclampsie (possiblement liée à la pathologie). Un risque accru de prématurité a par ailleurs été observé chez les femmes traitées avec un alcaloïde de l'ergot (RR : 2,56, analyse basée sur un faible nombre de cas), sans association avec les autres complications obstétricales évaluées[42]. • 1 étude cas-témoins hongroise : pas d'augmentation du risque de malformation congénitale, sauf pour une association avec les anomalies du tube neural et une agénésie/dysgénésie rénale (lien de causalité incertain, car cette observation se base sur un faible nombre de cas) ; risque accru de prématurité observé dans cette étude (77 patientes au total traitées par de l'ergotamine durant la grossesse)[52,53].	Utilisation contre-indiquée durant la grossesse. Bien que l'utilisation des alcaloïdes de l'ergot n'a pas été associée à des effets tératogènes dans quelques études épidémiologiques et qu'une utilisation ponctuelle à faible dose comporte probablement peu de risques, leur utilisation est cependant déconseillée durant la grossesse compte tenu de leurs propriétés ocytociques, vasoconstrictrices et des anomalies possiblement liées à une disruption vasculaire qui ont été rapportées à la suite d'une utilisation d'ergotamine au premier trimestre. L'utilisation après le premier trimestre comporte un risque de détresse fœtale et de prématurité associé aux propriétés ocytociques de ces agents. La prise d'une dose maternelle toxique pourrait comporter un risque plus important.
DIHYDRO-ERGOTAMINE	• Propriétés ocytociques et détresse fœtale rapportées à la suite d'une exposition en fin de grossesse[46]. • 1 étude de surveillance portant sur 32 femmes exposées à des dérivés de l'ergot (dihydroergotamine dans 3 de ces cas) au premier trimestre sans indice de tératogénicité[46]. • Registre suédois des naissances : 135 femmes traitées au premier trimestre et 105 femmes traitées après le premier trimestre (dose et fréquence d'utilisation inconnues) sans augmentation du risque de malformation majeure. Les femmes qui prenaient un médicament pour les migraines (triptan ou alcaloïde de l'ergot) étaient plus susceptibles de développer une prééclampsie (possiblement liée à la pathologie). Un risque accru de prématurité a par ailleurs été observé chez les femmes traitées avec un alcaloïde de l'ergot (RR : 2,56, analyse basée sur un faible nombre de cas), sans association avec les autres complications obstétricales évaluées[42].	La dihydroergotamine est déconseillée durant la grossesse en raison de ses propriétés pharmacologiques et des données d'exposition limitées.

Dihydro-ergotamine (suite)	• Les auteurs d'une étude cas-témoins québécoise n'ont pas observé de risque accru de malformation majeure ni de faible poids de naissance, mais ont noté un risque accru de prématurité à la suite d'une exposition à la dihydroergotamine durant la grossesse (utilisation chez 53 femmes basée sur prescription médicale, prise durant la grossesse incertaine, dose et fréquence d'utilisation non connue)[54].	
Anesthésiques locaux		
Lidocaïne	• 1 étude épidémiologique portant sur 947 expositions durant la grossesse, dont 293 au premier trimestre, sans risque accru de malformation[46]. On a observé plus d'anomalies que ce qui était attendu dans certaines catégories (voies respiratoires, tumeurs, hernies inguinales), mais ces observations se basaient sur un faible nombre de cas et leur signification statistique est incertaine. • 1 notification de cas de traitement en perfusion intraveineuse continue à la suite d'un arrêt cardiaque maternel à 18 semaines de grossesse : bébé né à terme et en santé[46]. • Plusieurs études concernant l'utilisation de la lidocaïne pour l'anesthésie épidurale ou locale lors de l'accouchement : des effets indésirables néonatals ont parfois été rapportés dans ce contexte, mais l'ensemble des données suggèrent un risque faible et un effet transitoire (par ex., altérations de l'adaptation cardiorespiratoire, problèmes de thermorégulation, scores neurocomportementaux plus faibles en début de vie)[55].	La lidocaïne intranasale fait partie des options de traitement de la céphalée de Horton. On ne s'attend pas à un risque accru d'anomalie congénitale pour une utilisation dans ce contexte. Les données sur son utilisation systémique durant la grossesse sont cependant plus limitées.
Aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) - Voir le chapitre 40 « Douleur »		
Aspirine (acide acétylsalicylique) **AINS** Diclofénac, Diflunisal, Étodolac, Floctafénine, Flurbiprofène, Ibuprofène, Indométhacine, Kétoprofène, Kétorolac, Acide méfénamique, Nabumétone, Naproxène, Oxaprozine, Piroxicam, Sulindac, Ténoxicam, Acide tiaprofénique **AINS sélectifs de la COX-2** Célécoxib, Méloxicam	L'utilisation d'AINS est contre-indiquée durant le troisième trimestre (à partir de 26-28 semaines de grossesse, même si on ne s'attend pas à ce qu'une utilisation supervisée par un médecin et limitée à 24 heures entre 26 et 32 semaines de grossesse entraîne une toxicité irréversible). La prise sporadique d'AINS durant les premier et deuxième trimestres constitue une bonne option de traitement pour les céphalées et les migraines lorsque l'acétaminophène n'est pas efficace. Éviter une utilisation prolongée, en particulier dans la deuxième moitié du deuxième trimestre où les AINS, de façon générale, ne devraient pas être utilisés sans surveillance médicale pour une durée supérieure à 72 heures. Éviter en début de grossesse chez les femmes ayant des antécédents d'AS à répétition (association controversée avec un risque accru).	
Association de butalbital, d'aspirine et de caféine (et parfois de codéine)		
Aspirine	• Voir le chapitre 40 « Douleur ».	Une utilisation sporadique au premier ou au deuxième trimestre n'entraîne probablement pas d'augmentation du risque d'anomalie. Une utilisation au troisième trimestre est à éviter en raison du contenu en aspirine de l'association.
Butalbital	• 2 études épidémiologiques portant sur 1 236 expositions au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation[46].	

BUTALBITAL (suite)	• 1 notification de cas de sevrage sévère (irritabilité, trémulations, instabilité vasomotrice) chez un nouveau-né dont la mère avait pris quotidiennement 150 mg de butalbital dans les 2 derniers mois de la grossesse[56].	Vu les inquiétudes rapportées avec certains autres barbituriques (voir phénobarbital dans le chapitre 41 « Épilepsie »), d'autres agents pourraient être privilégiés en première intention.
CAFÉINE	• Voir le chapitre 40 « Douleur ».	On ne s'attend pas à ce que les quantités présentes dans les préparations analgésiques entraînent une augmentation du risque de base d'anomalie. Il faut tenir compte de la prise de caféine en dehors de la médication pour respecter l'apport maximal de 300 mg par jour recommandé par Santé Canada.
Corticostéroïdes		
PREDNISONE **PREDNISOLONE**	• Voir le chapitre 20 « Maladies inflammatoires de l'intestin ».	Utilisation possible durant la grossesse lorsqu'un traitement de la céphalée de Horton est indiqué. Une faible augmentation du risque de fente labiopalatine a été observée lors d'une utilisation durant la palatogenèse (la formation des lèvres et du palais se déroule entre la 7e et la 14e semaine de grossesse et la période critique de développement du palais se situe entre la 8e et la 11e semaine).
Neuroleptiques et antiémétiques avec propriétés neuroleptiques		
CHLORPROMAZINE	• Voir le chapitre 46 « Maladie bipolaire et troubles psychotiques ».	La chlorpromazine peut être utilisée tous les trimestres de la grossesse.
DROPÉRIDOL	• Voir le chapitre 21 « Nausées et vomissements ».	Le dropéridol est parfois utilisé à des doses allant de 1,25 à 2,5 mg par voie intraveineuse pour le traitement des migraines, mais il devrait être réservé aux patientes qui ne répondent pas aux autres options de traitement. Son utilisation doit se faire en milieu hospitalier pour permettre un suivi de l'ECG[57]. Il ne doit pas être administré en même temps que d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT.
MÉTOCLOPRAMIDE	• Voir le chapitre 21 « Nausées et vomissements ».	Le métoclopramide peut être utilisé tous les trimestres de la grossesse.

Opioïdes - Voir le chapitre 40 «Douleur »		
Butorphanol **Codéine** **Hydrocodone** **Hydromorphone** **Mépéridine** (péthidine) **Méthadone** **Morphine** **Oxycodone** **Pentazocine** **Tramadol**	Les opioïdes peuvent être utilisés tous les trimestres de la grossesse pour le soulagement des céphalées et des migraines. Des symptômes de sevrage ou d'imprégnation sont parfois observés chez les nouveau-nés à la suite d'une utilisation répétée près de l'accouchement. Ces symptômes n'ont pas de conséquence pour l'enfant à long terme, mais ils peuvent justifier un suivi plus serré à la naissance dans certains cas. Durant le premier trimestre, privilégier si possible les opioïdes les mieux documentés (codéine, morphine).	
Prophylaxie des migraines et céphalées		
Antagonistes sérotoninergiques		
Pizotyline (pizotifène)	• Chez la souris, pas d'augmentation du risque d'anomalie structurelle, mais diminution du poids fœtal[58]. • Aucune donnée retracée chez la femme enceinte.	La pizotyline est très peu utilisée de nos jours. Son utilisation n'est pas recommandée chez la femme enceinte.
Antidépresseurs		
Amitriptyline **Mirtazapine** **Nortriptyline** **Venlafaxine**	• Voir le chapitre 45 «Dépression et troubles anxieux».	L'amitriptyline est l'un des traitements de première intention pour les céphalées de tension et les migraines durant la grossesse. La nortriptyline (son métabolite actif) peut aussi être utilisée.
Antiépileptiques		
Acide valproïque/ divalproex sodique **Gabapentine** **Topiramate**	• Voir le chapitre 41 «Épilepsie».	Les anticonvulsivants ne sont généralement pas recommandés pour la prophylaxie des migraines durant la grossesse, et l'acide valproïque est à éviter. La gabapentine peut être envisagée, surtout après le premier trimestre, pour la prophylaxie de la céphalée de Horton.
Anti-hypertenseurs et autres bloqueurs des canaux calciques spécifiques		
Bêta-bloqueurs - Aténolol - Métoprolol - Nadolol - Propranolol - Timolol	• Voir le chapitre 11 «Hypertension artérielle».	Le métoprolol et le propranolol font partie des options de première intention pour la prophylaxie de la migraine durant la grossesse, le propranolol étant celui qui passe le mieux la barrière hémato-encéphalique[35]. On ne s'attend pas à ce que ces agents entraînent un risque accru d'anomalie structurelle. Les données concernant l'utilisation du nadolol sont très limitées, et celles concernant le timolol le sont encore plus. Un risque accru de RCIU est noté dans certaines études, parfois davantage avec l'aténolol. Un suivi de la glycémie dans les 24 premières heures de vie est recommandé chez les nouveau-nés dont les mères ont pris des bêta-bloqueurs en fin de grossesse.

INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE ET ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II - Candésartan - Lisinopril - Telmisartan	• Voir le chapitre 11 « Hypertension artérielle ».	Utilisation non recommandée au premier trimestre et contre-indiquée aux deuxième et troisième trimestres.
BLOQUEURS DES CANAUX CALCIQUES - Flunarizine - Vérapamil	**Flunarizine :** • Association avec des anomalies des doigts, des RCIU et des décès embryonnaires chez le rat et le lapin à des doses supérieures à la dose humaine recommandée[58]. • 21 femmes traitées avec la flunarizine au premier trimestre dans une étude prospective portant sur 299 femmes traitées avec un bloqueur des canaux calciques (BCC) : aucune malformation majeure observée chez les bébés exposés *in utero* à la flunarizine. Pour le groupe des BCC : risque accru d'AS, de prématurité et de bébé de faible poids ; lien de causalité incertain[59]. • 50 femmes fumeuses traitées à partir de 5 mois de grossesse pour prévenir une RCIU : poids de naissance supérieur par rapport au groupe placebo ; autres issues de grossesse non rapportées[60]. **Vérapamil :** • Voir le chapitre 11 « Hypertension artérielle ».	Les données concernant la flunarizine sont trop limitées pour conclure à son innocuité durant la grossesse (de plus, ce médicament n'est presque plus utilisé de nos jours). Le vérapamil peut être envisagé pour la prophylaxie de la céphalée de Horton après une évaluation au cas par cas des bienfaits attendus du traitement et en tenant compte des données limitées concernant l'utilisation de cet agent durant la grossesse.
Vitamines/minéraux/produits de santé naturels		
COENZYME Q10 (ubiquinone)	• Enzymes présentes de façon endogène. • Une étude a conclu à une diminution du risque de prééclampsie dans un groupe de 118 femmes traitées avec 100 mg de coenzyme Q10 par voie orale 2 fois par jour, sans différence pour le taux de prématurité et le poids de naissance des bébés[61]. Les patientes avaient commencé le traitement entre 16 et 20 semaines de grossesse. Bien que ces données soient insuffisantes pour recommander la supplémentation en coenzyme Q10 pour cette indication, elles ne suggèrent pas l'existence d'un risque accru d'anomalie à la suite d'une utilisation du produit durant le deuxième ou le troisième trimestre.	Non recommandée pour la prévention des migraines durant la grossesse. Bien que les données soient limitées, on ne s'attend pas à un risque accru d'anomalie à la suite d'une exposition durant la grossesse.
GRANDE CAMOMILLE (feverfew)	• Voir le chapitre 7 « Produits de santé naturels ».	Déconseillée chez la femme enceinte.

Magnésium	• 1 étude de surveillance portant sur 141 expositions durant la grossesse, dont 6 au premier trimestre, sans augmentation du risque de malformation[46,58]. • 2 études randomisées portant sur 463 femmes enceintes recevant environ 360 mg de magnésium par voie orale par jour pour la prévention du travail préterme[46,62]. L'âge gestationnel au début du traitement était de 18 semaines en moyenne (13 à 24) pour une étude et de moins de 16 semaines pour l'autre. Ces études n'ont pas évalué les anomalies congénitales. Une étude a montré une baisse du nombre d'accouchements prématurés et d'admissions de nouveau-nés aux soins intensifs. La deuxième étude n'a pas montré de différence par rapport au groupe témoin pour ces mêmes issues. • Des doses élevées de sulfate de magnésium par voie intraveineuse sont utilisées pour prévenir le travail préterme et l'éclampsie. À ces doses, on observe des effets secondaires maternels et des effets secondaires transitoires chez le nouveau-né (par ex., hypocalcémie, hypotonie)[46].	On ne s'attend pas à un risque augmenté de complications avec les doses recommandées pour la prophylaxie de la migraine.
Pétasite	• Aucune donnée sur son utilisation chez la femme enceinte n'a été retracée.	Non recommandé durant la grossesse.
Riboflavine	• La riboflavine est une vitamine hydrosoluble. • Transport placentaire actif et concentrations fœtales plus élevées que les concentrations plasmatiques maternelles[46]. • Pas d'augmentation du risque d'anomalie rapportée à la suite de la prise de suppléments de riboflavine durant la grossesse, mais les doses utilisées dans les études ou les notifications de cas ne dépassaient pas 20 mg par jour (soit bien inférieures aux doses utilisées pour la prophylaxie des migraines)[46,63]. • Aucune notification de cas d'exposition en grossesse aux doses recommandées pour la prophylaxie de la migraine.	La dose quotidienne de 400 mg par voie orale utilisée pour la prophylaxie de la migraine est supérieure aux doses utilisées pour remédier à une carence en riboflavine. Les données actuelles sont insuffisantes pour la recommander.

AS : avortement spontané ; RCIU : restriction de croissance intra-utérine

Tableau IV
Données sur l'innocuité des médicaments utilisés pour le traitement des migraines et des céphalées durant l'allaitement

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Traitement aigu des migraines et des céphalées		
Acétaminophène (paracétamol)	• Voir le chapitre 40 « Douleur ».	Analgésique de première intention durant l'allaitement.
Agonistes des récepteurs 5-HT1 (triptans)		
Almotriptan	• Aucune donnée sur son passage dans le lait maternel ou son utilisation durant l'allaitement n'a été retracée.	L'utilisation occasionnelle d'élétriptan ou de sumatriptan est compatible avec l'allaitement. Les données sur les autres triptans sont cependant insuffisantes pour les recommander.

ÉLÉTRIPTAN	• L'enfant allaité reçoit 0,02 % de la dose maternelle sur une période de 24 heures (n=8, dose unique de 80 mg par voie orale)[64].	
FROVATRIPTAN	• Aucune donnée sur son passage dans le lait maternel ou son utilisation durant l'allaitement n'a été retracée.	
NARATRIPTAN	• Aucune donnée sur son passage dans le lait maternel ou son utilisation durant l'allaitement n'a été retracée.	
RIZATRIPTAN	• Aucune donnée sur son passage dans le lait maternel ou son utilisation durant l'allaitement n'a été retracée.	
SUMATRIPTAN	• Faible passage dans le lait maternel : l'enfant allaité est exposé au maximum à 3,5 % de la DMAP (n=5, dose unique de 6 mg par voie sous-cutanée)[65]. • Aucun effet indésirable rapporté chez les nourrissons allaités (n=32)[66,67].	
ZOLMITRIPTAN	• Aucune donnée sur son passage dans le lait maternel ou son utilisation durant l'allaitement n'a été retracée.	
Alcaloïdes de l'ergot		
ERGOTAMINE	• Aucune donnée sur son passage dans le lait maternel n'a été retracée. • Des effets indésirables (vomissements, diarrhées, mouvements anormaux) ont été rapportés chez des nourrissons après la prise maternelle d'ergotamine pour le traitement de la migraine[46,68]. Une autre étude a par la suite rapporté une utilisation chez 30 femmes en post-partum immédiat (dose de 0,2 mg de méthylergonovine par voie intramusculaire suivie de 1 mg d'ergotamine par voie orale 3 fois par jour durant 6 jours), sans impact sur la prise de poids des bébés par rapport au groupe témoin. • Crainte théorique de diminution de la production de lait liée à l'effet de l'ergotamine sur la prolactine[46].	L'utilisation des dérivés de l'ergot est déconseillée durant l'allaitement.
DIHYDRO-ERGOTAMINE	• Aucune donnée sur son passage dans le lait maternel ou son utilisation durant l'allaitement n'a été retracée.	
Anesthésiques locaux		
LIDOCAÏNE	• Utilisation en anesthésie locale lors de procédures dentaires chez 8 patientes (doses de 40 à 90 mg), d'une liposuccion chez 1 patiente (dose de 4 200 mg), en perfusion intraveineuse continue de 7 heures chez 1 patiente (total de 965 mg) et en anesthésie épidurale chez 25 patientes (quantité moyenne totale de 183 mg) : à partir des concentrations mesurées dans le lait maternel, on estime que le nourrisson est exposé à moins de 1 % de la dose pédiatrique (comparée à une perfusion intraveineuse continue de 24 heures)[68-70].	La lidocaïne est parfois administrée par voie intranasale pour le traitement de la céphalée de Horton. Son utilisation dans ce contexte est compatible avec l'allaitement.

Aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) - Voir le chapitre 40 « Douleur »		
Aspirine (acide acétylsalicylique)	Pour l'effet analgésique, privilégier les autres options de traitement (par ex., un AINS). Voir les recommandations présentées plus bas pour l'association de butalbital, d'aspirine et de caféine.	
AINS Diclofénac, Diflunisal, Étodolac, Floctafénine, Flurbiprofène, Ibuprofène, Indométhacine, Kétoprofène, Kétorolac, Acide méfénamique, Nabumétone, Naproxène, Oxaprozine, Piroxicam, Sulindac, Ténoxicam, Acide tiaprofénique	Plusieurs AINS sont compatibles avec l'allaitement. Les agents de première intention suivants ont été sélectionnés en se basant sur leur utilisation connue en pédiatrie, sur leur utilisation répandue en pratique chez la femme qui allaite ou sur les données disponibles sur leur passage dans le lait maternel : diclofénac, ibuprofène, indométacine, flurbiprofène, naproxène. Si une femme ne peut prendre un AINS non sélectif pour la COX-2, le célécoxib peut être envisagé, car il entraîne une très faible exposition pour le nourrisson et ne nécessite pas l'arrêt de l'allaitement.	
AINS sélectifs de la COX-2 Célécoxib, Méloxicam		
Association de butalbital, d'aspirine et de caféine (et parfois de codéine)		
Aspirine	• Voir le chapitre 40 « Douleur ».	L'aspirine n'est pas une option de première intention pendant l'allaitement, mais une utilisation occasionnelle peut être envisagée. L'exposition à l'aspirine peut devenir préoccupante en cas de traitement prolongé à des doses anti-inflammatoires (voir le chapitre 40 « Douleur »).
Butalbital	• T½ : 40 à 140 heures (exposition prolongée)[68]. • Aucune donnée sur son passage dans le lait maternel ou son utilisation durant l'allaitement n'a été retracée.	Les données sur le passage dans le lait maternel de certains autres barbituriques (voir « phénobarbital » dans le chapitre 41 « Épilepsie ») suggèrent qu'une utilisation sporadique de butalbital comporte peu de risques durant l'allaitement, mais ce n'est pas une option de traitement à privilégier. La prudence s'impose toutefois chez les jeunes nourrissons.
Caféine	• Voir le chapitre 40 « Douleur ».	La prise de caféine en faible quantité est considérée comme compatible avec l'allaitement. Santé Canada recommande un apport maximal de 300 mg par jour chez les femmes en âge de procréer, en tenant compte de l'apport par les médicaments, l'alimentation et les habitudes de vie (par ex., café, thé, cola, chocolat)[71].
Corticostéroïdes		
Prednisone **Prednisolone**	• Voir le chapitre 20 « Maladies inflammatoires de l'intestin ».	L'utilisation des corticostéroïdes peut être justifiée pour le traitement de la céphalée vasculaire de Horton.

Neuroleptiques et antiémétiques avec propriétés neuroleptiques		
CHLORPROMAZINE	• Voir le chapitre 46 « Maladie bipolaire et troubles psychotiques ».	Des doses occasionnelles de chlorpromazine n'ont probablement pas d'impact sur l'enfant allaité. Des doses élevées ou prolongées pourraient cependant engendrer des effets indésirables (sédation, effets extrapyramidaux) nécessitant un suivi chez l'enfant allaité.
DROPÉRIDOL	• Voir le chapitre 21 « Nausées et vomissements ».	Le dropéridol est parfois utilisé à des doses allant de 1,25 à 2,5 mg par voie intraveineuse pour le traitement des migraines. En raison de l'avis de Santé Canada concernant le risque d'allongement de l'intervalle QT et de l'absence de données sur l'utilisation du dropéridol durant l'allaitement, il convient de limiter son utilisation à quelques doses, lorsque les autres options de traitement ne peuvent être utilisées[57]. Son administration doit se faire en milieu hospitalier.
MÉTOCLOPRAMIDE	• Voir le chapitre 50 « Difficultés liées à l'allaitement maternel ».	Le métoclopramide peut être utilisé durant l'allaitement.
Opioïdes - Voir le chapitre 40 « Douleur »		
BUTORPHANOL **CODÉINE** **HYDROCODONE** **HYDROMORPHONE** **MÉPÉRIDINE** (péthidine) **MÉTHADONE** **MORPHINE** **OXYCODONE** **PENTAZOCINE** **TRAMADOL**	L'utilisation occasionnelle de la plupart de ces opioïdes pendant moins de 2 à 4 jours est compatible avec l'allaitement. Aux doses habituelles, les données sur le passage dans le lait maternel suggèrent une faible exposition pour le nourrisson. Seule la pentazocine n'est pas recommandée en raison de l'absence de données disponibles sur son passage dans le lait maternel. La mépéridine a une demi-vie d'élimination prolongée qui peut être associée à un risque d'accumulation chez le nouveau-né, mais on ne s'attend pas à ce qu'une utilisation sporadique pour le soulagement des céphalées comporte un risque significatif pour le nourrisson. Un suivi des effets indésirables possibles chez l'enfant (sédation, hypotonie, léthargie, faible succion, constipation) s'impose si le traitement est prolongé pendant plus de 2 à 4 jours. Pour le soulagement des céphalées et des migraines, les opioïdes devraient être réservés aux situations où les options de première intention ne peuvent être utilisées[38].	
Prophylaxie des migraines et céphalées		
Antagonistes sérotoninergiques		
PIZOTYLINE (pizotifène)	• Aucune donnée sur son passage dans le lait maternel n'a été retracée.	Déconseillée durant l'allaitement.
Antidépresseurs		
AMITRIPTYLINE **MIRTAZAPINE** **NORTRIPTYLINE** **VENLAFAXINE**	• Voir le chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux ».	Il n'est pas nécessaire d'interrompre l'allaitement si l'un de ces médicaments est utilisé en prophylaxie. Voir le chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux » pour le suivi suggéré chez l'enfant allaité.

Antiépileptiques - Voir le chapitre 41 « Épilepsie »		
Acide valproïque/ divalproex sodique **Gabapentine** **Topiramate**	L'acide valproïque et le divalproex sodique sont compatibles avec l'allaitement. Toutefois, leur utilisation n'est généralement pas recommandée pour cette indication en raison des risques de tératogénicité si une patiente tombe enceinte alors qu'elle est en traitement[35]. Bien que limitées, les données sur l'innocuité de la gabapentine suggèrent une exposition limitée pour l'enfant allaité. Un suivi des effets indésirables potentiels chez le nourrisson (sédation, gain de poids) est recommandé s'il est utilisé en prophylaxie de la céphalée vasculaire de Horton. Le topiramate n'est pas recommandé pour cette indication durant l'allaitement. Bien que limitées, les données suggèrent une exposition non négligeable pour l'enfant allaité, même si aucun effet indésirable n'a été documenté jusqu'à présent.	
Anti-hypertenseurs et autres bloqueurs des canaux calciques spécifiques		
Bêta-bloqueurs - Aténolol - Métoprolol - Nadolol - Propranolol - Timolol	• Voir le chapitre 11 « Hypertension artérielle ».	L'expérience clinique est plus importante avec le métoprolol et le propranolol qu'avec le nadolol, mais ces 3 options de traitement sont recommandées par la Canadian Headache Society durant l'allaitement[35].
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II - Candésartan - Lisinopril - Telmisartan	• Voir le chapitre 11 « Hypertension artérielle ».	Non recommandés durant l'allaitement en raison du manque de données disponibles.
Bloqueurs des canaux calciques (BCC) - Flunarizine - Vérapamil	***Flunarizine :*** • Aucune donnée sur son passage dans le lait maternel n'a été retracée. ***Vérapamil :*** • Voir le chapitre 11 « Hypertension artérielle ».	La flunarizine n'est pas recommandée durant l'allaitement. Le vérapamil peut être utilisé durant l'allaitement. Bien que les données soient limitées, il est peu probable qu'une faible exposition puisse occasionner des effets indésirables chez le nourrisson.
Vitamines/minéraux/produits de santé naturels		
Coenzyme Q10 (ubiquinone)	• Constituant normal du lait maternel, mais aucune donnée sur l'utilisation de suppléments de coenzyme Q10 durant l'allaitement n'a été retracée.	Non recommandée durant l'allaitement en raison de l'absence de données disponibles.
Grande camomille (feverfew)	• Aucune donnée sur son passage dans le lait maternel n'a été retracée.	Non recommandée durant l'allaitement en raison de l'absence de données disponibles.

MAGNÉSIUM	• Faible passage dans le lait maternel. • L'administration d'une dose de 4 g suivie de 1 g par heure en perfusion intraveineuse dans les 24 premières heures post-partum a entraîné une faible augmentation de la concentration de magnésium dans le lait maternel par rapport à un groupe de femmes non traitées (64 mg/L contre 48 mg/L, n=10)[68,69]. Ces résultats appuient l'existence d'un mécanisme de contrôle de la concentration de magnésium dans le lait maternel. Pour des doses aussi élevées, l'enfant allaité est exposé au maximum à une quantité supplémentaire de magnésium correspondant à 25 % de la plus petite dose utilisée en pédiatrie[72]. Des doses plus faibles comme celles utilisées pour la prophylaxie de la migraine entraînent une exposition moins importante.	Compatible avec l'allaitement aux doses utilisées pour la prophylaxie de la migraine (600 mg par jour).
PÉTASITE	• Aucune donnée sur son utilisation au cours de l'allaitement n'a été retracée.	Non recommandé durant l'allaitement en raison de l'absence de données disponibles.
RIBOFLAVINE	• Aucune donnée sur le passage dans le lait maternel des doses utilisées pour la prophylaxie de la migraine (400 mg par jour). • Plusieurs études évaluant son passage dans le lait maternel ont mesuré des concentrations proportionnelles aux quantités retrouvées dans la diète[46,73]. Les doses les plus élevées étaient de 29 mg par jour. L'apport nutritionnel recommandé durant l'allaitement est de 1,6 mg par jour[74]. • Aucune toxicité rapportée à ce jour.	L'effet de l'exposition d'un nourrisson à des doses maternelles aussi élevées que celles utilisées pour la prévention des migraines n'est pas connu.

DMAP : dose maternelle ajustée au poids ; T½ : temps de demi-vie

Références

1. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. « The International Classification of Headache Disorders : 2nd edition ». *Cephalalgia* 2004 ; 24 Suppl 1 : 9-160.
2. Lipton RB, Scher AI, Kolodner K, Liberman J, Steiner TJ, Stewart WF. « Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use ». *Neurology* 2002 ; 58 : 885-94.
3. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. « Migraine prevalence. A review of population-based studies ». *Neurology* 1994 ; 44 : S17-23.
4. Maggioni F, Alessi C, Maggino T, Zanchin G. « Headache during pregnancy ». *Cephalalgia* 1997 ; 17 : 765-9.
5. Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB. « Epidemiology of tension-type headache ». *JAMA* 1998 ; 279 : 381-3.
6. Fischera M, Marziniak M, Gralow I, Evers S. « The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies ». *Cephalalgia* 2008 ; 28 : 614-8.
7. Diener HC, Limmroth V. « Medication-overuse headache: a worldwide problem ». *Lancet Neurol* 2004 ; 3 : 475-83.
8. Marcus DA. « Interrelationships of neurochemicals, estrogen, and recurring headache ». *Pain* 1995 ; 62 : 129-39.
9. Charles A. « Advances in the basic and clinical science of migraine ». *Ann Neurol* 2009 ; 65 : 491-8.

10. Jensen R. « Peripheral and central mechanisms in tension-type headache: an update ». *Cephalalgia* 2003 ; 23 Suppl 1 : 49-52.

11. Ashina S, Bendtsen L, Ashina M. « Pathophysiology of tension-type headache ». *Curr Pain Headache Rep* 2005 ; 9 : 415-22.

12. Rasmussen BK. « Migraine and tension-type headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle ». *Pain* 1993 ; 53 : 65-72.

13. Pryse-Phillips WE, Dodick DW, Edmeads JG, et al. « Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. Canadian Headache Society ». *CMAJ* 1997 ; 156 : 1273-87.

14. Serva WA, Serva VM, de Fatima Costa Caminha M, et al. « Course of migraine during pregnancy among migraine sufferers before pregnancy ». *Arq Neuropsiquiatr* 2011 ; 69 : 613-9.

15. Scharff L, Marcus DA, Turk DC. « Headache during pregnancy and in the postpartum: a prospective study ». *Headache* 1997 ; 37 : 203-10.

16. Sances G, Granella F, Nappi RE, et al. « Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study ». *Cephalalgia* 2003 ; 23 : 197-205.

17. Menon R, Bushnell CD. « Headache and pregnancy ». *Neurologist* 2008 ; 14 : 108-19.

18. Kvisvik EV, Stovner LJ, Helde G, Bovim G, Linde M. « Headache and migraine during pregnancy and puerperium: the MIGRA-study ». *J Headache Pain* 2011 ; 12 : 443-51.

19. Aegidius K, Zwart JA, Hagen K, Stovner L. « The effect of pregnancy and parity on headache prevalence: the Head-HUNT study ». *Headache* 2009 ; 49 : 851-9.

20. Manzoni GC, Micieli G, Granella F, Martignoni E, Farina S, Nappi G. « Cluster headache in women: clinical findings and relationship with reproductive life ». *Cephalalgia* 1988 ; 8 : 37-44.

21. van Vliet JA, Favier I, Helmerhorst FM, Haan J, Ferrari MD. « Cluster headache in women: relation with menstruation, use of oral contraceptives, pregnancy, and menopause ». *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 ; 77 : 690-2.

22. Wainscott G, Sullivan FM, Volans GN, Wilkinson M. « The outcome of pregnancy in women suffering from migraine ». *Postgrad Med J* 1978 ; 54 : 98-102.

23. Marcoux S, Berube S, Brisson J, Fabia J. « History of migraine and risk of pregnancy-induced hypertension ». *Epidemiology* 1992 ; 3:53-6.

24. Adeney KL, Williams MA. « Migraine headaches and preeclampsia: an epidemiologic review ». *Headache* 2006 ; 46 : 794-803.

25. Facchinetti F, Allais G, Nappi RE, et al. « Migraine is a risk factor for hypertensive disorders in pregnancy: a prospective cohort study ». *Cephalalgia* 2009 ; 29 : 286-92.

26. Marozio L, Facchinetti F, Allais G, et al. « Headache and adverse pregnancy outcomes: a prospective study ». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012 ; 161 : 140-3.

27. Cripe SM, Frederick IO, Qiu C, Williams MA. « Risk of preterm delivery and hypertensive disorders of pregnancy in relation to maternal co-morbid mood and migraine disorders during pregnancy ». *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011 ; 25 : 116-23.

28. Banhidy F, Acs N, Horvath-Puho E, Czeizel AE. « Pregnancy complications and delivery outcomes in pregnant women with severe migraine ». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007 ; 134 : 157-63.

29. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. « Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium ». *Obstetrical & Gynecological Survey* 2006 ; 61 : 4-5.

30. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. « Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium ». *Obstet Gynecol* 2005 ; 106 : 509-16.

31. Pfaffenrath V, Rehm M. « Migraine in pregnancy: what are the safest treatment options? » *Drug Saf* 1998 ; 19 : 383-8.

32. Conner SJ, Sullo E. « Clinical inquiries. How can you prevent migraines during pregnancy? » *J Fam Pract* 2006 ; 55 : 429-32.

33. Davis MA, Kononowech RW, Rolin SA, Spierings EL. « Acupuncture for tension-type headache: a meta-analysis of randomized, controlled trials ». *J Pain* 2008 ; 9 : 667-77.

34. Ashkenazi A, Schwedt T. « Cluster headache--acute and prophylactic therapy ». *Headache* 2011 ; 51 : 272-86.

35. Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, et al. « Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis ». *Can J Neurol Sci* 2012 ; 39 : S1-59.

36. *Drugdex® (version électronique),* Thomson Reuters, Greenwood village, Colorado. www.thomsonhc.com [consulté le 16 juillet 2012]
37. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Drug Information Handbook.* 20th ed. Hudson, Ohio : Lexicomp ; 2011.
38. Taylor FR, Kaniecki RG. « Symptomatic treatment of migraine: when to use NSAIDs, triptans, or opiates ». *Curr Treat Options Neurol* 2011 ; 13:15-27.
39. Jurgens TP, Schaefer C, May A. « Treatment of cluster headache in pregnancy and lactation ». *Cephalalgia* 2009 ; 29 : 391-400.
40. May A, Leone M, Afra J, et al. « EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias ». *Eur J Neurol* 2006 ; 13 : 1066-77.
41. Bendtsen L, Jensen R. « Treating tension-type headache -- an expert opinion ». *Expert Opin Pharmacother* 2011 ; 12 : 1099-109.
42. Kallen B, Nilsson E, Otterblad Olausson P. « Delivery outcome after maternal use of drugs for migraine: a register study in Sweden ». *Drug Saf* 2011 ; 34 : 691-703.
43. Nezvalova-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. « Triptan exposure during pregnancy and the risk of major congenital malformations and adverse pregnancy outcomes: results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study ». *Headache* 2010 ; 50 : 563-75.
44. Cunnington M, Ephross S, Churchill P. « The safety of sumatriptan and naratriptan in pregnancy: what have we learned? » *Headache* 2009 ; 49 : 1414-22.
45. Fiore M, Shields KE, Santanello N, Goldberg MR. « Exposure to rizatriptan during pregnancy: post-marketing experience up to 30 June 2004 ». *Cephalalgia* 2005 ; 25 : 685-8.
46. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation.* 9th ed. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins ; 2011.
47. Merck Pregnancy Registry Program. *Twelfth annual report from the Merck pregnancy registry for Maxalt® (rizatriptan benzoate) covering the period from approval (june 1998 through june 12, 2010).*
48. O'Quinn S, Ephross SA, Williams V, Davis RL, Gutterman DL, Fox AW. « Pregnancy and perinatal outcomes in migraineurs using sumatriptan: a prospective study ». *Arch Gynecol Obstet* 1999 ; 263 : 7-12.
49. Shuhaiber S, Pastuszak A, Schick B, et al. « Pregnancy outcome following first trimester exposure to sumatriptan ». *Neurology* 1998 ; 51 : 581-3.
50. Olesen C, Steffensen FH, Sorensen HT, Nielsen GL, Olsen J. « Pregnancy outcome following prescription for sumatriptan ». *Headache* 2000 ; 40 : 20-4.
51. Gei A, Longo M, Vedernikov Y, Saade G, Garfiedl R. « The effect of sumatriptan on the uterine contractility of human myometrium » (résumé). *Am J Obstet Gynecol 2001* ; 184 : S193.
52. Banhidy F, Acs N, Puho E, Czeizel AE. « Ergotamine treatment during pregnancy and a higher rate of low birthweight and preterm birth ». *Br J Clin Pharmacol* 2007 ; 64 : 510-6.
53. Acs N, Banhidy F, Puho E, Czeizel AE. « A possible dose-dependent teratogenic effect of ergotamine ». *Reprod Toxicol* 2006 ; 22 : 551-2.
54. Berard A, Kori S. « Dihydroergotamine (DHE) use during gestation and the risk of adverse pregnancy outcomes ». *Headache* 2012 ; 52 : 1085-93.
55. Schaefer C, Peters P, Miller R. *Drugs During Pregnancy and Lactation: Treatment options and risk assessement.* 2nd ed. Amsterdam : Elsevier Academic Press ; 2007.
56. Ostrea EM, Jr. « Neonatal withdrawal from intrauterine exposure to butalbital ». *Am J Obstet Gynecol* 1982 ; 143 : 597-8.
57. Santé Canada. *Toxicité cardiovasculaire du dropéridol injectable*, 2002. www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2002/droperidol_hpc-cps-fra.php [consulté le 3 mai 2012]
58. *REPRORISK® System (version électronique).* Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado www.thomsonhc.com [consulté le 16 juillet 2012]
59. Weber-Schoendorfer C, Hannemann D, Meister R, et al. « The safety of calcium channel blockers during pregnancy: a prospective, multicenter, observational study ». *Reprod Toxicol* 2008 ; 26 : 24-30.
60. Janssens D. « Prevention of low birth weight by flunarizine given to smoking mothers » (résumé). *Arch Gynecol* 1985 ; 237 : S397.
61. Teran E, Hernandez I, Nieto B, Tavara R, Ocampo JE, Calle A. « Coenzyme Q10 supplementation during pregnancy reduces the risk of pre-eclampsia ». *Int J Gynaecol Obstet* 2009 ; 105 : 43-5.

62. Spatling L, Spatling G. « Magnesium supplementation in pregnancy. A double-blind study ». *Br J Obstet Gynaecol* 1988 ; 95 : 120-5.

63. Neugebauer J, Zanre Y, Wacker J. « Riboflavin supplementation and preeclampsia ». *Int J Gynaecol Obstet* 2006 ; 93 : 136-7.

64. *Monographie de produit. [Pr]Relpax.* www.pfizer.ca/en/our_products/products/monograph/139 [consulté le 26 juin 2012]

65. Wojnar-Horton RE, Hackett LP, Yapp P, Dusci LJ, Paech M, Ilett KF. « Distribution and excretion of sumatriptan in human milk ». *Br J Clin Pharmacol* 1996 ; 41 : 217-21.

66. Coulter DM. « The New Zealand intensive medicines monitoring programme in pro-active safety surveillance ». *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2000 ; 9 : 273-80.

67. Kristensen J. « Sumatriptan and breastfeeding ». *Aust J Hosp Pharm* 1996 ; 26 : 460.

68. Hale TW. *Medications and Mothers' Milk.* 14th ed. Amarillo : Hale Publishing ; 2010.

69. Anderson PO, Sauberan J. *LactMed (Drugs and Lactation Database).* http://toxnet.nlm.nih.gov/lactmedLACT [consulté le 27 juin 2012]

70. Ortega D, Viviand X, Lorec AM, Gamerre M, Martin C, Bruguerolle B. « Excretion of lidocaine and bupivacaine in breast milk following epidural anesthesia for cesarean delivery ». *Acta Anaesthesiol Scand* 1999 ; 43 : 394-7.

71. Santé Canada. *Caféine. Votre santé et vous.* 2010. www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/iyh-vsv/food-aliment/caffeine-fra.php [consulté le 11 mars 2012]

72. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric & Neonatal Dosage Handbook.* 18e ed. Hudson, Ohio : Lexicomp ; 2011.

73. Bennett PN. *Drugs and human lactation.* 2e ed. Amsterdam : Elsevier Science B. V. ; 1996.

74. Santé Canada. *Apports nutritionnels de référence. Valeurs de référence relatives aux vitamines. 2010.* www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/reference/table/ref_vitam_tbl-fra.php [consulté le 28 juin 2012]

Chapitre 43

Sclérose en plaques

Guillaume Latour et Brigitte Martin

Définition

La sclérose en plaques (SP) est une maladie auto-immune inflammatoire dégénérative du système nerveux central qui se caractérise par des dommages à la myéline entourant les axones des neurones. Elle se manifeste par des symptômes neurologiques sensitifs et moteurs incluant des paresthésies, des changements visuels, des troubles de l'équilibre et de la coordination, de la fatigue et des douleurs[1]. Les signes et les symptômes varient considérablement d'un individu à un autre en fonction de l'emplacement des plaques et de l'atteinte de la gaine de myéline du système nerveux central.

La maladie se présente sous quatre formes : rémittente, secondairement progressive, progressive primaire et progressive avec poussées. La forme rémittente, la plus commune, atteint environ 80 % des patients initialement[1]. Elle se caractérise par des rechutes (poussées) et des rémissions. Les rémissions peuvent être complètes ou incomplètes selon le degré de rétablissement de l'état du patient. La SP progresse d'un état rémittent à un état secondairement progressif chez environ 50 % des patients dans les 10 à 15 ans suivant le début de la maladie, avec un état marqué par le déclin croissant des fonctions neurologiques où rechutes et rémissions deviennent difficiles à distinguer. Les formes progressives primaires et progressives avec poussées sont des formes plus rares et plus incapacitantes de la sclérose en plaques : elles se manifestent dans environ 15 et 5 % des cas respectivement[2,3].

Épidémiologie et facteurs de risque

La maladie touche environ 0,1 à 0,2 % de la population nord-américaine. Les femmes sont environ 3 fois plus à risque que les hommes, et on estime qu'environ 1 femme sur 200 est atteinte de SP aux États-Unis[1,4]. Le diagnostic se fait généralement entre 15 et 45 ans, et un peu plus précocement chez les femmes (28 ans en moyenne), c'est-à-dire dans la période où les femmes sont en âge d'avoir des enfants. Les femmes sont principalement touchées par la forme rémittente de la SP, alors que les hommes ont plus de risques de présenter la forme progressive de la maladie[1,4,5].

Les facteurs étiologiques de la maladie ne sont pas encore identifiés, mais les recherches actuelles suggèrent une origine multifactorielle complexe intégrant des facteurs géographiques et génétiques, et des influences environnementales[1].

On soupçonne également certains gènes d'être en partie responsables de la vulnérabilité à développer la maladie. Ainsi, les enfants dont les parents sont atteints de SP présentent un risque plus élevé de développer la maladie (environ 3 à 5 % si l'un des parents est atteint et jusqu'à 20 à 30 % si les deux parents sont atteints)[6-8].

Effets de la grossesse sur la SP

Anciennement, les femmes atteintes de SP étaient encouragées à ne pas avoir d'enfants par crainte que la grossesse ne précipite des rechutes et n'accélère la progression de la maladie. L'étude PRIMS (*Pregnancy in Multiple Sclerosis*), menée auprès de 227 femmes atteintes de SP, a été la première à documenter de façon rigoureuse l'évolution de la maladie durant la grossesse[9]. Dans cette étude, publiée en 1998, le nombre de poussées cliniques diminuait de façon importante durant la grossesse, en particulier au troisième trimestre, par rapport à l'année précédant la grossesse. Les trois premiers mois du post-partum étaient marqués par une recrudescence significative du nombre de poussées cliniques, avec un taux annualisé qui correspondait à près du double de celui observé l'année avant la grossesse. Finalement, le taux de poussées cliniques revenait aux valeurs prégrossesse environ un an après l'accouchement[9]. Les études publiées par la suite ont montré des résultats similaires[10].

En pratique, on observe qu'environ une femme sur trois présente une poussée clinique durant les trois premiers mois du post-partum, et jusqu'à une femme sur deux si on étend la période d'observation à six mois après l'accouchement[11]. Le degré d'activité de la maladie dans l'année précédant la grossesse et durant la grossesse est le principal facteur prédictif de survenue d'une rechute durant cette période[12]. Selon certaines études, les poussées cliniques sont plus sévères durant cette période[10].

Les changements immunologiques nécessaires à l'établissement d'un état d'immunotolérance pendant la grossesse expliquent la réduction de l'activité de la maladie notée durant cette période. En effet, l'équilibre entre les sous-populations

de lymphocytes T auxiliaires (*helpers*), déplacé en SP vers une activation de la réponse immune cellulaire (Th1) aux dépens de la réponse humorale (Th2), se rétablit vers une prépondérance de la réponse humorale durant la grossesse, ce qui entraîne une diminution de l'activité de la maladie[10]. Les changements hormonaux qui surviennent au cours de la grossesse, et notamment l'augmentation marquée des concentrations de progestérone et d'œstrogène, contribuent aussi à moduler la réponse immunitaire et à favoriser la réponse Th2[10]. Ces phénomènes s'inversent rapidement après l'accouchement, ce qui explique la recrudescence des poussées cliniques observées durant le post-partum immédiat.

Effets de la SP sur la grossesse

Fertilité

La SP n'affecte pas la fertilité, même si l'on rapporte que 50 à 90 % des patients atteints peuvent présenter des troubles sexuels ou une atteinte de la libido[6].

Manifestations des symptômes durant la grossesse

Quelques effets communs à la maladie et à la grossesse sont plus susceptibles de se manifester, notamment la constipation, les troubles vésicaux et les infections urinaires[2,3]. Les maux associés à la grossesse peuvent aussi aggraver la condition préexistante des patientes atteintes de SP, comme les douleurs au dos, les troubles de l'équilibre, la fatigue et les troubles liés au contrôle des sphincters[2].

Complications obstétricales et néonatales et accouchement

Dans la plupart des études, la SP n'augmente pas le risque d'avortement spontané, de grossesse ectopique, d'accouchement prématuré, de malformation congénitale ou de mortinaissance[2-4,9].

Les données sont plus controversées en ce qui concerne l'effet de la maladie sur le recours à un accouchement instrumenté ou à la césarienne et sur le poids à la naissance des enfants. Une étude américaine réalisée à partir de bases de données d'hospitalisation et portant sur plus de 10 000 grossesses chez des femmes atteintes de SP a montré un taux marginalement plus élevé de césariennes et de retards de croissance intra-utérine par rapport à la population générale, sans augmentation du risque d'hypertension ou de rupture prématurée des membranes[13]. Une étude norvégienne portant sur 650 grossesses avait aussi, précédemment, montré une réduction du poids à la naissance d'environ 125 g chez les enfants nés de mères atteintes de SP par rapport à la population de comparaison, sans autre différence pour les autres aspects néonatals analysés (score d'Apgar, etc.)[14]. Dans cette cohorte, les femmes présentaient aussi un risque un peu plus élevé d'accouchement instrumenté ou de césarienne[15]. Au moins une étude a suggéré que la

réduction du poids à la naissance soit liée à la survenue d'une rechute durant la grossesse[16] ; des études de plus grande envergure sont cependant nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

D'autres études n'ont pas permis de mettre en évidence ces relations entre la SP et les complications à l'accouchement ou les poids à la naissance diminués. Dans une étude utilisant les bases de données de la Colombie-Britannique, les femmes ayant un faible score d'incapacité sur l'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) ne présentaient pas de risque accru d'accouchement instrumenté ou d'accouchement par césarienne, mais on observait une tendance vers des risques plus élevés pour les femmes ayant un score EDSS plus élevé[17]. Les poids à la naissance et l'âge gestationnel étaient similaires chez les enfants des femmes atteintes de SP et la population de référence. Au moins une étude antérieure avait montré des résultats semblables[18].

Une récente revue systématique des études portant sur ces sujets confirme que les femmes atteintes de SP ne présentent pas de risque accru de complications obstétricales et néonatales, bien que les taux de césariennes, d'avortements (incluant les avortements spontanés et les interruptions de grossesse), de naissances prématurées et de bébés de faible poids à la naissance étaient parfois plus élevés dans les études analysées que les taux attendus dans la population générale[19]. Les auteurs de cette revue relèvent que ces observations peuvent tenir, du moins en partie, à des variations liées à des différences culturelles ou régionales.

Ainsi, on estime généralement que les femmes atteintes de SP peuvent espérer une grossesse relativement normale.

Effets de l'allaitement sur la SP

Selon certains chercheurs, l'allaitement exclusif durant au moins deux mois pourrait prévenir la survenue de poussées cliniques durant le post-partum, possiblement par les mécanismes immunologiques associés à l'aménorrhée induite par l'allaitement[20-22]. Néanmoins, les études de grande envergure n'ont pas confirmé ces résultats[9,23,24]. Dans ces études, les femmes qui choisissent d'allaiter sont aussi celles dont la maladie était la moins active avant la grossesse, et c'est le degré d'activité de la maladie avant et pendant la grossesse, et non pendant l'allaitement, qui prédit la survenue d'une rechute dans l'année suivant l'accouchement. Les patientes dont le parcours est marqué par une condition plus sévère sont aussi celles qui choisissent de réintroduire leur traitement immunomodulateur rapidement en post-partum. Elles préfèrent généralement ne pas allaiter en raison des informations contradictoires qui circulent au sujet de l'innocuité de ces traitements durant l'allaitement[23].

Ainsi, les données actuelles tendent à montrer que l'allaitement ne protège pas les patientes atteintes de SP contre les rechutes.

Effets à long terme

Jusqu'à maintenant, aucune donnée ne permet de croire que la grossesse a un impact négatif sur le développement de la maladie ou sur le taux d'invalidité à long terme[7]. L'étude PRIMS a mesuré l'évolution du handicap fonctionnel des femmes au cours de la grossesse et pendant l'année suivante : les scores de handicap ont augmenté progressivement pendant cette période, sans accélération ou ralentissement par rapport à l'évolution attendue en l'absence de grossesse[9,10].

Certaines données tendent même à montrer un effet global positif de la grossesse sur la progression de la maladie[6]. Une étude récente a observé que la grossesse permettait de retarder l'évolution de la SP vers une forme progressive : le délai entre le diagnostic de SP et l'atteinte d'un score d'incapacité (défini dans cette étude comme un score de 6 sur l'échelle d'EDSS) était significativement augmenté chez les femmes ayant eu au moins un enfant avant ou après le diagnostic de SP par rapport à celles n'ayant jamais eu d'enfant[25]. Cependant, cette étude, tout comme les autres études semblables publiées auparavant, doit être interprétée avec prudence, car les femmes qui choisissent la maternité sont aussi souvent celles dont la maladie est la moins active[6].

Traitements recommandés pendant la grossesse et l'allaitement

Planification de la grossesse

La planification de la grossesse est importante chez les femmes atteintes de SP. D'une part, l'innocuité de plusieurs médicaments n'a pas été établie durant la grossesse (voir tableau I) et, d'autre part, l'évaluation de la condition médicale et la conception d'un plan d'intervention personnalisé pour la grossesse, l'accouchement et le post-partum par une équipe médicale expérimentée permettent d'améliorer la prise en charge de la maladie.

La planification de la grossesse doit s'accompagner des recommandations usuelles sur les saines habitudes de vie (exercice, alimentation, sommeil, informations sur les risques associés à la consommation de tabac et d'alcool, suppléments vitaminiques, etc.). Ces recommandations sont particulièrement importantes dans le contexte de la SP, puisque certaines conditions comme l'hyperthermie (incluant la fièvre), les infections, le stress, le manque de sommeil, l'anémie et la malnutrition peuvent exacerber les symptômes ou même entraîner une poussée clinique[1]. Les périodes de repos sont importantes pour limiter les symptômes de la maladie. Comme dans la population générale, il est souhaitable de s'assurer d'une vaccination à jour avant d'entreprendre une grossesse. Selon plusieurs études, la vitamine D limite le risque de développer la SP[26]. La recherche scientifique commence également à s'intéresser aux bienfaits potentiels des suppléments de vitamine D à des doses élevées sur le ralentissement de la progression de la maladie

et sur la réduction du risque de rechute. Cependant, les preuves actuelles ne sont pas suffisantes pour recommander une approche différente pour l'administration de suppléments de vitamine D chez les femmes atteintes de SP par rapport à la population générale (voir le chapitre 6 « Nutrition, suppléments vitaminés, hygiène de vie et contraception »). Il semble néanmoins prudent de vérifier s'il y a carence en vitamine D chez les patientes et de supplémenter le cas échéant. En pratique, les patientes se voient parfois prescrire jusqu'à 1 000 ou 2 000 unités de vitamine D par jour, ce qui reste inférieur aux apports maximaux tolérables durant la grossesse déterminés par Santé Canada.

Un délai de deux à trois mois entre l'arrêt d'un traitement immunomodulateur et la conception est généralement conseillé aux patientes traitées avec un interféron ou le glatiramère[7,10]. Ces recommandations sont vraisemblablement basées sur le principe de précaution, car les données croissantes sur le suivi des grossesses exposées à ces agents en périconception ne montrent pas d'impact majeur sur le développement embryonnaire et fœtal ou sur le déroulement général de la grossesse (voir tableau I), même si les données à long terme sur le développement du système immunitaire des enfants sont manquantes. Ainsi, en pratique, une patiente traitée avec un interféron β ou le glatiramère et dont l'évolution de la maladie est plus active pourrait choisir de poursuivre son traitement jusqu'à la confirmation de sa grossesse pour éviter de se priver d'un traitement efficace entre l'arrêt de la contraception et la conception[6]. Pour le moment, cette approche n'est pas encouragée auprès des patientes traitées avec le natalizumab, pour lequel le recul d'utilisation en périconception est beaucoup moins grand. On recommande ainsi d'attendre trois mois entre la dernière dose et la conception. De même, les préoccupations concernant le profil d'innocuité du fingolimod et de la mitoxantrone justifient les délais respectifs de 2 et de 6 à 12 mois proposés par les fabricants (voir tableau I).

Traitements pharmacologiques de fond durant la grossesse

S'il n'existe pas d'algorithme de traitement de la SP durant la grossesse, les experts s'entendent néanmoins pour recommander l'arrêt du traitement immunomodulateur durant cette période[7]. En effet, l'effet protecteur de la grossesse a été démontré et la diminution du taux de rechutes observée durant cette période est supérieure à l'efficacité des traitements de première ligne actuellement commercialisés[6,9]. S'il s'agit là d'un élément rassurant, il faut tout de même faire preuve de prudence face à cette éventualité. Il est en effet difficile de prédire le moment de la conception, et la protection associée à la grossesse est graduelle et se manifeste surtout au troisième trimestre[9].

D'autres approches sont parfois proposées : par exemple, une équipe de cliniciens a offert aux patientes traitées avec le glatiramère de faire leur propre choix en leur soumettant de façon structurée les données sur l'évolution de la maladie

durant la grossesse et les données d'innocuité du médicament[27]. Dans cette étude pilote, 23 des 35 femmes recrutées ont choisi de poursuivre le médicament. Les patientes traitées avec un interféron et dont la maladie est plus active choisissent aussi parfois de poursuivre leur traitement durant la grossesse[6].

Finalement, les immunoglobulines sont parfois utilisées pour prévenir les rechutes durant la grossesse[6]. Leur innocuité n'est pas détaillée dans ce chapitre, mais leur utilisation en grossesse ne suscite pas d'inquiétude en raison de leur nature et de l'expérience favorable d'utilisation durant la grossesse (voir le chapitre 48 « Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé »).

Certains immunosuppresseurs comme l'azathioprine, la cyclosporine, le mofétil mycophénolate, le cyclophosphamide, le méthotrexate ou le rituximab ont parfois été étudiés pour le traitement des formes progressives de la maladie ou utilisés lorsque les patients ont développé des contre-indications ou des intolérances aux immunomodulateurs de première ligne. La plupart de ces médicaments sont contre-indiqués durant la grossesse, à l'exception de la cyclosporine et de l'azathioprine, pour lesquelles il existe un certain recul d'utilisation en grossesse. Le chapitre 48 « Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé » présente les recommandations relatives au délai requis entre la fin du traitement et la conception. Les données d'innocuité de l'azathioprine, utilisée en grossesse dans d'autres contextes cliniques, sont abordées dans le chapitre 20 « Maladies inflammatoires de l'intestin ».

Accouchement

L'analgésie péridurale, anciennement réputée comme pouvant aggraver ou déclencher une poussée clinique, n'a pas été identifiée comme un facteur prédictif de survenue d'une poussée clinique durant le post-partum dans l'étude PRIMS[10].

On estime que le choix du type d'accouchement et l'approche anesthésique devraient être basés sur les critères obstétriques[2,5], mais une évaluation physique de la patiente avant l'accouchement est malgré tout pertinente. Des manifestations de la maladie telles que la fatigue, les spasmes et les faiblesses neuromusculaires peuvent orienter le choix de l'accouchement ou le type d'assistance requise.

Traitements pharmacologiques durant le post-partum

Plusieurs stratégies pharmacothérapeutiques ont été envisagées pour réduire le risque de poussées cliniques durant le post-partum. Chez les patientes dont la maladie est plus active, la reprise du traitement immunomodulateur est souvent envisagée, même s'il n'est pas certain que sa reprise précoce réduise le risque de poussée clinique observé en post-partum[10,11].

L'administration prophylactique d'immunoglobulines en post-partum ou l'administration mensuelle de corticostéroïdes sont des approches prometteuses, mais dont l'efficacité n'a pas encore été confirmée par des études randomisées et

seulement observée dans de petites études jusqu'à présent[2,11]. Des traitements hormonaux incluant des progestatifs à des doses élevées administrés immédiatement après l'accouchement en combinaison avec l'œstradiol (étude POPARTMUS) ou l'œstriol, l'œstrogène placentaire, sont également à l'étude[2,28].

La plupart des auteurs qui se positionnent sur le sujet déconseillent l'utilisation de traitements immunomodulateurs durant l'allaitement[2,5]. Ces recommandations s'appuient sur les inquiétudes entourant les effets de ces médicaments sur le développement du système immunitaire du nourrisson et l'absence d'expérience clinique en allaitement avec ces médicaments. Dans un sondage réalisé aux États-Unis en 2004, 86 % des neurologues indiquaient ne pas prescrire d'immunomodulateurs aux patientes allaitantes[29]. Le glatiramère était l'agent le plus souvent prescrit par la minorité de neurologues qui recommandaient un traitement immunomodulateur pendant l'allaitement.

Pour faire un choix éclairé, les femmes atteintes de SP devraient être conscientes du très faible recul clinique de l'utilisation de ces médicaments pendant l'allaitement, mais elles devraient aussi être informées que le profil pharmacocinétique de certains immunomodulateurs (les interférons et le glatiramère) laisse supposer une faible exposition pour le nourrisson. Les données d'innocuité de ces agents sont présentées dans le tableau II.

Les patientes atteintes de SP qui choisissent d'allaiter devraient être encouragées à s'entourer d'un réseau de soutien, tant pour les conseils plus techniques (par ex., positions d'allaitement appropriées compte tenu de certaines limitations entraînées par la SP) que pour l'accompagnement nécessaire à l'adaptation à la vie avec un nouveau-né. La fatigue liée au post-partum et à l'allaitement peut en effet s'ajouter à celle qui accompagne fréquemment la maladie.

Traitement des poussées cliniques durant la grossesse et le post-partum

Un traitement de courte durée avec des corticostéroïdes peut être envisagé durant la grossesse en cas de poussée associée à des symptômes invalidants (voir tableau I)[5,10]. En raison de l'expérience d'utilisation hors grossesse et d'un passage placentaire attendu plus faible que celui d'autres corticostéroïdes (notamment la dexaméthasone), la méthylprednisolone par voie intraveineuse peut être privilégiée pour une administration pendant de courtes périodes. La prednisone par voie orale, dont le recul d'utilisation en grossesse pour des indications variées est considérable et qui est également en partie inactivée par le placenta, est aussi une option à considérer.

L'innocuité de l'hormone corticotrope (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH), qui est beaucoup moins utilisée de nos jours, n'est pas abordée dans ce chapitre.

Les corticostéroïdes peuvent être administrés durant l'allaitement. Les patientes qui choisissent d'allaiter devraient être encouragées à se constituer une petite

réserve de lait maternel qui pourra être utilisée advenant le cas d'une poussée clinique nécessitant l'administration de doses élevées de corticostéroïdes et l'arrêt temporaire de l'allaitement (voir tableau II).

Les immunoglobulines peuvent être utilisées pendant la grossesse et l'allaitement (voir le chapitre 48 « Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé »).

Traitements symptomatiques

Ce chapitre se concentre sur l'innocuité des médicaments utilisés pour le traitement de fond de la SP. Le lecteur est invité à consulter un centre d'information spécialisé pour connaître les données concernant les médicaments utilisés pour le traitement des symptômes associés à la SP. Les données d'innocuité du baclofène, de l'oxybutinine et de la toltérodine, des médicaments communément utilisés pour le soulagement de la spasticité et des troubles urinaires, sont néanmoins présentées dans les tableaux I et II. L'innocuité des antiépileptiques employés pour le soulagement des douleurs chroniques est présentée au chapitre 41 « Épilepsie » et l'innocuité des antidépresseurs est abordée au chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux ». D'autres médicaments utilisés pour la fatigue liée à la SP, comme le modafinil et le méthylphénidate, sont présentés au chapitre 47 « Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité » et les données de l'amantadine sont présentées au chapitre 38 « Rhume et grippe ».

Tableau I
Données sur l'innocuité des médicaments utilisés pour le traitement de la SP durant la grossesse

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Corticostéroïdes systémiques		
Dexaméthasone **Méthyl-prednisolone** **Prednisone**	• Voir le chapitre 20 « Maladies inflammatoires de l'intestin ».	L'utilisation de corticostéroïdes pour le traitement d'une poussée clinique est possible quel que soit le trimestre[10]. Le recours aux corticostéroïdes dont le passage placentaire est freiné (par ex., prednisone, et dans une moindre mesure, méthylprednisolone) est préférable à ceux dont le passage placentaire est plus extensif (par ex., dexaméthasone). Une exposition durant la période d'embryogenèse faciale et du palais comporte un risque faiblement augmenté de fente labiopalatine. Rappelons que la formation des lèvres et du palais se déroule entre la 7e et la 14e semaine, la période critique de développement du palais se situant entre la 8e et la 11e semaine[30].

DEXAMÉTHASONE **MÉTHYL-PREDNISOLONE** **PREDNISONE** (suite)	• Voir le chapitre 20 « Maladies inflammatoires de l'intestin ».	Une surveillance attentive de la croissance fœtale est recommandée en cas de traitement avec un corticostéroïde, car ses effets potentiels sur la croissance fœtale pourraient s'additionner à ceux de la condition elle-même. Il existe un risque d'insuffisance surrénalienne chez l'enfant exposé en fin de grossesse en cas d'utilisation de cures répétées (décrit avec la méthylprednisolone et la dexaméthasone dans des contextes cliniques différents) : une surveillance clinique de l'enfant peut être proposée dans ces cas. Le suivi de la tension artérielle et des glycémies est indiqué chez les patientes pendant le traitement.
Immunomodulateurs		
FINGOLIMOD	• Données pharmacocinétiques[32] : - Nécessite une phosphorylation *in vivo* en fingolimod phosphorylé (actif) ; - BO (fingolimod) : 93 % ; - LPP (fingolimod et fingolimod phosphorylé, le métabolite actif) : > 99,7 % ; - T½ : 6 à 9 jours. • Modulateur des récepteurs sphingosine-1-phosphate, présents sur les lymphocytes et les cellules du système nerveux central, mais aussi sur d'autres cellules hématologiques, sur les myocytes cardiaques, l'endothélium vasculaire et les cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins et des bronches[31]. Ces récepteurs sont impliqués dans l'angiogenèse et la formation vasculaire durant l'embryogenèse[32,33]. • Effets tératogènes (notamment anomalies cardiaques) et diminution de la survie des petits observés chez 1 espèce animale (rats) à des doses similaires ou supérieures aux doses utilisées chez l'humain[33] ; aucun effet tératogène chez 1 autre espèce (lapins), mais augmentation de la mortalité embryonnaire et fœtale et retards de croissance à des doses supérieures aux doses humaines[32,33]. • Aucune donnée humaine n'a été publiée. • 26 grossesses exposées au cours des études cliniques : 5 avortements spontanés, 8 interruptions de grossesse, 12 naissances vivantes normales et 1 enfant né avec une anomalie squelettique[31] ; aucun détail sur la durée de l'exposition. 3 grossesses exposées et menées à terme dans des essais cliniques liés à la transplantation[31]. • Le fabricant tient un registre des grossesses exposées dans les 2 mois précédant la conception ou pendant la grossesse.	En raison de son mécanisme d'action, des données animales suggérant des effets tératogènes et de l'absence de données humaines, le fingolimod ne doit pas être utilisé durant la grossesse. La prescription de ce médicament chez une femme en âge de concevoir doit s'accompagner de conseils sur la contraception et sur la planification d'une éventuelle grossesse. Un délai de 2 mois entre la dernière dose du médicament et la conception prévue est recommandé par le fabricant sur la base de l'élimination du médicament[31]. En cas d'exposition dans les 2 mois précédant la conception ou au début de la grossesse, les données expérimentales chez l'animal et le mécanisme d'action justifient de porter une attention particulière à l'anatomie cardiaque fœtale. Une échocardiographie fœtale pourrait être envisagée en plus du suivi habituel.

Glatiramère (acétate de)	• Mélange de polypeptides renfermant 4 acides aminés naturels[34]. • Données pharmacocinétiques[34-36] : - PM : entre 4 700 et 11 000 daltons ; - T½ : inconnu ; hydrolyse locale rapide en acides aminés et oligopeptides, avec seulement 10 % du médicament retrouvé au site d'injection après 1 heure ; concentrations plasmatiques, urinaires ou fécales indécelables[35] ; - Médicament très hydrophile. • Aucune donnée sur le passage placentaire, mais propriétés pharmacocinétiques peu favorables à un passage extensif par diffusion passive. • Aucun effet tératogène observé chez 2 espèces animales à des doses allant jusqu'à 18 et 36 fois les doses utilisées chez l'humain[34]. • Données post-commercialisation cumulées par le fabricant : 921 grossesses exposées, la plupart (94 %) au premier trimestre seulement ; issues connues pour 562 grossesses : 406 enfants nés en santé, 115 avortements spontanés (20,5 %), 17 interruptions de grossesse, 6 grossesses ectopiques, 3 mortinaissances et 15 enfants nés avec des anomalies (2,7 %)[37] ; ces données sont similaires aux données observées dans la population générale. Une mise à jour moins détaillée des données internes du fabricant montre des résultats similaires avec un plus grand nombre de grossesses exposées (2 865 femmes traitées avec des issues de grossesse connues)[37].Recoupement possible avec les données des études présentées ci-après. • Plusieurs séries de cas ou études de cohortes portant sur environ 130 grossesses exposées au glatiramère au moins au début du premier trimestre, dont 20 pendant toute la grossesse : pas d'indice d'un risque tératogène accru ni d'un impact sur le déroulement de la grossesse[11,27,38-41] ; développement normal des enfants à 1 an dans 2 cohortes[40,41]. • 31 grossesses exposées au moins au premier trimestre dans une étude de cohortes prospective : pas d'augmentation du risque d'avortement spontané, de naissance prématurée ou de malformation majeure par rapport à un groupe de comparaison[16].	Les données cumulées à ce jour ne sont pas en faveur d'un risque tératogène augmenté lors d'une exposition au début de la grossesse. Les données sont plus limitées pour l'exposition pendant toute la grossesse, mais tendent à montrer un déroulement de la grossesse globalement similaire à celui observé dans la population générale. Étant donné l'évolution généralement favorable de la SP durant la grossesse, il est recommandé de cesser le traitement à l'arrêt de la contraception. Néanmoins, l'expérience clinique peut être rassurante pour une patiente dont la maladie plus active justifierait la poursuite du traitement jusqu'à la confirmation de la grossesse, ou encore pour une patiente dont la condition ne permettrait pas l'arrêt du traitement pendant la grossesse. Les données cumulées à ce jour portent à recommander un suivi normal des patientes exposées, sans échographie ou examen supplémentaire. Un suivi attentif de la croissance fœtale est justifié par la condition maternelle.
Interférons β (données générales)	• Aucune donnée sur le passage transplacentaire des interférons β ; les données pharmacocinétiques sont en défaveur d'un passage extensif par diffusion passive, et les données concernant les interférons α laissent supposer une faible exposition pour l'embryon ou le fœtus (voir le chapitre 22 « Pathologies hépatiques »).	Étant donné l'évolution généralement favorable de la SP durant la grossesse et l'augmentation du risque d'avortement spontané parfois évoqué avec un traitement aux interférons β, il est recommandé de cesser le traitement à l'arrêt de la contraception.

INTERFÉRONS β (données générales) (suite)	• Les interférons endogènes sont produits, entre autres, par l'unité fœto-maternelle[42]. • Études observationnelles **sans analyse séparée** pour les interférons β-1A et β-1B : - 23 grossesses exposées chez 16 femmes traitées surtout en début de grossesse dans une étude de cohortes prospective[43] : augmentation du risque d'avortement spontané et de faible poids à la naissance par rapport à un groupe de femmes en santé ; effets non significatifs dans le groupe de femmes ayant cessé le traitement immunomodulateur au moins 1 mois avant la grossesse. Étude limitée par un très faible échantillon et par des différences dans l'âge gestationnel au moment du recrutement, une variable déterminante dans l'évaluation du risque d'avortement spontané ; - Pas d'indice d'un risque tératogène augmenté dans 2 études rétrospectives portant sur 83 grossesses exposées à des interférons jusqu'à 8 ou 9 semaines de grossesse en moyenne[38,44]. Développement normal des enfants jusqu'à l'âge de 1 ou 2 ans. Dans une cohorte, âge gestationnel et poids à la naissance plus faible en moyenne que chez les femmes ayant cessé leur traitement avant la grossesse ou jamais traitées[45] ; - Augmentation du risque d'anomalie congénitale (3 anomalies sur 16 naissances vivantes exposées à un immunomodulateur [interférons β surtout, mais aussi glatiramère] au début de la grossesse) dans une étude rétrospective[46] ; pas d'association entre une exposition en début de grossesse et une augmentation du risque d'avortement spontané, de prématurité ou de faible poids à la naissance par rapport aux groupes de comparaison ; - Issues de grossesse comparables à celles attendues dans la population générale dans un registre prospectif portant sur 17 femmes traitées jusqu'en tout début de grossesse avec un interféron β[47] ; poids moyen à la naissance comparable à celui des enfants nés de mères atteintes de SP selon les chercheurs ; - Voir ci-dessous pour des analyses séparées selon le type d'interféron β.	Néanmoins, l'expérience clinique est rassurante pour une patiente dont la maladie plus active justifierait la poursuite du traitement jusqu'à la confirmation de la grossesse, ou encore pour une patiente dont la condition ne permettrait pas l'arrêt du traitement pendant la grossesse. Dans ce dernier cas, il est recommandé de s'assurer de traiter la fièvre maternelle associée au traitement, s'il y a lieu, avec de l'acétaminophène, de faire un bilan thyroïdien maternel au moins 1 fois au cours de la grossesse, d'effectuer un suivi attentif de la croissance fœtale et de faire un contrôle de la formule sanguine complète et un bilan hépatique (transaminases, phosphatase alcaline et bilirubine) au bébé à la naissance. La méthodologie des études publiées à ce jour ne permet pas de statuer sur le lien entre les avortements spontanés et le traitement avec un interféron β ; s'il est possible qu'il y ait augmentation du risque, celle-ci n'a pas été observée dans la plupart des études.
INTERFÉRON β-1A Formulation pour administration intramusculaire (IM) et formulation pour administration sous-cutanée (SC)	• Glycoprotéine de structure identique à la forme endogène[35] • Données pharmacocinétiques[48,49] : - PM : 22 500 daltons ; - T½ sérique (formulation IM) : environ 10 heures ; - T½ sérique (formulation SC) : 69 heures +/- 37 heures.	

Interféron β-1a Formulation pour administration intramusculaire (IM) et formulation pour administration sous-cutanée (SC) (suite)	• Aucun effet tératogène observé dans les études effectuées chez les singes avec des doses correspondant à environ le double de la dose hebdomadaire chez l'humain[48] et jusqu'à 100 fois la dose hebdomadaire humaine[49] ; augmentation de la mortalité embryonnaire et des interruptions de gestation (avortements spontanés) à 2 fois les doses humaines dans une étude réalisée avec la formulation SC[48,50] ; effets abortifs observés après 3 à 5 doses de 100 fois la dose hebdomadaire humaine dans une autre étude réalisée avec la formulation IM, mais aucun effet abortif à 2 fois la dose humaine dans cette même étude[49]. • 2 études prospectives portant sur 126 grossesses exposées à l'interféron β-1a[16,45] : pas d'augmentation du risque d'avortement spontané ou de malformation majeure par rapport aux groupes de comparaison ; augmentation du risque de prématurité d'environ 2 fois dans l'une de ces études, mais pas dans l'autre ; diminution du poids à la naissance des bébés (de 100 à 250 g environ) par rapport aux enfants nés de mères en santé dans les 2 études : effet associé à la survenue d'une poussée clinique durant la grossesse selon les analyses des chercheurs de l'une des études. • 40 grossesses exposées à l'interféron β-1a dans les études cliniques[42] : issues de grossesse semblables à celles attendues dans un échantillon comparable de la population générale selon les chercheurs. • Registres prospectifs des fabricants incluant 651 rapports prospectifs d'exposition durant la grossesse (425 à la formulation SC et 226 à la formulation IM)[51,52] : répartition des issues de grossesse similaire à ce qu'on observe dans la population générale, sans patron d'anomalies parmi les cas rapportés ; taux d'avortements spontanés, de mortinaissances et de grossesses ectopiques dans les limites normales attendues. Dans le registre évaluant la formulation SC, la majorité des femmes ont cessé leur traitement une fois la grossesse connue, et la durée moyenne de traitement pendant la grossesse était de 28 jours (écart : 1 à 181 jours). Aucune donnée sur la durée d'exposition dans le registre de la formulation IM. Pas de patron d'anomalies parmi les cas rapportés de façon rétrospective au fabricant de la formulation SC. • Voir aussi les données citées sous « Interférons : données générales » dans ce même tableau.	

INTERFÉRON β-1B	• Données pharmacocinétiques[50] : - Concentrations sériques pratiquement indécelables avec les doses recommandées ; - PM : 18 500 daltons ; - T½ : entre 8 minutes et 4,3 heures. • Structure presque identique à la forme endogène[35]. • Aucun effet tératogène observé chez les singes avec des doses allant jusqu'à 40 fois la dose humaine recommandée ; effets abortifs dose-dépendants observés avec des doses entre 2,8 et 40 fois la dose humaine[50]. • 2 études prospectives portant sur 31 grossesses exposées à l'interféron β-1B[16,45] : pas d'augmentation du risque de malformation majeure par rapport aux groupes de comparaison. Taux élevé d'avortements spontanés (environ 28 %) pour l'interféron β-1B dans l'une de ces petites cohortes, mais pas dans l'autre ; lien avec l'exposition au médicament difficile à déterminer. Augmentation du risque de prématurité d'environ 2 fois dans l'une de ces études, mais pas dans l'autre ; diminution du poids à la naissance des bébés (de 100 à 250 g environ) par rapport aux enfants nés de mères en santé dans les 2 études : effet associé à la survenue d'une poussée clinique durant la grossesse selon les analyses des chercheurs de l'une des études. • Le fabricant tient un registre des expositions en grossesse. Les données du registre sont disponibles sur demande auprès du fabricant. • Voir aussi les données citées sous « Interférons β : données générales » dans ce même tableau.	
NATALIZUMAB	• Données pharmacocinétiques[54] : - PM : 149 000 daltons ; - T½ : environ 11 jours. • Anticorps monoclonal humanisé recombinant de type IgG4 dirigé contre les intégrines 4 ; ces molécules sont non seulement exprimées sur les leucocytes, mais aussi par l'épithélium glandulaire de l'utérus et par les tissus embryonnaires. Elles sont impliquées dans les processus de fertilisation et d'implantation et dans le développement placentaire et cardiaque des mammifères[34,53].	Bien que limitées, les données sur l'innocuité du natalizumab durant la grossesse sont rassurantes pour une patiente traitée avant de se savoir enceinte. Le passage placentaire des immunoglobulines est faible durant le premier trimestre, ce qui limite l'exposition embryonnaire. Néanmoins, étant donné l'expérience clinique limitée, les risques théoriques soulevés par le mode d'action du médicament et l'absence de données sur les effets potentiels d'une exposition anténatale sur le développement du système immunitaire des enfants, et considérant l'évolution habituellement favorable de la SP durant la grossesse, il est préférable de recommander l'arrêt du traitement 3 mois avant la conception (recommandation s'appuyant sur l'élimination prolongée du médicament).

Natalizumab (suite)	• Aucun effet tératogène observé chez 2 espèces animales à des doses allant jusqu'à 7 fois la dose utilisée chez l'humain[54] ; dans une étude, augmentation du taux d'avortements chez les singes à la dose maximale testée. Anomalies hématologiques (anémie, baisse du compte plaquettaire, augmentation du poids de la rate et diminution du poids du foie et du thymus) apparemment transitoires chez les fœtus animaux dont la mère recevait 2 à 7 fois la dose utilisée chez l'humain ; réponse immunitaire normale chez les petits[34]. • Passage placentaire attendu compte tenu de la cinétique connue des immunoglobulines : le passage transplacentaire des immunoglobulines de type IgG se situe entre 5 et 10 % dès la 13e semaine et augmente de façon linéaire tout au long de la grossesse, avec des concentrations fœtales supérieures aux concentrations maternelles à terme[55]. • 3 notifications de cas [53,56] : 1 bébé né en santé d'une mère traitée jusqu'à 9 jours après la date de ses dernières menstruations ; 1 bébé né au 10e percentile pour le poids d'une femme traitée durant toute la grossesse (pas de formule sanguine effectuée à la naissance chez l'enfant) ; 1 bébé né en santé d'une femme traitée jusqu'à la 28e semaine de grossesse (enzymes hépatiques normales et paramètres hématologiques à la limite basse des valeurs normales à la naissance chez l'enfant). • Série de cas prospective portant sur 35 femmes traitées, dont 6 ayant reçu la dernière dose dans les 8 semaines précédant la conception et 29 ayant reçu la dernière dose après la date de leurs dernières menstruations : 5 avortements spontanés, 1 interruption de grossesse et 29 enfants vivants dont 2 nés prématurément et 1 présentant une anomalie mineure (hexadactylie)[57]. • Registre prospectif du fabricant incluant 281 patientes exposées dans les 3 mois précédant la conception ou pendant la grossesse ; 222 issues de grossesse connues : 186 naissances vivantes (155 à terme, 30 prématurées, 1 inconnu, incluant 2 paires de jumeaux), 26 avortements spontanés, et 10 interruptions de grossesse. Pas de patron apparent parmi les malformations observées (pas de détail concernant le nombre, la nature et la gravité des malformations)[58].	Dans les rares cas où l'activité de la maladie justifie la poursuite du traitement durant la grossesse, la dernière dose devrait être administrée le plus tôt possible au cours du troisième trimestre pour minimiser les concentrations néonatales à la naissance[55] ; un suivi de la fonction hépatique et hématologique de l'enfant est par ailleurs recommandé à la naissance. Les vaccins vivants devraient être évités dans les premiers mois de vie (voir chapitre 48 « Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé »).

Autres		
MITOXANTRONE	• Antibiotique antinéoplasique apparenté aux anthracyclines. • Données pharmacocinétiques[35] : - T½ : très variable, entre 25 et 215 heures (médiane environ 75 heures) ; peut persister dans l'organisme jusqu'à 9 mois. • Diminution du poids fœtal et retard de développement rénal chez le rat et augmentation du risque de prématurité chez le lapin à des doses très inférieures aux doses antinéoplasiques humaines[34] ; aucun autre effet tératogène observé dans ces études, mais doses maximales testées très faibles, soit environ 5 % des doses humaines. • 2 notifications d'utilisation durant la grossesse pour la SP : 1 enfant né à terme avec un retard de croissance mais sans anomalie d'une femme traitée tous les 3 mois jusqu'à la 29e semaine (grossesse aussi compliquée d'un oligohydramnios)[59], et 1 enfant né avec une anomalie majeure (séquence de Pierre-Robin) d'une femme traitée pour la dernière fois 8 ou 9 semaines avant la conception[60]. • 5 notifications d'exposition au deuxième trimestre en association avec d'autres agents de chimiothérapie pour le traitement de cancer : 1 mortinaissance, 1 enfant né prématurément avec un développement normal à 16 mois, 1 enfant avec un retard de croissance, 1 enfant né sans anomalie et 1 enfant prématuré avec cardiomyopathie, ventriculomégalie cérébrale, anémie et retard de croissance[34].	La mitoxantrone est contre-indiquée durant la grossesse. La prescription de ce médicament chez une femme en âge de concevoir doit s'accompagner de conseils sur la contraception et sur la planification d'une éventuelle grossesse. Le fabricant recommande aux patientes de se soumettre à un test pour confirmer l'absence de grossesse avant l'administration de chaque dose. Le délai recommandé entre la dernière dose et la conception varie entre 6 mois[60] et 1 an[39] ; compte tenu de la présence prolongée du médicament dans l'organisme, un délai de 9 à 12 mois semble souhaitable, même si aucune donnée ne permet d'estimer les risques chez une patiente tombée enceinte avant que ce délai ne soit écoulé.
Traitements symptomatiques		
BACLOFÈNE	• Aucun effet tératogène observé chez 3 espèces animales à des doses similaires ou légèrement supérieures aux doses utilisées chez l'humain ; à des doses plus élevées, augmentation des omphalocèles (13 fois la dose humaine) et augmentation des microcéphalies et des anomalies vertébrales (19 fois la dose humaine) chez les rats ; effets néfastes sur le poids et la maturation squelettique (7 à 34 fois la dose humaine) chez les souris et les lapins[34]. • 4 notifications chez des patientes traitées pour des indications diverses avec le baclofène par voie orale pendant toute la grossesse : 4 bébés nés à terme et en santé ; les doses variaient entre 20 et 100 mg par jour[34]. • 2 rapports de cas de malformations : hernies inguinales chez 1 bébé (mère ayant reçu une surdose de baclofène et d'autres médicaments à 12 semaines de gestation) et anomalie cardiaque chez 1 bébé exposé au baclofène et à d'autres médicaments en début de grossesse[34].	Les données humaines sont extrêmement limitées et ne permettent pas d'évaluer les risques d'un traitement par voie orale pendant l'organogenèse. L'exposition à la fin de la grossesse comporte un risque de sevrage néonatal (1 cas). Une surveillance clinique est recommandée pendant la première semaine suivant la naissance. L'administration d'un traitement préventif de baclofène au nouveau-né a été décrite dans 1 notification de cas. L'utilisation par voie intrathécale est possiblement associée à des risques moindres pour l'embryon ou le fœtus étant donné la plus faible exposition attendue. Les risques inhérents à cette voie d'administration doivent toutefois être considérés[61].

Baclofène (suite)	• Une dizaine de grossesses rapportées chez des patientes traitées avec le baclofène par voie intrathécale à divers stades de la grossesse, sans indice d'effet tératogène ; les concentrations sériques de baclofène obtenues avec cette voie d'administration sont 100 fois plus faibles que les concentrations observées après une administration par voie orale[34,61]. • Complications néonatales : - 1 rapport de convulsions en période néonatale, possiblement reliées au sevrage au baclofène que prenait la mère; l'administration de baclofène à l'enfant a permis d'arrêter les convulsions[62]. - Aucune complication néonatale dans les 3 autres notifications d'utilisation tout au long de la grossesse ; à la suite de la publication précédente, une équipe médicale a choisi de donner d'emblée du baclofène à l'enfant à la naissance pour prévenir les convulsions[63].	
Oxybutynine	• Aucun effet tératogène observé chez 4 espèces animales à des doses supérieures à celles utilisées chez l'humain[34] ; anomalies observées chez certaines espèces seulement à des doses très élevées provoquant une toxicité maternelle. • 1 seule notification d'utilisation durant toute la grossesse en combinaison avec d'autres médicaments : 1 enfant né apparemment en santé, convulsions néonatales liées probablement au sevrage de baclofène (voir « Baclofène »)[62].	Si les données animales sont rassurantes pour une patiente traitée avant de se savoir enceinte, les données en grossesse sont insuffisantes et ne permettent pas d'évaluer l'innocuité de l'oxybutynine. Si possible, envisager d'autres agents anticholinergiques mieux connus durant la grossesse, comme les antidépresseurs tricycliques, si un traitement pour les troubles vésicaux doit être continué durant la grossesse.
Toltérodine	• Aucun effet tératogène observé chez 1 espèce animale à des doses supérieures à celles utilisées chez l'humain ; anomalies (fentes palatines, anomalies digitales et squelettiques) et mortalité embryonnaire observées chez 1 autre espèce à des doses élevées[34]. • Aucune donnée retracée chez l'humain.	Si les données animales sont rassurantes pour une patiente traitée avant de se savoir enceinte, les données en grossesse sont insuffisantes et ne permettent pas d'évaluer l'innocuité de la toltérodine. Si possible, envisager d'autres agents anticholinergiques mieux connus durant la grossesse, comme les antidépresseurs tricycliques, si un traitement pour les troubles vésicaux doit être continué durant la grossesse.

BO : biodisponibilité orale ; LPP : liaison aux protéines plasmatiques ; PM : poids moléculaire ; T½ : temps de demi-vie

Tableau II
Données sur l'innocuité des médicaments utilisés pour le traitement de la SP durant l'allaitement

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Corticostéroïdes systémiques		
DEXAMÉTHASONE **MÉTHYL-PREDNISOLONE** **PREDNISONE**	• Voir le chapitre 20 « Maladies inflammatoires de l'intestin » pour les données sur l'innocuité de la dexaméthasone et de la prednisone pendant l'allaitement. • Méthylprednisolone - Données pharmacocinétiques[66] : - BO : 88 % ; - LPP : 78 % ; - T½ : 1,7 à 3,2 heures. - Passage très limité dans le lait maternel avec de faibles doses : 1 enfant exclusivement allaité recevrait quotidiennement moins de 1 % des doses pédiatriques recommandées, selon des mesures effectuées dans le lait d'une femme traitée avec 6 mg par jour[64]. Aucun effet indésirable observé chez 3 nourrissons dont la mère recevait 6 à 8 mg par jour[64]. - L'innocuité des doses élevées de méthylprednisolone utilisées pour le traitement des poussées cliniques (généralement 500 à 1 000 mg par voie intraveineuse 1 fois par jour pendant 3 à 5 jours) pendant l'allaitement n'a fait l'objet d'aucune étude. Des chercheurs ont proposé une modélisation basée sur les paramètres pharmacocinétiques observés chez l'adulte et le ratio lait/sérum d'environ 25 % tiré des données limitées obtenues avec les autres corticostéroïdes[65] : selon ces calculs, 1 enfant allaité à compter de 12 heures après une dose de 1 g par voie intraveineuse administrée sur une durée de 30 minutes recevrait environ 1,2 µg/kg/jour, soit moins de 1 % de la dose pédiatrique anti-inflammatoire minimale. Étant donné l'élimination rapide du médicament, les auteurs de cette modélisation théorique proposent un arrêt de l'allaitement pendant 8 à 24 heures après la fin de la perfusion (la mère peut exprimer son lait et le jeter) pour réduire l'exposition de l'enfant allaité.	Les corticostéroïdes passent de façon limitée dans le lait maternel. Cependant, l'innocuité des doses élevées de méthylprednisolone par voie intraveineuse utilisées pour le traitement des poussées cliniques de la SP n'a pas été évaluée pendant l'allaitement, et on peut s'attendre à retrouver des concentrations importantes dans le lait au cours des premières heures suivant l'administration du médicament. En s'appuyant sur l'élimination plasmatique rapide du médicament, certains cliniciens proposent de suspendre l'allaitement pour une durée de 4 heures après la dose[64,67], alors que d'autres proposent une approche plus prudente avec un délai de 8 à 24 heures entre la dose et la reprise de l'allaitement[65]. Un délai d'environ 8 heures paraît souhaitable, notamment si l'enfant allaité est très jeune. En raison des propriétés pharmacocinétiques moins favorables de la dexaméthasone, de sa durée d'action prolongée et de l'absence de données sur son passage dans le lait maternel (voir le chapitre 48 « Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé »), il est préférable de privilégier, si possible, un autre corticostéroïde pour traiter les poussées cliniques pendant l'allaitement.

Immunomodulateurs		
Fingolimod	• Données pharmacocinétiques[32,33] : - PM : 307 daltons ; - Nécessite une phosphorylation in vivo en fingolimod phosphorylé (actif) ; - BO (fingolimod) : 93 % ; - LPP (fingolimod et fingolimod phosphorylé, le métabolite actif) : > 99,7 % ; - T½ : 6 à 9 jours. • Aucune donnée sur le passage du fingolimod dans le lait maternel n'a été retracée.	En raison de l'absence de données sur son passage dans le lait maternel, de son potentiel d'accumulation (demi-vie prolongée) et de ses effets indésirables potentiellement graves (notamment cardiaques et hématologiques), le fingolimod n'est pas considéré comme compatible avec l'allaitement.
Glatiramère (acétate de)	• Données pharmacocinétiques : - Voir tableau I pour T½ et PM ; - BO : inconnue, mais probablement faible, du moins en dehors de la période néonatale[64]. • Aucune donnée sur le passage du glatiramère dans le lait maternel n'a été retracée. • 13 enfants allaités durant 2 à 12 mois dont la mère recevait du glatiramère dans 3 cohortes[39,40,68] ; développement normal des enfants à 1 an, et pas davantage d'infections ou d'autres effets indésirables notés chez 8 de ces enfants[40] ; pas de suivi systématique chez les 5 autres enfants allaités, mais aucun effet indésirable décrit[39,68].	Le passage du glatiramère dans le lait maternel n'a jamais été mesuré, mais les propriétés pharmacocinétiques du médicament ne sont pas en faveur d'un passage significatif. De plus, étant donné l'absorption entérale vraisemblablement limitée, l'exposition du nourrisson est probablement négligeable. Le traitement avec le glatiramère peut donc être envisagé chez la femme qui allaite. Le suivi pédiatrique habituel est recommandé.
Interféron β-1a (formulation IM ou SC)	• Données pharmacocinétiques[48,49,64] : - PM : 22 500 daltons ; - T½ sérique (formulation IM) : environ 10 heures ; - T½ sérique (formulation SC) : 69 heures +/- 37 heures ; - BO : inconnue, probablement faible. • Mesures sériées dans le lait maternel chez 6 femmes traitées avec l'interféron β-1a à raison de 30 µg par voie intramusculaire 1 fois par semaine : concentrations lactées indétectables dans la moitié des prélèvements et concentrations variant entre 37 et 179 ng/L dans les autres prélèvements[69]. Les auteurs ont calculé qu'un enfant allaité recevait au maximum 0,006 % de la dose maternelle, mais, en utilisant les chiffres présentés dans l'article, on calcule plutôt que l'enfant est exposé au maximum à environ 6 % de la DMAP, ou à environ 40 % de la DMAP si l'on tient compte de la prise hebdomadaire de la mère. Ces calculs surestiment l'exposition de l'enfant, car ils sont basés sur la concentration la plus élevée mesurée. • Les 6 enfants de cette cohorte ont été allaités pendant plusieurs mois sans effet indésirable attribuable au traitement maternel.	Les concentrations d'interféron β-1a mesurées dans le lait maternel sont généralement faibles, et la biodisponibilité orale de cet agent est probablement très limitée. Malgré le faible recul clinique disponible, le traitement avec l'interféron β-1a peut être envisagé chez la femme qui allaite. Le suivi pédiatrique habituel est recommandé.

INTERFÉRON β-1B	• Données pharmacocinétiques[50,64] : - PM : 18 500 daltons ; - Concentrations sériques pratiquement indécelables avec les doses recommandées ; - T½ : entre 8 minutes et 4,3 heures ; - BO : inconnue, mais probablement faible. • Aucune donnée sur le passage dans le lait maternel n'a été retracée.	En raison des propriétés pharmacocinétiques qui laissent supposer une faible exposition pour le nourrisson, et considérant les données pour l'interféron β-1A, le traitement avec l'interféron β-1B peut être envisagé chez la femme qui allaite. Le suivi pédiatrique habituel est recommandé.
NATALIZUMAB	• Données pharmacocinétiques[54] : - PM : 149 000 daltons ; - T½ : environ 11 jours ; - BO : inconnue, mais estimée à environ 10 % pour les immunoglobulines en général[70]. • Aucune donnée sur le passage du natalizumab dans le lait maternel n'a été retracée. • De façon générale, faible transfert des immunoglobulines de type IgG dans le lait maternel, bien que les IgG4 soient sécrétées en proportion plus importante que d'autres sous-types d'IgG dans le lait maternel, du moins dans les premiers jours du post-partum[55].	Étant donné le faible passage d'autres immunoglobulines de type IgG comme l'infliximab ou l'adalimumab dans le lait maternel et l'absorption orale vraisemblablement limitée du natalizumab, l'exposition de l'enfant allaité est probablement faible. Néanmoins, comme aucune donnée n'a confirmé le degré d'exposition du nourrisson par le lait maternel, et considérant l'association reconnue du natalizumab avec la leucoencéphalopathie multifocale progressive, un effet indésirable rare mais grave, il est probablement raisonnable d'envisager d'autres options de traitement, si possible, ou encore de retarder le début du traitement jusqu'après le sevrage de l'enfant.
Autres		
MITOXANTRONE	• Données pharmacocinétiques[35] : - PM : 517 daltons ; - T½ très variable, entre 25 et 215 heures, peut persister dans l'organisme jusqu'à 9 mois ; - LPP : 78 %. • 1 femme traitée avec la mitoxantrone à raison de 6 mg/m^2 par voie intraveineuse 1 fois par jour pendant 3 jours pour une leucémie : concentrations décelables dans le lait jusqu'à 4 semaines après la dernière dose[64]. L'enfant a été allaité alors que les concentrations lactées étaient toujours mesurables, sans effet indésirable apparent (suivi jusqu'à 16 mois).	La mitoxantrone est contre-indiquée pendant l'allaitement en raison de son délai d'élimination prolongé, de son potentiel d'effets indésirables et du faible recul clinique disponible.
Traitements symptomatiques		
BACLOFÈNE	• 1 seul rapport de cas avec mesures sériées des concentrations lactées chez une femme ayant reçu une dose unique de 20 mg 14 jours après l'accouchement : on estime qu'un enfant allaité recevra au maximum 20 µg/kg/jour, soit environ 7 % de la DMAP[71]. • 2 notifications de cas de mères traitées avec le baclofène par voie orale et ayant allaité leur enfant, sans autres informations sur le suivi des enfants[63,71].	Le passage du médicament dans le lait maternel est faible, mais les estimations sont basées sur 1 seul sujet ; l'allaitement peut être envisagé chez un enfant à terme et en santé en surveillant l'apparition de sédation chez l'enfant.

Baclofène (suite)	• 1 notification d'allaitement par une femme traitée avec le baclofène par voie intrathécale ; aucun effet indésirable relié au traitement maternel n'a été décrit chez l'enfant[61].	
Oxybutynine	• Données pharmacocinétiques de la formulation à libération immédiate[34,65,72] : - BO : 6 %, mais inconnue pour le métabolite actif ; - PM : 358 daltons ; - LPP : 99 %, et 97 % pour le métabolite actif ; - T½ : 2 à 3 heures, et 7 à 8 heures pour le métabolite actif. • La formulation à libération prolongée entraîne des concentrations soutenues pendant les 24 heures suivant la dose. • Aucune donnée sur le passage dans le lait maternel n'a été retracée.	Les propriétés pharmacocinétiques sont en défaveur d'un passage important dans le lait maternel, et l'exposition du nourrisson est vraisemblablement limitée. Vu l'absence de données, il est souhaitable de réserver ce médicament à une utilisation occasionnelle, notamment si l'enfant allaité est jeune. Préférer la formulation à libération immédiate, si possible, en donnant le médicament après le boire. Une surveillance de la sédation et de la production de lait est recommandée.
Toltérodine	• Données pharmacocinétiques[34,65] : - BO : 77 % ; - PM : 476 daltons ; - LPP : 96 % pour la toltérodine et 64 % pour son métabolite actif ; - T½ : 2 à 10 heures (sujet à polymorphisme génétique). • Aucune donnée sur le passage dans le lait maternel n'a été retracée.	Vu l'absence de données et d'expérience clinique, il est souhaitable de réserver ce médicament à une utilisation occasionnelle, notamment si l'enfant allaité est jeune. Une surveillance de la sédation et de la production de lait est recommandée.

BO : biodisponibilité orale ; DMAP : dose maternelle ajustée au poids ; LPP : liaison aux protéines plasmatiques ; PM : poids moléculaire ; T½ : temps de demi-vie

Références

1. Bainbridge JL, Corboy JR. « Chapter 64. Multiple Sclerosis ». In : Talbert RL, DiPiro JT, Matzke GR, Posey LM, Wells BG, Yee GC, eds. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*. 8th ed. New York : McGraw-Hill ; 2011. www.accesspharmacy.com/content.aspx?aID=7984977 [consulté le 15 avril 2012]
2. Argyriou AA, Makris N. « Review article: multiple sclerosis and reproductive risks in women ». *Reprod Sci* 2008 ; 15 : 755-64.
3. Ferrero S, Pretta S, Ragni N. « Multiple sclerosis: management issues during pregnancy ». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004 ; 115 : 3-9.
4. Hughes MD. « Multiple sclerosis and pregnancy ». *Neurol Clin* 2004 ; 22 : 757-69.
5. Ferrero S, Esposito F, Pretta S, Ragni N. « Fetal risks related to the treatment of multiple sclerosis during pregnancy and breastfeeding ». *Expert Rev Neurother* 2006 ; 6 : 1823-31.
6. Tsui A, Lee MA. « Multiple sclerosis and pregnancy ». *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011 ; 23 : 435-9.
7. Fragoso YD. 2012. « Multiple sclerosis and pregnancy ». In : JH Stone, M Blouin, editors. *International Encyclopedia of Rehabilitation*. http://cirrie.buffalo.edu/encyclopedia/en/article/248/ [consulté le 15 avril 2012]
8. Lee M, O'Brien P. « Pregnancy and multiple sclerosis ». *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008 ; 79 : 1308-11.
9. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. « Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis ». *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 285-91.

10. Vukusic S, Confavreux C. « Sclérose en plaques et grossesse ». *Rev Neurol* (Paris) 2006 ; 162 : 299-309.

11. Hellwig K, Beste C, Schimrigk S, Chan A. « Immunomodulation and postpartum relapses in patients with multiple sclerosis ». *Ther Adv Neurol Disord* 2009 ; 2 : 7-11.

12. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al. « Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse ». *Brain* 2004 ; 127 : 1353-60.

13. Kelly VM, Nelson LM, Chakravarty EF. « Obstetric outcomes in women with multiple sclerosis and epilepsy ». *Neurology* 2009 ; 73 : 1831-6.

14. Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Hoff JM, Gilhus NE. « Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis ». *Neurology* 2005 ; 65 : 1961-3.

15. Dahl J, Myhr KM, Daltveit A, Gilhus N. « Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multiple sclerosis ». *J Neurol* 2008 ; 255 : 623-7.

16. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. « Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study ». *Mult Scler* 2009 ; 15 : 1037-42.

17. van der Kop ML, Pearce MS, Dahlgren L, et al. « Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis ». *Ann Neurol* 2011 ; 70 : 41-50.

18. Mueller BA, Zhang J, Critchlow CW. « Birth outcomes and need for hospitalization after delivery among women with multiple sclerosis ». *Am J Obstet Gynecol* 2002 ; 186 : 446-52.

19. Finkelsztejn A, Brooks JB, Paschoal FM, Jr., Fragoso YD. « What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature ». *BJOG* 2011 ; 118 : 790-7.

20. Hellwig K, Haghikia A, Agne H, Beste C, Gold R. « Protective effect of breastfeeding in postpartum relapse rate of mothers with multiple sclerosis ». *Arch Neurol* 2009 ; 66 : 1580-a-1.

21. Langer-Gould A, Huang SM, Gupta R, et al. « Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis ». *Arch Neurol* 2009 ; 66 : 958-63.

22. Iorio R, Nociti V, Frisullo G, Patanella AK, Tonali PA, Batocchi AP. « Breastfeeding and multiple sclerosis ». *Arch Neurol* 2009 ; 66 : 1580-1.

23. Airas L, Jalkanen A, Alanen A, Pirttila T, Marttila RJ. « Breast-feeding, postpartum and prepregnancy disease activity in multiple sclerosis ». *Neurology* 2010 ; 75 : 474-6.

24. Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, et al. « Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis ». *Neurology* 2011 ; 77 : 145-50.

25. D'hooghe MB, Nagels G, Uitdehaag BM. « Long-term effects of childbirth in MS ». *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010 ; 81 : 38-41.

26. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. « Vitamin D and multiple sclerosis ». *Lancet Neurol* 2010 ; 9 : 599-612.

27. Miller AE, Reardon JL. « Use of glatiramer acetate during pregnancy: offering women a choice (résumé) ». Présenté au *62nd American Academy of Neurology Annual Meeting*, 10-17 avril 2010, Toronto, Canada. Abstract P06.177

28. Vukusic S, Ionescu I, El-Etr M, et al. « The prevention of post-partum relapses with progestin and estradiol in multiple sclerosis (POPART'MUS) trial: rationale, objectives and state of advancement ». *J Neurol Sci* 2009 ; 286 : 114-8.

29. Coyle PK, Christie S, Fodor P, et al. « Multiple sclerosis gender issues: clinical practices of women neurologists ». *Mult Scler* 2004 ; 10 : 582-8.

30. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *The Developing Human. Clinically oriented embryology*. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013.

31. Novartis. *Fingolimod - Briefing document.* 2010. www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PeripheralandCentral NervousSystemDrugsAdvisoryCommittee/UCM214675.pdf [consulté le 1 avril 2012]

32. Association des pharmaciens du Canada. *Gilenya* (e-CPS). Ottawa : Association des pharmaciens du Canada ; 2012. www.e-therapeutics.ca/ [consulté le 1 avril 2012]

33. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, Chambers CC. « Fingolimod ». *Update* 2012 ;25 : 4-5.

34. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk*. 9th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2011.

35. Neuhaus O, Kieseier BC, Hartung HP. « Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the interferon-betas, glatiramer acetate, and mitoxantrone in multiple sclerosis ». *J Neurol Sci* 2007 ; 259 : 27-37.

36. Association des pharmaciens du Canada. *COPAXONE®. e-CPS, [En ligne]*. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada ; 2012. www.e-therapeutics.ca/ [consulté le 1 avril 2012]

37. Stril JL. Teva Canada Innovation. *COPAXONE® (glatiramer acetate injection) and Pregnancy*. Communication personnelle, 5 mai 2012.

38. Finkelsztejn A, Fragoso YD, Ferreira ML, et al. « The Brazilian database on pregnancy in multiple sclerosis ». *Clin Neurol Neurosurg* 2011 ; 113 : 277-80.

39. Salminen HJ, Leggett H, Boggild M. « Glatiramer acetate exposure in pregnancy: preliminary safety and birth outcomes ». *J Neurol* 2010 ; 257 : 2020-3.

40. Fragoso YD, Finkelsztejn A, Kaimen-Maciel DR, et al. « Long-term use of glatiramer acetate by 11 pregnant women with multiple sclerosis: a retrospective, multicentre case series ». *CNS Drugs* 2010 ;24 : 969-76.

41. Caon C, Khan O. « Use of immunomodulating therapy during pregnancy in multiple sclerosis ». *J Neurol* 2001 ;248 : 86.

42. Sandberg-Wollheim M, Frank D, Goodwin TM, et al. « Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis ». *Neurology* 2005 ; 65 : 802-6.

43. Boskovic R, Wide R, Wolpin J, Bauer DJ, Koren G. « The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: a longitudinal cohort ». *Neurology* 2005 ; 65 : 807-11.

44. Patti F, Cavallaro T, Lo Fermo S, et al. « Is in utero early-exposure to interferon beta a risk factor for pregnancy outcomes in multiple sclerosis? » *J Neurol* 2008 ; 255 : 1250-3.

45. Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, et al. « Pregnancy and fetal outcomes after interferon-beta exposure in multiple sclerosis ». *Neurology* 2010 ;75 : 1794-802.

46. Fernández Liguori N, Klajn D, Acion L, et al. « Epidemiological characteristics of pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis in Argentina (EMEMAR study) ». *Mult Scler* 2009 ; 15 : 555-62.

47. Hellwig K, Agne H, Gold R. « Interferon beta, birth weight and pregnancy in multiple sclerosis ». *J Neurol* 2009 ; 256 : 830-1.

48. Association des pharmaciens du Canada. *Rebif (e-CPS)*. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada ; 2012. www.e-therapeutics.ca/ [consulté le 1er avril 2012]

49. Association des pharmaciens du Canada. *Avonex (e-CPS)*. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada ; 2012. www.e-therapeutics.ca/ [consulté le 1er avril 2012]

50. Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Inc. *The Betaseron Pregnancy Registry Interim Report*, 2010. www.betasermpregnancyregistry.com [consulté le 1er avril 2012]

51. Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Moraga MS, Kornmann G. « Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy ». *Mult Scler* 2011 ; 17 : 423-30.

52. Foulds P, Richman S, Glick G, Onigman T, Hyde R. « Pregnancy outcomes from the Avonex (interferon beta-1a)Pregnancy Exposure Registry ». *Mult Scler* 2010 ; 16 : S315.

53. Hoevenaren IA, de Vries LC, Rijnders RJ, Lotgering FK. « Delivery of healthy babies after natalizumab use for multiple sclerosis: a report of two cases ». *Acta Neurol Scand* 2011 ; 123 : 430-3.

54. Association des pharmaciens du Canada. *Tysabri (e-CPS)*. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada ; 2012. www.e-therapeutics.ca/ [consulté le 1er avril 2012]

55. Kane SV, Acquah LA. « Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy ». *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 : 228-33.

56. Bayas A, Penzien J, Hellwig K. « Accidental natalizumab administration to the third trimester of pregnancy in an adolescent patient with multiple sclerosis ». *Acta Neurol Scand* 2011 ; 124 : 290-2.

57. Hellwig K, Haghikia A, Gold R. « Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment ». *Mult Scler* 2011 ; 17 : 958-63.

58. Cristiano LM, Bozic C, Bloomgren G. « Preliminary evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri (natalizumab) Pregnancy Exposure Registry ». *Mult Scler* 2011 ; 17 : S457.

59. De Santis M, Straface G, Cavaliere AF, Rosati P, Batocchi AP, Caruso A. « The first case of mitoxantrone exposure in early pregnancy ». *Neurotoxicology* 2007 ; 28 : 696-7.

60. Hellwig K, Schimrigk S, Chan A, Epplen J, Gold R. « A newborn with Pierre Robin sequence after preconceptional mitoxantrone exposure of a female with multiple sclerosis ». *J Neurol Sci* 2011 ;307 : 164-5.

61. Morton CM, Rosenow J, Wong C, Kirschner KL. « Intrathecal baclofen administration during pregnancy: a case series and focused clinical review ». *PM R* 2009 ; 1 : 1025-9.

62. Ratnayaka BD, Dhaliwal H, Watkin S. « Drug points: Neonatal convulsions after withdrawal of baclofen ». *BMJ* 2001 ; 323 : 85.

63. Moran LR, Almeida PG, Worden S, Huttner KM. « Intrauterine baclofen exposure: a multidisciplinary approach ». *Pediatrics* 2004 ; 114 : e267-9.

64. Anderson PO, Sauberan *J. LactMed (Drugs and Lactation Database).* http://toxnet.nlm.nih.gov/lactmed [consulté le 23 avril 2012]

65. Hale TW. *Medications and Mothers' Milk.* 14th ed. Amarillo : Hale Publishing ; 2010.

66. Czock D, Keller F, Rasche FM, Haussler U. « Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids ». *Clin Pharmacokinet* 2005 ;44 : 61-98.

67. Hellwig K, Brune N, Haghikia A, et al. « Reproductive counselling, treatment and course of pregnancy in 73 German MS patients ». *Acta Neurologica Scandinavica* 2008 ; 118 : 24-8.

68. Hellwig K, Gold R. « Glatiramer acetate and interferon-beta throughout gestation and postpartum in women with multiple sclerosis ». *J Neurol* 2011 ; 258 : 502-3.

69. Hale TW, Siddiqui AA, Baker TE. « Transfer of Interferon beta-1a into human breastmilk ». *Breastfeed Med* 2011. 2011 ; 7 : 123-5.

70. Lawrence RA, Lawrence RM. *Breastfeeding: A guide for the medical profession.* Maryland Heights : Elsevier Mosby ; 2011.

71. Eriksson G, Swahn CG. « Concentrations of baclofen in serum and breastmilk from a lactating woman ». *Scand J Clin Lab Invest* 1981 ; 41 : 185-7.

72. Association des pharmaciens du Canada. *Ditropan (e-CPS).* Ottawa : Association des pharmaciens du Canada ; 2012. www.e-therapeutics.ca/ [consulté le 20 avril 2012]

Chapitre 44

Syndrome des jambes sans repos

Annabelle Cumyn, Lauriane Ginefri et Caroline Morin

Définition

La désignation « jambes sans repos » se rapporte à un syndrome clinique sensitivomoteur qui se caractérise par l'association de paresthésies profondes et désagréables avec un besoin impérieux de bouger les jambes, et par des mouvements spontanés et incommodants lorsque le besoin n'est pas assouvi[1,2]. Les symptômes surviennent au repos et sont soulagés par le mouvement. Dans certaines atteintes plus sévères, les « impatiences » ne se limitent pas aux jambes et peuvent s'étendre à d'autres groupes musculaires dont les bras. La symptomatologie est plus fréquente en fin de journée et pendant la nuit et elle est donc fréquemment associée à des troubles du sommeil. Des critères diagnostiques ont été élaborés par un groupe d'étude international dans le but d'harmoniser la recherche[3]. On note la présence de critères essentiels et associés.

Les jambes sans repos existent sous forme idiopathique avec une prédisposition familiale et sous forme secondaire. La forme secondaire est associée à plusieurs maladies chroniques dont l'insuffisance rénale, le diabète, les maladies rhumatologiques et l'insuffisance veineuse ainsi qu'à d'autres conditions, notamment la carence en fer et la grossesse. Le diagnostic différentiel inclut les mouvements périodiques du sommeil, les myoclonies nocturnes, les crampes nocturnes, les neuropathies périphériques, les myélopathies, les radiculopathies, l'akathisie secondaire aux neuroleptiques et la claudication vasculaire ou neurologique[1].

Épidémiologie

La prévalence des jambes sans repos dans la population générale varie entre 5 et 15 % selon la population et la sévérité des cas inclus dans le sondage[4]. Les femmes sont deux fois plus souvent atteintes que les hommes[5]. La prévalence augmente avec l'âge et peut-être aussi avec la parité[6]. La grossesse est associée à l'aggravation de la forme chronique et à l'apparition d'une forme transitoire ou sporadique. De fait, l'incidence des jambes sans repos est augmentée pendant la grossesse et la proportion de cas sévères est plus importante. Dans une étude transversale basée sur des entrevues standardisées de 20 minutes réalisées au Brésil, 90 % des patientes atteintes ont mentionné que les symptômes avaient débuté pendant la grossesse et plus de 50 % des patientes ont décrit une atteinte sévère[7]. La prévalence des symptômes varie entre 13,5 et plus de 20 % selon les études, ce qui correspond à un risque augmenté de 2 à 3 fois[7-11]. La majorité des patientes qui souffrent de la forme transitoire de la maladie notent une amélioration marquée et rapide pendant le post-partum[8].

Étiologie et facteurs de risque

La pathogenèse des jambes sans repos demeure incertaine. La forme idiopathique semble être associée à une transmission autosomale dominante[3,12]. Des anomalies neurophysiologiques au niveau du cortex moteur ainsi que des réflexes spinaux et du tronc cérébral ont par ailleurs été notées. Une dysfonction du neurotransmetteur dopamine au niveau de la moelle épinière pourrait également être impliquée[12].

Comme nous l'avons mentionné précédemment, la grossesse est associée à l'apparition ou à l'aggravation de la symptomatologie. Les facteurs prédisposants identifiés durant la grossesse incluent une carence en fer, une hémoglobine inférieure à 110 g/L, l'absence de prise de vitamines et la présence d'autres conditions médicales[11]. La présence d'antécédents familiaux ou d'un antécédent personnel lors d'une grossesse antérieure est également un facteur de risque[13]. Des facteurs hormonaux peuvent également être mis en cause[14].

Effets de la grossesse sur les jambes sans repos

Une proportion importante de femmes atteintes de la forme chronique des jambes sans repos notent une augmentation des symptômes pendant la grossesse. Selon la méthodologie utilisée (questionnaire ou entrevue structurée), entre 23 et 61 % des femmes ont décrit une aggravation des symptômes lors de leur grossesse[8,15]. Pour les deux formes de la maladie (chronique et transitoire en grossesse), la sévérité des symptômes était maximale lors du troisième trimestre avec une durée moyenne de six mois pour la forme chronique et de trois mois pour la forme transitoire[8]. Seule une minorité de patientes atteintes de la forme chronique décrivait une amélioration des symptômes pendant la grossesse. Six mois après l'accouchement,

la prévalence des jambes sans repos chutait pour atteindre environ 5 %, une prévalence semblable à celle de la population féminine générale[8].

Effets des jambes sans repos sur la grossesse

Aucune association entre les jambes sans repos et des complications obstétricales n'a été rapportée. Toutefois, la qualité de vie de la patiente et le déroulement de la grossesse peuvent être affectés à différents niveaux en fonction de la sévérité des symptômes. Les jambes sans repos sont fréquemment associées aux troubles du sommeil. Dans une étude multicentrique basée sur un questionnaire standardisé administré à un échantillon de la population générale, 75 % des participants remplissant des critères diagnostiques des jambes sans repos présentaient au moins un symptôme lié à un sommeil inadéquat[5]. De plus, un pourcentage important décrivait un impact sur la capacité de bien fonctionner le jour, l'humeur et les relations interpersonnelles. Dans un échantillon plus restreint de femmes enceintes, des anomalies polysomnographiques ont été notées au niveau du temps d'endormissement et de la période de latence REM (*rapid eye movement*, ou mouvements oculaires rapides)[16]. De plus, les patientes souffrant du syndrome des jambes sans repos présentaient plus de symptômes associés aux troubles dépressifs.

Effets néonatals

Les études sur le syndrome des jambes sans repos chez les femmes enceintes n'ont pas identifié de différence entre les patientes symptomatiques et le groupe témoin en ce qui concerne le poids de naissance, le mode d'accouchement et le taux de prématurité[8].

Effets à long terme

Chez la mère

Il est important de noter que, bien que les patientes notent une amélioration des symptômes pendant le post-partum, la forme transitoire des jambes sans repos est associée à un risque de récidive lors d'une grossesse subséquente chez 60 % des patientes[17]. De plus, chez les patientes enceintes atteintes de la forme transitoire, le risque de développer une forme chronique est quatre fois plus élevé que le risque de base[17].

Chez l'enfant

Aucun effet à long terme n'a été identifié chez l'enfant si ce n'est un risque plus élevé de présenter le syndrome dans sa forme familiale.

Outils d'évaluation

À des fins de recherche surtout, des critères diagnostiques ont été élaborés par le International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). L'Institut national de santé propose des critères diagnostiques divisés en trois catégories : essentiels, suggestifs et associés[1]. Un index diagnostique peut-être calculé, basé sur ces critères, avec une sensibilité de 93 % et une spécificité de 99 %. On peut par ailleurs citer la méthode de la « John Hopkins telephone diagnostic interview ».

Le diagnostic repose sur une évaluation clinique qui comprend un questionnaire compatible et un examen neurologique normal. Les examens paracliniques devraient inclure une formule sanguine complète, une ferritine et une évaluation sommaire pour la présence d'une maladie rénale ou hépatique.

Une échelle a été validée afin d'aider à déterminer la sévérité des symptômes et leur impact sur la vie quotidienne, et d'évaluer l'efficacité du traitement s'il y a lieu (voir le questionnaire ci-dessous).

Échelle internationale de sévérité du syndrome des jambes sans repos[18,19]

AU COURS DE LA DERNIÈRE SEMAINE…

- **D'une manière générale, comment évaluez-vous les sensations désagréables dues au syndrome des jambes sans repos dans vos jambes ou vos bras ?**
  0 : inexistantes, 1 : légères, 2 : modérées, 3 : importantes, 4 : très importantes
- **D'une manière générale, comment évaluez-vous votre besoin de bouger à cause des symptômes du syndrome des jambes sans repos ?**
  0 : inexistant, 1 : léger, 2 : modéré, 3 : important, 4 : très important
- **D'une manière générale, les sensations désagréables dans vos jambes ou vos bras dues au syndrome des jambes sans repos ont-elles été soulagées par le fait de bouger ?**
  0 : aucun symptôme à soulager, 1 : soulagement complet ou presque complet, 2 : soulagement modéré, 3 : léger soulagement, 4 : aucun soulagement
- **Quelle a été l'importance des troubles du sommeil dus aux symptômes du syndrome des jambes sans repos ?**
  0 : inexistants, 1 : légers, 2 : modérés, 3 : importants, 4 : très importants
- **Quelle a été l'importance de la fatigue ou de la somnolence ressentie pendant la journée à cause des symptômes du syndrome des jambes sans repos ?**
  0 : inexistante, 1 : légère, 2 : modérée, 3 : importante, 4 : très importante
- **Dans l'ensemble, comment évaluez-vous votre syndrome des jambes sans repos ?**
  0 : inexistant, 1 : léger, 2 : modéré, 3 : important, 4 : très important
- **À quelle fréquence avez-vous eu des symptômes du syndrome des jambes sans repos ?**
  0 : jamais, 1 : rarement (c'est-à-dire 1 jour par semaine), 2 : parfois (c'est-à-dire 2 à 3 jours par semaine), 3 : souvent (c'est-à-dire 4 à 5 jours par semaine), 4 : très souvent (c'est-à-dire 6 à 7 jours par semaine)
- **Lorsque vous avez eu des symptômes du syndrome des jambes sans repos, quelle a été, en moyenne, leur importance ?**
  0 : inexistants, 1 : légers (c'est-à-dire moins d'une heure sur 24 heures), 2 : modérés (c'est-à-dire 1 à 3 heures sur 24 heures), 3 : importants (c'est-à-dire 3 à 8 heures sur 24 heures), 4 : très importants (c'est-à-dire 8 heures ou plus sur 24 heures)
- **D'une manière générale, quel a été l'impact des symptômes du syndrome des jambes sans repos sur votre capacité à accomplir vos activités quotidiennes (par ex., mener de façon satisfaisante votre vie à la maison, avec votre famille, vos activités avec les autres, votre vie sociale ou professionnelle) ?**
  0 : inexistant, 1 : léger, 2 : modéré, 3 : important, 4 : très important

- **Quelle a été l'importance de vos troubles de l'humeur (par ex., colère, déprime, tristesse, anxiété ou irritabilité) dus aux symptômes du syndrome des jambes sans repos ?**
  0 : inexistants, 1 : légers, 2 : modérés, 3 : importants, 4 : très importants

Appréciation de la sévérité des troubles :
Très sévère : 31 à 40 points • Sévère : 21 à 30 points • Modéré : 11 à 20 points • Léger : ≤ 10 points

Tests de suivi recommandés pendant la grossesse

Le suivi en grossesse inclut la revue des symptômes lors des visites cliniques et le contrôle de la formule sanguine et/ou des réserves en fer si la première évaluation a démontré la présence d'une anémie ou d'une carence martiale.

Traitements recommandés pendant la grossesse et l'allaitement

Mesures non pharmacologiques

Le traitement des jambes sans repos en grossesse débute d'abord par la recherche et le traitement d'éventuelles pathologies chroniques sous-jacentes. On doit aussi examiner l'histoire médicamenteuse et les habitudes de vie de la patiente pour identifier les facteurs précipitants potentiels comme la prise de médicaments ayant une action anti-dopaminergique (neuroleptiques, métoclopramide), de certains antidépresseurs (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques) ou d'antihistaminiques ainsi que la consommation de caféine, de nicotine ou d'alcool[20]. L'objectif est de supprimer les facteurs identifiés ou de les éloigner de la période de sommeil ou d'immobilisme (par ex., consommation d'alcool, de tabac ou de caféine pas plus tard que le repas du soir).

On conseille aux patientes d'adopter une saine hygiène du sommeil pour minimiser l'impact d'un sommeil médiocre sur la symptomatologie. Les conseils incluent notamment l'adoption d'un horaire régulier, une promenade ou un autre exercice d'intensité modérée avant le coucher, les bains chauds et les massages.

Traitements pharmacologiques

Les traitements pharmacologiques ne sont pas toujours nécessaires et doivent être réservés aux patientes qui souffrent de troubles modérés à sévères[21]. On estime que seulement un tiers des patientes présentent des symptômes justifiant une prise en charge par des médicaments[21].

Le traitement du syndrome des jambes sans repos repose habituellement sur l'utilisation des précurseurs ou des agonistes dopaminergiques. Ces médicaments ne peuvent pas être recommandés chez la femme enceinte en raison du manque

de données disponibles sur leur utilisation pendant la grossesse. Pour les mêmes raisons, leur utilisation est à éviter lors de l'allaitement, d'autant plus qu'ils peuvent diminuer la production de lait.

Toute patiente qui présente des symptômes du syndrome des jambes sans repos devrait être évaluée pour une carence en fer avec dosage de la ferritine sérique. Un taux de ferritine sérique inférieur à 45-50 µg/L a été associé à une augmentation de la sévérité des symptômes[22]. L'administration d'un supplément de fer et d'acide folique devrait donc être considérée comme traitement de première intention étant donné l'association épidémiologique bien établie. En revanche, les données issues d'études d'intervention sont insuffisantes pour quantifier les bienfaits du traitement de réplétion et les caractéristiques des patientes qui y répondent.

Les agents recommandés pour le traitement du syndrome des jambes sans repos pendant la grossesse et l'allaitement sont présentés dans le tableau I[20,21]. Il n'existe actuellement aucune étude évaluant l'efficacité des traitements pharmacologiques pour la prise en charge du syndrome des jambes sans repos chez la femme enceinte. Les recommandations présentées dans le tableau I sont donc basées sur les données d'innocuité retracées dans la littérature médicale et sur les données d'efficacité connues dans la population générale.

Il est conseillé de privilégier les modalités de traitement suivantes :

- Pour soulager les symptômes nocturnes, prendre les médicaments dans la soirée pour leur laisser le temps d'agir avant le coucher ;
- Pour des symptômes modérés à sévères intermittents, considérer la prise d'une benzodiazépine ou d'un opiacé au besoin[20] ;
- Pour des symptômes quotidiens douloureux ou non soulagés par la prise d'une benzodiazépine ou d'un opiacé, considérer l'utilisation de la gabapentine après le premier trimestre[20]. La carbamazépine est mieux documentée que la gabapentine après le premier trimestre comme anticonvulsivant, mais elle est beaucoup moins utilisée dans la population atteinte du syndrome des jambes sans repos vu la fréquence plus élevée d'effets indésirables[23] ;
- Pour les patientes ayant aussi des symptômes dépressifs, considérer l'utilisation du bupropion (voir le chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux » pour les risques associés à son utilisation). À l'inverse des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, le bupropion a une action dopaminergique et a été associé à une diminution des symptômes du syndrome des jambes sans repos dans cette population[22-24]. Son utilisation dans la pratique reste cependant assez limitée.

Les données sur l'innocuité des médicaments pendant la grossesse et l'allaitement sont présentées dans les tableaux II et III.

Tableau I
Traitements pharmacologiques recommandés pour le traitement des jambes sans repos durant la grossesse et l'allaitement

Ligne thérapeutique	Médicament	Recommandations, commentaires
Première intention	**Fer** • 60 à 200 mg de fer élémentaire par voie orale par jour en fonction des valeurs de ferritine et d'hémoglobine (voir le chapitre 24 « Anémie »). • Une supplémentation en fer par voie parentérale peut être envisagée si nécessaire (voir le chapitre 24 « Anémie »).	Dosage de ferritine recommandé chez toute patiente enceinte souffrant du syndrome des jambes sans repos. La prise de vitamine C ou d'un jus d'orange en association avec le supplément de fer peut améliorer son absorption[22]. Prendre en dehors des repas (au moins 1 heure avant ou 2 heures après) et espacer de 1 à 2 heures la prise de calcium, d'antiacides ou de produits laitiers[22].
Deuxième intention - Benzodiazépines - Opiacés	**Clonazépam** • 0,5 mg par voie orale le soir (peut être augmenté jusqu'à 2 mg par dose si besoin)[20]. **Codéine** • 30 à 60 mg par voie orale le soir (maximum 120 mg par jour)[20,25]. **Oxycodone** • 5 à 10 mg par voie orale le soir (maximum 20 mg par jour)[20].	Le clonazépam est la benzodiazépine la plus utilisée pour le traitement du syndrome des jambes sans repos[21,22]. Il existe cependant des risques de complications néonatales transitoires pour une utilisation répétée en fin de grossesse et des risques d'effets indésirables pour le nourrisson au cours de l'allaitement étant donné sa longue demi-vie (voir le chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux »). Des benzodiazépines à demi-vies plus courtes peuvent être envisagées (oxazépam, lorazépam), mais leur efficacité pour cette indication n'a pas été évaluée. L'oxycodone est l'opiacé dont l'efficacité dans la population générale est la mieux documentée. La codéine est toutefois l'opiacé dont l'utilisation pendant la grossesse est la mieux documentée. Elle pourrait donc être privilégiée durant le premier trimestre. En cas d'utilisation régulière en fin de grossesse, une évaluation clinique des symptômes de sevrage doit être effectuée à la naissance chez le nouveau-né. Surveiller la survenue d'effets indésirables chez l'enfant en cas d'utilisation prolongée au cours de l'allaitement (voir le chapitre 40 « Douleur »).
Autre	**Gabapentine** • Dose de départ de 300 mg le soir (2 heures avant le coucher). Augmenter selon la réponse au traitement (peut être augmenté chaque semaine par palier de 300 mg)[26,27].	La gabapentine peut être envisagée chez la femme enceinte pour soulager des symptômes sévères, surtout en cas de douleurs neuropathiques associées ou en présence de mouvements périodiques des jambes durant le sommeil. Il est préférable de l'utiliser après le premier trimestre en raison des données limitées concernant son innocuité durant la grossesse. La gabapentine pourrait être préférée aux benzodiazépines et aux opiacés en cas de prise chronique pendant l'allaitement. Surveiller la sédation et le gain de poids chez l'enfant allaité, surtout s'il est jeune.

Prise en charge pendant l'accouchement et le post-partum

Le syndrome des jambes sans repos n'exige pas de prise en charge particulière pendant la période de l'accouchement. L'état de la grande majorité des patientes s'améliore rapidement dans les six premières semaines du post-partum et un sevrage des médicaments peut alors être envisagé.

Tableau II
Données sur l'innocuité des médicaments utilisés pour le traitement du syndrome des jambes sans repos au cours de la grossesse

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Agonistes dopaminergiques		
Dérivés ergot		
CABERGOLINE	La majorité des données concernent des patientes traitées pour améliorer la fertilité en cas d'hyperprolactinémie. Les traitements ont donc été cessés une fois la grossesse connue la plupart du temps (n=750)[28]. • 1 étude de cohortes rétrospective portant sur 100 femmes traitées au moment de la conception ; arrêt de la médication dans 99 % des cas après une durée médiane de traitement de 4 semaines (1 à 22 semaines) ; doses allant de 0,5 à 1,5 mg par semaine : aucune différence significative par rapport au groupe contrôle en ce qui concerne les malformations majeures[29]. Le développement des enfants exposés était similaire à celui de la population générale (suivis allant de 2 mois à 12 ans)[29]. • 526 expositions recensées dans 3 études observationnelles (prospective ou rétrospective) dans lesquelles le traitement a été cessé en début de grossesse pour la majorité des cas : pas d'augmentation du risque de malformation majeure, d'AS ou d'autres issues défavorables[28,30,31]. Dans une de ces études, 4 enfants sur les 61 qui ont été suivis ont développé des troubles neurologiques (2 diagnostics d'épilepsie et 2 troubles envahissants du développement) qui ont été diagnostiqués durant la troisième et la cinquième année de vie[28]. • 83 naissances vivantes sans anomalie parmi 86 grossesses avec issues connues dans une étude d'efficacité de la cabergoline chez des femmes atteintes de prolactinome ; traitement cessé à 4 semaines de gestation[32]. • 15 femmes traitées durant toute la grossesse dans des notifications ou petites séries de cas : 1 cas de mort *in utero* ; aucune malformation majeure observée chez les autres enfants[28,29,33,34]. • Traitement commencé ou recommencé au deuxième ou troisième trimestre chez une dizaine de femmes : aucune complication rapportée[28,29,34,35].	Les agonistes dopaminergiques ne sont pas des agents de première intention chez la femme enceinte (comme dans la population générale). Les études sur la cabergoline n'indiquent pas un risque augmenté de malformation majeure lorsque le traitement est cessé tôt durant la grossesse. Les données sont trop limitées pour conclure à son innocuité lorsque le traitement est poursuivi durant toute la grossesse.

Non dérivés ergot		
Pramipexole	• Aucun effet tératogène observé chez 2 espèces animales[36] ; diminution des taux d'implantation et augmentation de l'incidence des résorptions totales chez le rat à des doses supérieures aux doses humaines : effet attribué à la diminution de prolactine, une hormone nécessaire à l'implantation chez le rat mais pas chez l'humain[36]. • 1 patiente traitée avec 4,5 mg de pramipexole par jour pour la maladie de Parkinson pendant toute la grossesse : naissance d'un enfant à terme et en santé avec une évaluation normale à 6 mois[37]. • 1 étude observationnelle publiée sous forme de résumé a recensé 5 patientes traitées exclusivement avec le pramipexole (période d'exposition inconnue) : 1 AS et 4 enfants en santé[38]. 3 autres expositions rapportées en association avec la lévodopa : aucune malformation majeure identifiée[38].	Les données disponibles sur le pramipexole et le ropinirole sont insuffisantes pour évaluer le risque tératogène. Ces médicaments ne sont pas recommandés pendant la grossesse. Une exposition fortuite à l'un de ces agents au début de la grossesse ne nécessite cependant pas de suivi obstétrical particulier.
Ropinirole	• Augmentation du taux de malformations des doigts, diminution des poids fœtaux et augmentation des morts fœtales chez le rat à des doses supérieures aux doses humaines[36]. • Aucun effet tératogène identifié chez le lapin lorsqu'administré seul[36]. • Association avec un risque augmenté de polypes de l'endomètre utérin bénins dans 1 étude de carcinogenèse chez la souris[36]. • 1 étude observationnelle publiée sous forme de résumé mentionne le cas d'une patiente traitée avec le ropinirole (période d'exposition inconnue) : naissance d'un enfant en santé[38].	
Anticonvulsivants		
Carbamazépine **Gabapentine** **Prégabaline**	• Voir le chapitre 41 « Épilepsie »	Les anticonvulsivants ne sont pas des agents de première intention pendant la grossesse pour le traitement du syndrome des jambes sans repos. La prégabaline ne devrait pas être utilisée en raison du manque de données concernant son utilisation durant la grossesse. L'utilisation de la gabapentine peut être envisagée en cas de symptômes plus sévères, surtout s'ils s'accompagnent de douleurs neuropathiques ou en présence de mouvements périodiques des jambes durant le sommeil. Il est préférable de l'utiliser après le premier trimestre en raison des données limitées concernant son innocuité durant la grossesse.

Benzodiazépines et apparentés		
CLONAZÉPAM **DIAZÉPAM** **TÉMAZÉPAM** **TRIAZOLAM** **ZOLPIDEM**	• Voir le chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux ».	Un traitement par benzodiazépines est possible au cours de la grossesse. Des complications néonatales transitoires sont cependant été rapportées chez des nouveau-nés exposés en fin de grossesse.
Fer		
FER	• Voir le chapitre 24 « Anémie ».	Les suppléments de fer peuvent être utilisés chez la femme enceinte. Il s'agit d'un traitement de première intention pour le syndrome des jambes sans repos.
Opiacés		
CODÉINE **HYDROCODONE** **HYDRO-MORPHONE** **MÉTHADONE** **MORPHINE** **OXYCODONE** **TRAMADOL**	• Voir le chapitre 40 « Douleur ».	Un traitement par opiacés est possible au cours de la grossesse. La codéine est à privilégier au premier trimestre, car il s'agit de l'agent de cette catégorie dont l'utilisation chez la femme enceinte est la mieux documentée. Pour plus de détails sur les autres agents, le lecteur peut consulter les données présentées dans le chapitre 40 « Douleur ». Des complications néonatales transitoires sont possibles en cas d'utilisation régulière en fin de grossesse.
Précurseurs dopaminergiques		
LÉVODOPA (en association avec la carbidopa ou non)	• 31 femmes enceintes traitées avec la lévodopa en association avec la carbidopa, le bensérazide ou le pramipexole dans une étude observationnelle publiée sous forme de résumé[38]. 30 femmes ont été traitées au moins au premier trimestre et 10 ont continué le traitement pendant toute la grossesse : aucune malformation majeure parmi les 24 naissances vivantes, mais 3 malformations mineures, 1 AS, 1 mort intra-utérine, 6 IVG (pour des raisons médicales ou sociales) et 7 naissances prématurées[38]. • Au moins 50 rapports d'exposition publiés dans la littérature pour la prise en charge de la maladie de Parkinson ou du syndrome de Segawa. Les périodes d'exposition n'étaient pas toujours spécifiées, mais la majorité des patientes étaient traitées pendant toute la grossesse, souvent en association à au moins un autre médicament (carbidopa, bensérazide, amantadine, bromocriptine, sélégiline, pramipexole, pergolide, cabergoline ou entacapone) : 41 naissances sans anomalie, 4 AS, 3 IVG et 3 enfants avec des malformations (hernie inguinale, défaut du septum ventriculaire ne nécessitant pas de traitement chirurgical, ventricule unique et atrésie pulmonaire)[36,39-54]. 1 cas de complication néonatale avec convulsions à 1 heure de vie et pneumonie (enfant exposé à la lévodopa, la carbidopa, l'entacapine et la bromocriptine)[47].	La lévodopa n'est pas recommandée pour le traitement du syndrome des jambes sans repos chez la femme enceinte. Les données disponibles sont trop limitées pour évaluer clairement les risques. Aucun suivi obstétrical spécifique n'est cependant recommandé en cas d'exposition fortuite en début de grossesse.

Lévodopa (en association avec la **carbidopa** ou non) (suite)	• 6 femmes ayant reçu de la lévodopa au deuxième ou troisième trimestre en dose unique ou sur quelques jours : naissance de 6 enfants sans anomalie[36]. • 25 femmes exposées à la carbidopa en association à la lévodopa pendant toute la grossesse (cas inclus dans les données sur la lévodopa) : aucune malformation majeure parmi les naissances, mais au moins 3 AS[38,40,42,44,48-50,54].	

AS : avortement spontané ; IVG : interruption volontaire de grossesse

Tableau III
Données sur l'innocuité des médicaments utilisés pour le traitement du syndrome des jambes sans repos durant l'allaitement

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Agonistes dopaminergiques		
• Aucune étude sur le transfert dans le lait maternel n'a été retracée pour ces médicaments. • Les agonistes dopaminergiques diminuent les taux plasmatiques de prolactine et peuvent inhiber la production de lait. • La cabergoline est utilisée pour inhiber la lactation en post-partum lorsque nécessaire.		
Cabergoline[55]	• BO : inconnue • LPP : 0-42 % • T½ : 63-69 heures	Les agonistes dopaminergiques ne sont pas recommandés chez la femme qui allaite en raison des données limitées et de la diminution potentielle de la production de lait.
Pramipexole[55]	• BO : > 90 % • LPP : 15 % • T½ : 8 heures	
Ropinirole[55]	• BO : 45-55 % • LPP 10-40 % • T½ : 6 heures	
Anticonvulsivants		
Carbamazépine **Gabapentine** **Prégabaline**	• Voir le chapitre 41 « Épilepsie ».	Les anticonvulsivants ne sont pas des agents de première intention pour le traitement du syndrome des jambes sans repos chez la femme qui allaite. La gabapentine peut être envisagée en cas de symptômes sévères accompagnés de douleurs neuropathiques ou en présence de mouvements périodiques des jambes durant le sommeil. Il n'est pas nécessaire d'interrompre l'allaitement chez les patientes traitées avec la carbamazépine ou la gabapentine. La prégabaline devrait être évitée en raison du manque de données sur son innocuité durant l'allaitement. Voir le chapitre 41 « Épilepsie » pour les recommandations de suivi.

Benzodiazépines et molécules apparentées		
CLONAZÉPAM **DIAZÉPAM** **TÉMAZÉPAM** **TRIAZOLAM** **ZOLPIDEM**	• Voir le chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux ».	Un traitement par benzodiazépine n'est pas contre-indiqué pendant l'allaitement. Voir le chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux » pour les molécules à privilégier. Surveiller les signes de sédation chez l'enfant allaité.
Fer		
FER	• Voir le chapitre 24 « Anémie ».	Les suppléments de fer sont compatibles avec l'allaitement.
Opiacés		
CODÉINE **HYDROCODONE** **HYDROMORPHONE** **MÉTHADONE** **MORPHINE** **OXYCODONE** **TRAMADOL**	• Voir le chapitre 40 « Douleur ».	Un traitement par opiacés n'est pas contre-indiqué pendant l'allaitement. Voir le chapitre 40 « Douleur » pour le choix de l'opiacé à privilégier. Surveiller les signes de toxicité aux opiacés chez l'enfant exposé.
Précurseur dopaminergique		
LÉVODOPA (en association avec la carbidopa ou non)	• **Lévodopa**[55] - BO : 30 %, - LPP : minime - T½ : 0,75-1,5 heure • **Carbidopa**[55] - BO : 40-70 % - LPP : 36 % - T½ : 1-2 heures • 1 patiente traitée avec l'association lévodopa/carbidopa (200/50 mg 4 fois par jour). Dosage des concentrations dans le lait à 4,5 mois en post-partum après la prise de formes à libérations prolongée et immédiate : expositions maximales à la lévodopa estimées à 0,4 % et 0,9 % de la DMAP respectivement pour chaque formulation[51]. • Aucune donnée sur le transfert dans le lait de la carbidopa. • 2 études portant sur 13 femmes traitées avec lévodopa (en association ou non avec la carbidopa) pendant la première semaine du post-partum et qui ont eu des dosages de prolactine plasmatique: diminution significative des taux plasmatiques de prolactine pouvant aller jusqu'à 87 %, diminution plus légère en association avec la carbidopa[56,57].	La lévodopa (en association ou non à la carbidopa) n'est pas un agent de première intention pendant l'allaitement en raison du manque de données disponibles. Si le traitement est nécessaire toutefois, il ne semble pas justifié de suspendre l'allaitement. Une altération de la production de lait est cependant possible.

BO : biodisponibilité orale ; LPP : liaison aux protéines plasmatiques ; T½ : demi-vie d'élimination ; DMAP : dose maternelle ajustée au poids

Références

1. Benes H, Walters AS, Allen RP, Hening WA, Kohnen R. « Definition of restless legs syndrome, how to diagnose it, and how to differentiate it from RLS mimics ». *Mov Disord* 2007 ; 22 Suppl 18 : S401-8.
2. O'Keeffe ST. « Restless legs syndrome. A review ». *Arch Intern Med* 1996 ; 156 : 243-8.
3. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J. « Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health ». *Sleep Med* 2003 ; 4 : 101-19.
4. Lavigne GJ, Montplaisir JY. « Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians ». *Sleep* 1994 ; 17 : 739-43.
5. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, et al. « Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study ». *Arch Intern Med* 2005 ; 165 : 1286-92.
6. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. « Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population ». *Arch Intern Med* 2004 ; 164 : 196-202.
7. Alves DA, Carvalho LB, Morais JF, Prado GF. « Restless legs syndrome during pregnancy in Brazilian women ». *Sleep Med* 2010 ; 11 : 1049-54.
8. Manconi M, Govoni V, De Vito A, et al. « Restless legs syndrome and pregnancy ». *Neurology* 2004 ; 63 : 1065-9.
9. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. « Epidemiology of restless legs symptoms in adults ». *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 2137-41.
10. Suzuki K, Ohida T, Sone T, et al. « The prevalence of restless legs syndrome among pregnant women in Japan and the relationship between restless legs syndrome and sleep problems ». *Sleep* 2003 ; 26 : 673-7.
11. Tunc T, Karadag YS, Dogulu F, Inan LE. « Predisposing factors of restless legs syndrome in pregnancy ». *Mov Disord* 2007 ; 22 : 627-31.
12. Ekbom K, Ulfberg J. « Restless legs syndrome ». *J Intern Med* 2009 ; 266 : 419-31.
13. Sikandar R, Khealani BA, Wasay M. « Predictors of restless legs syndrome in pregnancy: a hospital based cross sectional survey from Pakistan ». *Sleep Med* 2009 ; 10 : 676-8.
14. Dzaja A, Wehrle R, Lancel M, Pollmacher T. « Elevated estradiol plasma levels in women with restless legs during pregnancy ». *Sleep* 2009 ; 32 : 169-74.
15. Ghorayeb I, Bioulac B, Scribans C, Tison F. « Perceived severity of restless legs syndrome across the female life cycle ». *Sleep Med* 2008 ; 9 : 799-802.
16. Lee KA, Zaffke ME, Baratte-Beebe K. « Restless legs syndrome and sleep disturbance during pregnancy: the role of folate and iron ». *J Womens Health Gend Based Med* 2001 ; 10 : 335-41.
17. Cesnik E, Casetta I, Turri M, et al. « Transient RLS during pregnancy is a risk factor for the chronic idiopathic form ». *Neurology* 2010 ; 75 : 2117-20.
18. Arnulf I. « Symptômes et critères du SJSR ». In : Krieger J, éd. *Le syndrome des jambes sans repos*. Paris : John Libbey Eurotext, 2006.
19. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, et al. « Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale for restless legs syndrome ». *Sleep Med* 2003 ; 4 : 121-32.
20. Hening WA. « Current guidelines and standards of practice for restless legs syndrome ». *Am J Med* 2007 ; 120 (Suppl 1) : S22-7.
21. Djokanovic N, Garcia-Bournissen F, Koren G. « Medications for restless legs syndrome in pregnancy ». *JOGC* 2008 ; 30 : 505-7.
22. Restless Legs Syndrome Foundation. *RLS Medical Bulletin*, 2005. www.rls.org/ [consulté le 28 septembre 2011].
23. Yeh P, Walters AS, Tsuang JW. « Restless legs syndrome: a comprehensive overview on its epidemiology, risk factors, and treatment ». *Sleep Breath* 2012 ; 16 : 987-1007. (Epub)
24. Haba-Rubio J, Krieger J. « Prise en charge d'un malade atteint du syndrome des jambes sans repos ». *Presse Med* 2010 ; 39 : 571-8.
25. Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP, et al. « An algorithm for the management of restless legs syndrome ». *Mayo Clin Proc* 2004 ; 79 : 916-22.
26. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, De la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. « Treatment of restless legs syndrome with gabapentin. A double-blind, cross-over study ». *Neurology* 2002 ; 59 : 1573-9.
27. Happe S, Klösch G, Saletu B, Zeitlhofer J. « Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with gabapentin ». *Neurology* 2001 ; 57 : 1717-9.
28. Stalldecker G, Mallea-Gil MS, Guitelman M, et al. « Effects of cabergoline on pregnancy and embryo-fetal development: retrospective study on 103 pregnancies and a review of the literature ». *Pituitary* 2010 ; 13 : 345-50.

29. Lebbe M, Hubinont C, Bernard P, Maiter D. « Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women ». *Clin Endocrinol* 2010 ; 73 : 236-42.
30. Colao A, Abs R, Barcena DG, Chanson P, Paulus W, Kleinberg DL. « Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study ». *Clin Endocrinol* 2008 ; 68 : 66-71.
31. Ricci E, Parazzini F, Motta T, et al. « Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation ». *Reprod Toxicol* 2002 ; 16 : 791-3.
32. Ono M, Miki N, Amano K, et al. « Individualized high-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas ». *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95 : 2672-9.
33. Banerjee A, Wynne K, Tan T, et al. « High dose cabergoline therapy for a resistant macroprolactinoma during pregnancy ». *Clin Endocrinol* 2009 ; 70 : 812-3.
34. Laloi-Michelin M, Ciraru-Vigneron N, Meas T. « Cabergoline treatment of pregnant women with macroprolactinomas ». *Int J Gynaecol Obstet* 2007 ; 99 : 61-2.
35. Liu C, Tyrrell JB. « Successful treatment of a large macroprolactinoma with cabergoline during pregnancy ». *Pituitary* 2001 ; 4 : 179-85.
36. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation.* 9th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2011.
37. Mucchiut M, Belgrado E, Cutuli D, Antonini A, Bergonzi P. « Pramipexole-treated Parkinson's disease during pregnancy ». *Mov Disord* 2004 ; 19 : 1114-5.
38. Dostal M, Felberg M, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. « Treatment of restless legs syndrome during pregnancy ». *Reprod Toxicol.* 2010 ; 30 : 236-7.
39. Allain H, Bentue-Ferrer D, Milon D, Moran P, Jacquemard F, Defawe G. « Pregnancy and parkinsonism. A case report without problem ». *Clin Neuropharmacol* 1989 ; 12 : 217-9.
40. Ball MC, Sagar HJ. « Levodopa in pregnancy ». *Mov Disord* 1995 ; 10 : 115.
41. Campos-Sousa RN, Almeida KJ, Dos Santos AR, Lopes-Costa PV, da Silva BB. « Multiparity after an initial diagnosis of Parkinson's disease: a report on a rare case ». *Fertil Steril* 2008 ; 90 : 2005 e1-2.
42. Cook DG, Klawans HL. « Levodopa during pregnancy ». *Clin Neuropharmacol* 1985 ; 8 : 93-5.
43. De Mari M, Zenzola A, Lamberti P. « Antiparkinsonian treatment in pregnancy ». *Mov Disord* 2002 ; 17 : 428-9.
44. Golbe LI. « Parkinson's disease and pregnancy ». *Neurology* 1987 ; 37 : 1245-9.
45. Ha DE, Legendre G, Colau JC. « Maladie de Parkinson juvénile et prématurité récidivante. À propos d'un cas ». *Gynecol Obstet Fertil* 2007 ; 35 : 224-7.
46. Hagell P, Odin P, Vinge E. « Pregnancy in Parkinson's disease: a review of the literature and a case report ». *Mov Disord* 1998 ; 13 : 34-8.
47. Lindh J. « Short episode of seizures in a newborn of a mother treated with levodopa/carbidopa/entacapone and bromocriptine ». *Mov Disord* 2007 ; 22 : 1515.
48. Nomoto M, Kaseda S, Iwata S, Osame M, Fukuda T. « Levodopa in pregnancy ». *Mov Disord* 1997 ; 12 : 261.
49. Scott M, Chowdhury M. « Pregnancy in Parkinson's disease: unique case report and review of the literature ». *Mov Disord* 2005 ; 20 : 1078-9.
50. Shulman LM, Minagar A, Weiner WJ. « The effect of pregnancy in Parkinson's disease ». *Mov Disord* 2000 ; 15 : 132-5.
51. Thulin PC, Woodward WR, Carter JH, Nutt JG. « Levodopa in human breast milk: clinical implications ». *Neurology* 1998 ; 50 : 1920-1.
52. von Graevenitz KS, Shulman LM, Revell SP. « Levodopa in pregnancy ». *Mov Disord* 1996 ; 11 : 115-6.
53. Watanabe T, Matsubara S, Baba Y, Tanaka H, Suzuki T, Suzuki M. « Successful management of pregnancy in a patient with Segawa disease: case report and literature review ». *J Obstet Gynaecol Res* 2009 ; 35 : 562-4.
54. Serikawa T, Shimohata T, Akashi M, et al. « Successful twin pregnancy in a patient with parkin-associated autosomal recessive juvenile parkinsonism ». *BMC Neurol* 2011 ; 11 : 72.
55. Thomson Reuters. *DRUGDEX® System (version électronique).* Greenwood Village, Colorado, USA. www.thomsonhc.com [consulté le 28 septembre 2011]
56. Petraglia F, De Leo V, Sardelli S, et al. « Prolactin changes after administration of agonist and antagonist dopaminergic drugs in puerperal women ». *Gynecol Obstet Invest* 1987 ; 23 : 103-9.
57. Rao R, Scommegna A, Frohman LA. « Integrity of central dopaminergic system in women with postpartum hyperprolactinemia ». *Am J Obstet Gynecol* 1982 ; 143 : 883-7.

Chapitre 45

Dépression et troubles anxieux

Brigitte Martin et Martin St-André

Introduction

La période périnatale est l'un des moments les plus marquants de la vie d'une femme. Cette période est souvent décrite comme une « crise du développement » et se caractérise non seulement par des transformations physiologiques et neurophysiologiques importantes, mais aussi par des remaniements psychiques profonds. La future mère vit un cortège d'émotions intenses qui incluent le plaisir, l'émerveillement, la fierté, l'excitation ainsi que des états plus négatifs comme l'angoisse devant la nouveauté, les peurs sur le plan somatique et des périodes normales d'anxiété, de tristesse et de remises en question identitaires en lien avec la transition vers le rôle parental[1].

Dans une société qui privilégie l'autonomie, la réalisation de soi, le plaisir et la performance, donner naissance à un enfant comporte plusieurs défis. Ce contexte complique souvent la tâche des parents lors de la transition vers la parentalité, une période qui entraîne d'inévitables moments de malaise et de dépendance face à l'entourage. De plus, les parents et les cliniciens naviguent dans un contexte qui valorise les solutions biomédicales aux problèmes de l'existence et peine encore à offrir des solutions intégrées pour répondre aux besoins d'accompagnement émotionnel durant la période périnatale. Ceci explique en partie le fait que l'utilisation d'antidépresseurs durant la grossesse a quadruplé en Amérique du Nord durant la dernière décennie[2,3].

Par ailleurs, la tâche des cliniciens est rendue complexe par la prolifération de recherches récentes démontrant que le stress durant la grossesse et la présence de

différentes psychopathologies anténatales non traitées, notamment la dépression et l'anxiété, peuvent avoir des conséquences négatives sur la santé physique et psychique de la mère, mais aussi sur les issues de grossesse et le développement neurocomportemental du jeune enfant[4].

Entre la médicalisation à tout crin des conditions périnatales et la juste reconnaissance du besoin de traitement psychopharmacologique de conditions précisément identifiées, le clinicien doit chercher un équilibre en appuyant sa démarche diagnostique sur une évaluation rigoureuse de la symptomatologie de chaque patiente ainsi que sur les lignes directrices de traitement, qui sont de mieux en mieux établies[5].

Troubles de l'humeur

Les troubles de l'humeur de l'ante-partum et du post-partum peuvent être regroupés en trois catégories : le *blues* ou cafard du post-partum, la dépression majeure et le trouble de l'adaptation.

B*lues* ou cafard du post-partum

On retrouve cette condition chez 30 à 80 % des femmes qui ont donné naissance. Elle dure généralement entre 48 et 96 heures et survient dans les deux premières semaines après la naissance. Les manifestations de l'humeur sont surtout marquées par des pleurs irrépressibles et de l'hypersensibilité affective. Cette condition ne constitue pas en soi une condition psychiatrique[6].

Dépression majeure

Épidémiologie

La grossesse ne protège pas de la dépression. Les symptômes dépressifs sont fréquents en période anténatale et des études révèlent une incidence de dépression anténatale pouvant atteindre 10 % à 15 %[7,8], soit une incidence similaire à celle décrite hors grossesse. La dépression du post-partum est l'une des complications les plus fréquentes de la grossesse. Cette condition constitue le motif principal de référence en psychiatrie périnatale[9].

Facteurs de risque

Le risque est augmenté significativement chez les femmes qui ont déjà présenté une dépression périnatale, des épisodes dépressifs, de l'anxiété anténatale importante, un parcours de vie traumatique, des facteurs de vulnérabilité médicale particulière ou encore une diathèse familiale de troubles de l'humeur. On peut aussi citer parmi les facteurs de risque le stress socio-économique, l'absence relative d'un réseau de soutien, les difficultés conjugales, la migration et la perte de sommeil durant la grossesse[10]. On sait aussi que la dépression ou l'anxiété anténatale prédit

fortement la dépression postnatale. Le clinicien doit alors exercer une vigilance particulière[11]. De plus, le stress en lien avec les caractéristiques tempéramentales et médicales du nourrisson peut ajouter au risque de dépression périnatale[7].

Symptomatologie

En période anténatale, le tableau symptomatique s'apparente à celui de la dépression majeure telle que décrite par les critères diagnostiques du DSM-IV-tr. Les symptômes de fatigue, de baisse de la libido et de perturbations du sommeil sont cependant moins spécifiques. Le clinicien doit particulièrement tenir compte du degré de dysfonction de la patiente, d'un gain pondéral sous-optimal et de la présence de signes de ralentissement ou d'idées suicidaires.

Les critères diagnostiques en période postnatale sont les mêmes que ceux du DSM-IV-tr pour la dépression majeure. À cette symptomatologie classique de dépression s'ajoutent souvent des symptômes plus « spécifiques » de la dépression postnatale, par exemple la culpabilité excessive envers le bébé, le sentiment subjectif de la difficulté à s'attacher au bébé, les phobies d'impulsion (par ex., heurter involontairement le bébé) ou l'autodépréciation face au rôle maternel. Le clinicien peut utiliser l'échelle d'Edimbourg comme outil de dépistage amplement validé[12,13]. La version française validée est accessible en ligne[14]. L'incidence de la dépression postnatale augmente progressivement durant la première année du post-partum, ce qui peut paradoxalement nuire au dépistage lorsque les symptômes évoluent à bas bruit, *a fortiori* si la femme tend à masquer ses symptômes parce qu'elle ressent de la honte.

La dépression du post-partum qui s'inscrit dans une problématique de maladie affective bipolaire devrait faire l'objet d'une attention toute particulière (voir le chapitre 46 « Maladie bipolaire et troubles psychotiques »), notamment en raison du risque de virage hypomaniaque ou maniaque en post-partum[15].

Trouble de l'adaptation

Ce diagnostic peut être considéré quand la perturbation de l'humeur chez une femme en période périnatale ne correspond pas aux critères de la dépression majeure. Une perturbation significative du fonctionnement doit être notée. Aux fins de ce chapitre sur la pharmacothérapie, on retiendra la dimension réactionnelle du trouble de l'adaptation et sa sévérité moindre.

Comme pour la dépression majeure, les perturbations de l'humeur en période périnatale sont souvent liées à des événements intrapsychiques, interpersonnels et sociaux qui doivent faire l'objet d'une intervention spécifique. Par exemple, les phénomènes de transformation identitaire, de dépendance accrue face à l'entourage, de réactivation de conflits face à la famille d'origine, de réactivation de deuils anciens dont celui de sa propre enfance et de réactivation du vécu migratoire peuvent tous contribuer au développement d'un trouble de l'adaptation. Ces enjeux et leurs conséquences peuvent bien répondre à une intervention

psychothérapeutique (thérapies interpersonnelles, cognitivo-comportementales, psychodynamiques, systémiques, etc.)[16,17].

Le travail en réseau avec les ressources des milieux de première ligne et communautaire constitue aussi un autre moyen de favoriser l'adaptation de la jeune mère et de sa famille. Un essai avec ces dernières approches thérapeutiques non pharmacologiques se révèle souvent très indiqué. Une intervention pharmacothérapeutique, par exemple avec un anxiolytique, peut occasionnellement être envisagée.

Troubles anxieux

L'anxiété constitue un affect normal pendant la grossesse, en particulier au premier trimestre, lorsque des sentiments d'ambivalence normale se manifestent, et au troisième trimestre, à l'approche de l'accouchement. Des niveaux d'anxiété cliniquement significatifs ont toutefois été retrouvés chez 21 % des participantes dans une étude de grande envergure[11].

Chez les femmes qui présentent une prédisposition anxieuse, on retrouve fréquemment des exacerbations d'anxiété généralisée avec des manifestations de tension somatique et d'insomnie en plus des symptômes psychiques habituels. De même, on peut retrouver une exacerbation de trouble panique avec ou sans agoraphobie ou de trouble de phobie sociale, car la grossesse entraîne une plus grande exposition sociale et des négociations et des échanges plus soutenus avec l'entourage immédiat et distant (famille d'origine, milieu médical, milieu de travail, etc.)[18].

Le trouble de stress post-traumatique peut être exacerbé en cours de grossesse chez les femmes qui ont vécu des situations traumatiques d'origine interpersonnelle (sévices physiques ou sexuels dans l'enfance, accident, etc.) ou médicale au cours de leur vie. Ces femmes présentent un risque augmenté de complication obstétricale[18,19].

Le trouble obsessionnel compulsif peut aussi connaître une évolution défavorable en cours de grossesse. Il arrivera parfois qu'il se déclare *de novo* en post-partum et nécessite une intervention vigoureuse[7].

Principes généraux de traitement

Risques d'une psychopathologie non traitée

L'intervention durant la grossesse vise à équilibrer les risques pour la mère et pour l'enfant. Il s'agit d'une période où il est impossible, au sens strict, de ne rien faire, car les risques de ne pas traiter une condition psychiatrique doivent toujours être contrebalancés par les risques associés à l'instauration d'un traitement. Des données les plus récentes ont toutefois permis de sensibiliser de plus en plus les

cliniciens, les femmes enceintes et leur famille à « craindre davantage la maladie que le traitement »[20].

Une psychopathologie non traitée durant la grossesse peut entraîner les risques suivants : décompensation de la mère avec risque d'impulsivité et de trouble du jugement ; entrave au suivi prénatal ; inobservance des traitements médicaux ; altération des fonctions physiologiques (par ex., menace de travail prématuré) ; entrave à la préparation concrète pour l'arrivée du nourrisson ; rupture du réseau social ; possibilité d'effets indésirables « directs » sur le fœtus, notamment par le passage de taux élevés de cortisol transplacentaire ; risque de suicide et d'infanticide ; risque d'exposition au tabac, à l'alcool et aux drogues[7,8].

Dépression postnatale

La dépression postnatale non traitée constitue non seulement un facteur de morbidité significative chez la mère, mais elle risque également d'avoir des effets importants sur le développement du jeune enfant : perturbations du développement social, émotionnel et cognitif de l'enfant ; problèmes précoces dans l'interaction mère-enfant avec un impact possible sur le lien d'attachement ; effets sur le couple et la famille[21]. Bien qu'il faille souvent avoir recours aux approches psychopharmacologiques, les approches psychothérapeutiques demeurent une composante essentielle du traitement de la dépression postnatale et apportent un effet « antidépresseur » significatif, souvent en combinaison avec une médication[22].

Troubles anxieux

Comme pour les troubles de l'humeur, les troubles anxieux ont été associés à une morbidité obstétricale significative, et en particulier à un risque accru de contractions prématurées[23]. L'anxiété maternelle non traitée est aussi reconnue comme un facteur de risque pour le développement du jeune enfant[24].

Prendre un médicament durant la grossesse : des significations

Pour la majorité des patientes, la prise d'un médicament durant la grossesse va bien au-delà de la question des risques et des bénéfices de l'exposition. Le praticien, qu'il soit prescripteur ou non, doit être sensibilisé aux dimensions plus « subjectives » de la prise d'un médicament. Les symptômes psychiques de la grossesse sont-ils vécus comme des « échecs » d'une tentative réparatrice par la grossesse ? Le fait de recevoir un médicament constitue-t-il un « échec » ou une « preuve » que l'on prend bien soin de soi ? Prendre un médicament est-il associé à l'idée de « protéger » son bébé ou, au contraire, à un sentiment de culpabilité envers lui ? Le traitement est-il vécu comme une « preuve » que la femme enceinte est en train de devenir « malade » comme un membre de sa famille ? Dans tous les cas, le clinicien doit se montrer particulièrement sensible et porter une attention spéciale aux messages véhiculés par les différents professionnels au sujet des risques et des bénéfices du traitement.

Poursuite ou arrêt d'un traitement antidépresseur ou anxiolytique en début de grossesse

Le risque de rechute de dépression majeure en cours de grossesse est réel. Dans une étude, les deux tiers des femmes dont la dépression était maîtrisée et qui avaient cessé leur médication avant la conception ont subi une rechute au cours de la grossesse, comparativement à un quart des femmes ayant poursuivi leur traitement[25]. Les femmes de cette cohorte avaient cependant de lourds antécédents psychiatriques : ces chiffres peuvent donc être moindres pour les patientes qui ne présentent pas de comorbidités ou qui sont en traitement pour un premier épisode de dépression. Avant de décider de poursuivre ou non le traitement, il est essentiel de documenter la présence de symptômes résiduels de dépression et la réponse antérieure au traitement, dont les psychothérapies, de bien suivre l'humeur maternelle et de peser les avantages et les inconvénients d'intervenir tous les trimestres de la grossesse. En effet, le premier trimestre est une période particulièrement sensible sur le plan du développement embryonnaire[5].

Quand considérer une intervention prophylactique en post-partum ?

La décision d'intervenir de façon prophylactique en post-partum pour traiter la dépression doit tenir compte des épisodes antérieurs (sévérité, fréquence, récurrence et proximité du dernier épisode), de la vitesse d'apparition antérieure des symptômes, de la fiabilité de la patiente, de la disponibilité des ressources d'aide non médicale ainsi que du contexte familial et du réseau.

Données sur l'innocuité des médicaments au cours de la grossesse

Le choix d'un antidépresseur pour une femme qui planifie une grossesse ou qui est enceinte doit tenir compte des données d'innocuité du médicament durant la grossesse (voir tableaux I et II), mais aussi de la réponse clinique antérieure à un agent ou à une classe de médicaments, de la présence de comorbidités, du profil d'effets indésirables, du risque d'interactions médicamenteuses et du désir d'allaiter. Les changements de la pharmacocinétique des antidépresseurs associés à la grossesse ont été brièvement abordés dans le chapitre 3 « Impacts des changements physiologiques sur la pharmacocinétique ».

La vaste majorité des études explorant les conséquences d'une exposition anténatale aux antidépresseurs et aux anxiolytiques sont des études épidémiologiques rétrospectives qui, le plus souvent, sont basées sur des croisements de bases de données administratives[26]. Les limites inhérentes à ces méthodologies de recherche compliquent l'interprétation des résultats et en compromettent parfois la validité[27]. Seule une analyse critique de l'ensemble des données peut nous permettre d'évaluer les risques associés à ces médicaments durant la grossesse.

Une préoccupation croissante concerne le développement neurocomportemental des enfants exposés. Les études qui ont suivi les enfants au-delà de la naissance sont rares et portent souvent sur un nombre limité de patients. Là encore, les nombreux facteurs de confusion, notamment la psychopathologie maternelle et l'environnement postnatal, de même que les contraintes méthodologiques comme l'âge au moment des évaluations, les pertes au suivi et l'hétérogénéité des expositions et des suivis limitent la généralisation des résultats[27].

Tableau I
Données sur l'innocuité des antidépresseurs durant la grossesse

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Antidépresseurs tricycliques et hétérocycliques		
Amitriptyline **Clomipramine** **Désipramine** **Doxépine** **Imipramine** **Maprotiline** **Nortriptyline** **Trimipramine**	• Près de 3 800 expositions au premier trimestre sans preuve d'une augmentation du risque de malformation majeure par rapport au risque de base[26,28-31] ; certaines données anciennes avaient parfois suggéré des associations entre l'utilisation des antidépresseurs tricycliques et des anomalies congénitales (par exemple, lien entre l'amitriptyline et l'imipramine et des anomalies des membres évoqué dans les années 1970), mais ces associations n'ont pas été confirmées. • Augmentation du risque d'anomalie cardiaque (environ 2 fois) avec la clomipramine dans les cohortes du registre suédois[32,33]. • Quelques notifications d'effets indésirables transitoires (retrait, toxicité ou réactions anticholinergiques) chez les nouveau-nés exposés à la fin de la grossesse, généralement à des doses antidépressives : rétention urinaire, iléus et convulsions, notamment avec la clomipramine[28,34]. • Pas de preuve d'un effet néfaste sur le développement neurocomportemental dans 3 études réalisées auprès de 282 enfants d'âge préscolaire exposés durant la grossesse[35-37].	L'ensemble des données sur les antidépresseurs tricycliques n'est pas en faveur d'un risque tératogène. Il faut toutefois faire preuve de prudence étant donné les interactions médicamenteuses et les effets indésirables possibles[38]. L'**amitriptyline**, la **clomipramine** et l'**imipramine** sont les agents de cette classe qui ont été le plus étudiés. La **désipramine** et la **nortriptyline** (les métabolites de l'imipramine et de l'amitriptyline, respectivement) peuvent être privilégiées lorsque des doses antidépressives sont requises pour diminuer les risques d'hypotension et d'effets anticholinergiques[38]. Les observations suggérant une augmentation du risque de malformation cardiaque avec la **clomipramine** devront être répétées avant de pouvoir conclure à un risque accru. Les complications néonatales sont probablement reliées à la dose utilisée à la fin de la grossesse. La surveillance postnatale de routine est suffisante pour les nouveau-nés exposés.
Antipsychotiques de deuxième génération		
Quétiapine	• Voir le chapitre 46 « Maladie bipolaire et troubles psychotiques ».	
Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)		
Phénelzine **Tranylcypromine**	• 21 femmes traitées durant le premier trimestre dans une étude de surveillance : augmentation possible mais non détaillée du risque de malformation majeure[28].	En raison du manque d'information sur leur innocuité durant la grossesse et des risques théoriques d'exacerbation de l'hypertension maternelle et d'hypoperfusion fœtale, les IMAO ne sont pas recommandés durant la grossesse.

Inhibiteurs du recaptage de la dopamine et de la norépinéphrine		
BUPROPION	• 806 expositions dans le registre prospectif du fabricant, en plus de 1 300 expositions dans 2 études épidémiologiques : pas d'augmentation du risque de malformation majeure par rapport au risque de base ou au risque observé dans les groupes de comparaison[39,40,41]. Une réanalyse des données de l'une des études a suggéré un lien possible avec les anomalies du cœur gauche (non statistiquement significatif)[107]. • Dans une étude cas-témoins, une faible augmentation du risque d'anomalie du cœur gauche a été observée à partir d'un nombre limité de cas exposés ; pas d'augmentation du risque d'anomalie cardiaque en général[42]. • Complications maternelles et fœtales peu explorées à ce jour : un cas isolé d'arythmie fœtale[43], lien de causalité indéterminé. • Pas de complication néonatale rapportée jusqu'à présent. • Risque augmenté de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez les enfants exposés *in utero*, selon une étude réalisée à partir de bases de données de réclamations d'assurance[44] ; association basée sur 5 cas seulement, lien de causalité indéterminé.	Les données cumulées jusqu'à présent ne permettent pas de conclure à un risque tératogène élevé et sont rassurantes pour une patiente exposée avant de se savoir enceinte ou dont la condition psychiatrique n'a pas été maîtrisée avec des médicaments dont l'innocuité durant la grossesse est mieux documentée. L'association avec des anomalies cardiaques spécifiques devra être confirmée avant de pouvoir conclure à un risque accru.
Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN)		
DESVENLAFAXINE **DULOXÉTINE** **VENLAFAXINE**	**Malformations congénitales** • Près de 1 500 expositions à la **venlafaxine** dans des études épidémiologiques surtout rétrospectives : risque de malformation congénitale comparable à celui observé dans la population générale ou dans les groupes de comparaison[26,31,45]. • Pas de donnée spécifique retracée pour la **desvenlafaxine**, le métabolite de la venlafaxine. • Une étude publiée sous forme de lettre rapporte 208 expositions à la **duloxétine** en début de grossesse, sans indice d'un risque tératogène augmenté[46]. **Complications obstétricales et fœtales** • Complications peu explorées, mais potentiellement similaires à celles observées avec les ISRS : quelques études ont observé un risque accru d'avortement spontané, de prématurité et de faible poids à la naissance[47,48].	Les données cumulées jusqu'à présent sur la **venlafaxine** ne sont pas en faveur d'un risque tératogène élevé et sont rassurantes pour une patiente dont la condition doit être maîtrisée avec ce médicament. Les conséquences d'une exposition anténatale à la **desvenlafaxine** n'ont pas été étudiées, mais elles sont probablement similaires à celles obtenues avec la molécule-mère. La **duloxétine** devrait être réservée aux patientes qui ne répondent pas bien aux traitements mieux connus. La surveillance postnatale de routine est suffisante pour les nouveau-nés exposés aux IRSN. Comme avec les ISRS, il est recommandé de pouvoir observer l'évolution de l'enfant pendant les 48 heures suivant sa naissance.

Desvenlafaxine **Duloxétine** **Venlafaxine** (suite)	**Complications néonatales** • Complications néonatales observées avec la **venlafaxine** semblables à celles rapportées avec les ISRS[34,49,50] ; aspect peu exploré pour la **duloxétine**, mais au moins 1 rapport de complications néonatales similaires à ce jour[28]. **Développement neurocomportemental** • Dans une étude, le quotient intellectuel des enfants exposés *in utero* à la **venlafaxine** ou à un ISRS était plus faible que celui du groupe témoin, mais similaire à celui des enfants dont la mère était dépressive mais non traitée[52]. La sévérité de la dépression maternelle, mais non l'exposition anténatale à un antidépresseur, permettait de prédire les scores de comportement des enfants.	
Inhibiteurs réversibles de la monoamine oxydase A		
Moclobémide	• Aucune donnée animale n'a été retracée. • 1 cas d'exposition durant la grossesse a été publié ; naissance d'un bébé apparemment en santé[53].	Les données sont insuffisantes pour statuer sur le risque du moclobémide durant la grossesse. Son utilisation devrait être réservée en dernier recours aux femmes qui ne répondent pas aux traitements pharmacologiques mieux connus.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)		
Citalopram **Escitalopram** **Fluoxétine** **Fluvoxamine** **Paroxétine** **Sertraline**	**Malformations congénitales** • Plusieurs milliers d'expositions aux ISRS en début de grossesse (**citalopram** : 9 100 expositions, **escitalopram** : 950 expositions, **fluoxétine** : 7 200 expositions, **fluvoxamine** : 550 expositions, **sertraline** : 6 800 expositions) dans plus de 30 études épidémiologiques, le plus souvent rétrospectives : taux de malformations congénitales généralement comparable à celui observé dans les populations de comparaison ou dans la population générale[26,27,31,45,54-56] ; certaines études ont décelé une augmentation des malformations majeures, notamment cardiaques (entre autres avec la fluoxétine et, plus récemment, avec la sertraline et le citalopram)[27], mais l'ensemble des données n'est pas en faveur d'un risque tératogène significativement élevé. • **Paroxétine** : plus de 7 300 expositions à la paroxétine dans plusieurs études[57] ; augmentation du taux de malformations cardiovasculaires notée dans quelques études, mais pas dans d'autres ; le risque supplémentaire absolu, s'il existe, est estimé à moins de 1 %[57], ce qui correspond à un risque absolu de moins de 2 % comparativement au risque de base d'environ 1 % pour les anomalies cardiovasculaires ; lien dose-réponse suggéré dans une étude[58].	Le **citalopram**, la **fluoxétine** et la **sertraline** sont les ISRS qui ont fait l'objet du plus grand nombre d'études et pour lesquels l'ensemble des données n'est pas en faveur d'un risque tératogène. Jusqu'à présent, seule la **paroxétine** a été associée de façon répétée à une augmentation du risque de malformation cardiovasculaire même si plusieurs autres études n'ont pas permis d'observer cette augmentation. Il est donc préférable de privilégier les autres antidépresseurs lorsqu'on doit commencer un traitement chez une femme enceinte ou en âge de concevoir. Les données actuelles ne justifient pas l'arrêt de la paroxétine chez les femmes dont la condition psychiatrique est stabilisée avec ce traitement. Les recommandations actuelles sur la nécessité d'un examen échocardiographique à la mi-grossesse en cas d'exposition pendant l'organogenèse cardiaque (entre la 5e et la 10e semaine gestationnelle) divergent, ce qui reflète l'état incomplet des connaissances actuelles[8,69]. On peut proposer cet examen supplémentaire au cas par cas en fonction des autres facteurs de risque et des résultats de l'examen échographique morphologique de mi-grossesse.

CITALOPRAM **ESCITALOPRAM** **FLUOXÉTINE** **FLUVOXAMINE** **PAROXÉTINE** **SERTRALINE** (suite)	• Association entre les ISRS et diverses anomalies rares (craniosténose, omphalocèle, anencéphalie, anomalie rénale, sténose du pylore) dans quelques études aux résultats parfois contradictoires ; associations de faible ampleur[27]. **Complications obstétricales et fœtales** • Risque d'avortement spontané augmenté d'environ 1,5 fois dans quelques études et méta-analyses[26,47], mais les méthodologies employées limitent la validité des conclusions. • Risque de prématurité augmenté d'environ 1,5 à 4 fois dans la plupart des études[26] ; impact de faible ampleur sur l'âge gestationnel moyen ; contribution possible de la condition maternelle[59]. • Risque augmenté de faible poids à la naissance ou de faible poids pour l'âge gestationnel dans certaines études, mais pas dans toutes[26] ; faible réduction du poids moyen à la naissance dans les études positives. • Augmentation du risque de prééclampsie dans une étude ne distinguant pas les effets du médicament de la condition maternelle[60] ; ces résultats n'ont pas été confirmés par d'autres études pour le moment. • Pas d'augmentation du risque d'hémorragie du post-partum dans une étude[61]. **Complications néonatales** • Complications néonatales observées de façon transitoire chez 20 à 30 % des nouveau-nés exposés au troisième trimestre ; les complications sont plus souvent respiratoires (tachypnée, détresse respiratoire), centrales (irritabilité, agitation, trémulations, hypotonie ou hypertonie, instabilité de la température corporelle) et digestives (difficultés alimentaires, vomissements), mais parfois aussi métaboliques (hypoglycémie) et cardiaques (allongement de l'intervalle QT). Des complications plus graves sont rarement observées (hypertension pulmonaire ou convulsions observées chez 1 % ou moins des enfants exposés[26,34,62,63]). • Survenue des complications dans les 24 heures suivant la naissance et durée moyenne d'environ 2 à 3 jours et, moins fréquemment, jusqu'à quelques semaines[26,34,62]. • Risque apparemment plus élevé en cas de polythérapie (notamment avec des benzodiazépines) et si l'enfant naît prématurément ; un lien avec la dose a été évoqué, mais il n'a pas encore été confirmé[34]. • Étiologie encore imprécise et possiblement mixte (toxicité sérotoninergique ou sevrage)[34,62,64].	L'étiologie des complications obstétricales et fœtales observées dans les études est incertaine : la condition médicale maternelle, l'exposition à un ISRS et l'exposition indirecte à d'autres facteurs de risque (par ex., tabagisme) contribuent probablement à la vulnérabilité des patientes enceintes traitées pour une condition psychiatrique. La minimisation des facteurs de risque modifiables (tabagisme, exposition à l'alcool, déficits nutritionnels, etc.) ainsi qu'un suivi étroit de ces patientes sont suggérés. Les complications néonatales observées sont généralement passagères, et des complications graves se manifestent rarement. Si on peut être tenté de diminuer ou d'arrêter un traitement avant l'accouchement pour prévenir la survenue d'éventuelles complications néonatales, rappelons que la plupart des patientes présentent des risques significatifs d'exacerbation ou de rechute de leur condition anxiodépressive qui justifieront la poursuite du médicament à l'approche de l'accouchement. Une étude n'a par ailleurs pas montré de bénéfices à cesser le médicament 2 semaines avant l'accouchement sur la survenue des complications néonatales[70]. La surveillance postnatale de routine est suffisante pour les nouveau-nés exposés ; la Société canadienne de pédiatrie recommande une période d'observation d'au moins 48 heures à l'hôpital[69].

Citalopram **Escitalopram** **Fluoxétine** **Fluvoxamine** **Paroxétine** **Sertraline** (suite)	**Développement neurocomportemental** • Pas d'effet néfaste majeur sur le développement neurocomportemental dans la majorité des 11 études réalisées auprès de 530 enfants d'âge préscolaire exposés *in utero* à des antidépresseurs, principalement des ISRS[35,51,65,66] ; 2 de ces études ont mesuré des scores de développement moteur plus faibles dans le groupe exposé, avec des effets de faible ampleur, et une autre a observé un léger délai dans l'atteinte de certaines étapes de développement moteur chez les enfants exposés *in utero*[67]. • Risque augmenté de troubles du spectre de l'autisme chez les enfants exposés *in utero* dans une étude cas-témoins récente[68] ; résultats basés sur 15 enfants exposés seulement ; résultats à reproduire, et lien causal à confirmer.	
Modulateur mixte de la sérotonine		
Trazodone	• 400 expositions sans effet tératogène majeur décelé jusqu'à présent[26,28,71]. • Aucune donnée sur les complications maternelles fœtales et néonatales ou le développement à long terme n'a été retracée.	Si les données disponibles ne montrent pas de risque tératogène, elles sont toutefois insuffisantes pour exclure tous les risques. Ces données sont cependant rassurantes pour une patiente exposée avant de se savoir enceinte ou dont la condition ne peut être stabilisée par des médicaments mieux connus durant la grossesse.
Modulateur de la sérotonine et de la norépinéphrine		
Mirtazapine	• 440 expositions au premier trimestre de la grossesse sans effet tératogène majeur décelé jusqu'à présent[28,45]. • 2 notifications d'effets indésirables chez des nouveau-nés (hypothermie, hyperexcitabilité)[72,73]. • Aucune donnée sur les complications maternelles et fœtales ou le développement à long terme n'a été retracée.	Si les données disponibles ne montrent pas de risque tératogène, elles sont toutefois insuffisantes pour exclure tous les risques. Ces données sont cependant rassurantes pour une patiente exposée avant de se savoir enceinte ou pour qui les options mieux connues en grossesse ne conviennent pas.
Produits de santé naturels		
Acides gras oméga-3	• Voir le chapitre 7 « Produits de santé naturels » pour les données d'innocuité des suppléments d'acide gras oméga-3 durant la grossesse. **Données d'efficacité** • Corrélation faible ou absente entre la consommation d'acides gras oméga-3 (dans la diète ou sous forme de suppléments) et la survenue de la dépression périnatale dans 3 études observationnelles[74].	Les suppléments d'acides gras oméga-3 sont probablement inefficaces pour prévenir la dépression postnatale, même si des questions subsistent quant aux doses optimales, aux ratios idéaux d'ADH et d'AEP et aux sous-populations qui pourraient possiblement bénéficier de ces suppléments.

ACIDES GRAS OMÉGA-3 (suite)	• 5 petites études randomisées évaluant l'efficacité des suppléments d'acides gras oméga-3 pour la prévention ou le traitement de la dépression périnatale chez 380 femmes enceintes ou allaitantes[74] : une seule étude montre une diminution des scores de dépression dans le groupe recevant des suppléments ; études très hétérogènes avec des doses variables (0,2 à 3,4 g par jour), des ratios variables d'ADH et d'AEP, des populations dissemblables et des indications différentes. • Dans une grande étude randomisée récente, le taux de dépression postnatale chez les 1 197 femmes ayant reçu des suppléments d'acides gras oméga-3 (800 mg d'ADH et 100 mg d'AEP par jour) de la mi-grossesse jusqu'à l'accouchement était comparable à celui des 1 202 femmes ayant reçu un placebo[75].	L'efficacité des suppléments d'acides gras oméga-3 pour traiter la dépression périnatale établie n'est pas élucidée ; si on envisage leur utilisation, il faut choisir un produit avec numéro de produit naturel (NPN) attribué par Santé Canada et ne pas dépasser 3 g par jour d'ADH et d'AEP réunis (voir le chapitre 7 « Produits de santé naturels » pour les autres précautions d'utilisation et les contre-indications). L'automédication doit être découragée et les femmes enceintes qui présentent des symptômes dépressifs doivent être adressées à un médecin.
MILLEPERTUIS (*hypericum perforatum*)	Voir le chapitre 7 « Produits de santé naturels » pour les données d'innocuité durant la grossesse.	Le recours à des agents dont l'innocuité durant la grossesse est mieux connue doit être privilégié. Les femmes enceintes qui présentent des symptômes dépressifs devraient être adressées à un médecin.

ADH : acide décosahexanoïque ; AEP : acide eicosapentanoïque

Tableau II
Données sur l'innocuité des antipsychotiques, anxiolytiques, sédatifs et hypnotiques durant la grossesse

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Antipsychotiques de deuxième et troisième générations		
ARIPIPRAZOLE **OLANZAPINE** **PALIPÉRIDONE** **QUÉTIAPINE** **RISPÉRIDONE** **ZIPRASIDONE**	• Voir le chapitre 46 « Maladie bipolaire et troubles psychotiques ».	En raison du manque de données sur l'innocuité de ces médicaments durant la grossesse, il est préférable d'envisager, en première intention, d'autres options pharmacologiques mieux connues comme les benzodiazépines comme anxiolytiques et les ISRS pour la dépression unipolaire.
Benzodiazépines		
ALPRAZOLAM **BROMAZÉPAM** **CHLORDIAZÉPOXIDE** **CLOBAZAM** **CLONAZÉPAM** **CLORAZÉPATE** **DIAZÉPAM** **FLURAZÉPAM** **LORAZÉPAM** **MIDAZOLAM**	Malformations congénitales • Pas d'augmentation du risque de malformation majeure notée dans plusieurs études de cohortes réalisées auprès de milliers de femmes traitées au premier trimestre[28,76-79] ; la plupart des données portent sur le diazépam et le chlordiazépoxide, mais quelques études se sont penchées sur le clonazépam (435 expositions), le lorazépam (750 expositions), l'oxazépam (750 expositions) et l'alprazolam (plus de 1 000 expositions) sans effet tératogène majeur observé.	Les données publiées jusqu'à présent ne suggèrent pas d'association entre une exposition aux benzodiazépines durant la grossesse et un risque majeur d'anomalie. En raison de la possibilité non écartée d'une augmentation du risque de fente labiopalatine, il est préférable de limiter l'utilisation des benzodiazépines pendant la période d'organogenèse lorsque cela est possible.

(suite) **Nitrazépam** **Oxazépam** **Témazépam** **Triazolam**	• Association entre l'exposition au premier trimestre et les fentes labiales ou palatines décelée dans quelques études épidémiologiques cas-témoins hétérogènes rassemblées dans une méta-analyse (RC : 1,79 ; IC95 % : 1,13-2,82)[76] ; le risque absolu, s'il existe, est estimé à environ 2 anomalies labiopalatines pour 1 000 expositions pendant la période d'organogenèse, contre environ 1 pour 1 000 naissances dans la population canadienne. • Autres associations (malformations cardiovasculaires, atrésies digestives ou anales) parfois suggérées par d'autres études cas-témoins ou de surveillance évaluant un grand nombre de variables ; lien de causalité non confirmé pour le moment[28,80,81]. **Complications obstétricales, fœtales et néonatales** • Dans une étude, l'utilisation à la fin de la grossesse est associée à une augmentation du risque (environ 2 fois) de prématurité, de faible poids à la naissance, de score d'Apgar diminué et de problèmes respiratoires[78] ; lien de causalité indéterminé et causalité inverse non exclue ; d'autres études montrent des résultats similaires[82] ou contraires[79]. • Syndrome d'imprégnation (*floppy infant syndrome*) caractérisé par une dépression du système nerveux central (léthargie, hypotonie, hypothermie) et respiratoire (cyanose, apnées) et des difficultés alimentaires rapporté dès la naissance chez les enfants exposés à des doses importantes ou régulières à la fin de la grossesse ; effets transitoires, durée correspondant au temps requis pour éliminer le médicament par l'enfant ; incidence imprécise jusqu'à présent[28,83,84]. • Syndrome de retrait parfois décrit chez les enfants exposés de façon régulière en fin de grossesse : tremblements, hypertonie, hyperactivité, irritabilité, succion augmentée, tachypnée, diarrhée, vomissements ; apparition dans les jours suivant la naissance et durée variable pouvant aller de plusieurs jours à plusieurs semaines ; incidence non précisée jusqu'à présent[28,83,84]. **Développement neurocomportemental** • Similarité entre le syndrome d'exposition aux benzodiazépines et le syndrome d'alcoolisation fœtale suggérée par un chercheur mais contestée par d'autres ; peu de preuves de tératogenèse développementale à ce jour dans de petites cohortes d'enfants exposés *in utero*[28,51,84].	Notons que la formation des lèvres et du palais se déroule de la 7e semaine jusqu'à la 14e semaine de la grossesse, la période critique de développement du palais se situe entre la 8e et la 11e semaine[85]. Les agents à demi-vie courte ou intermédiaire et qui n'ont pas de métabolite actif, comme le **lorazépam** ou l'**oxazépam**, peuvent être préférés si une utilisation régulière est envisagée près du terme, de façon à diminuer les risques de symptômes d'imprégnation pour le nouveau-né[8,84]. L'utilisation des benzodiazépines à plus longue action, comme le **clonazépam**, peut être une autre option pour les patientes anxieuses qui ne répondent pas aux benzodiazépines à courte action et qui ne souhaitent pas prendre un antidépresseur sur une base continue, ou encore pour les patientes qui reçoivent une benzodiazépine comme traitement antiépileptique. Les symptômes de sevrage, rarement observés, sont habituellement contenus avec des mesures non pharmacologiques (emmaillotement, petits boires hypercaloriques, exposition limitée à la lumière et au bruit). À moins d'une exposition chronique, la surveillance postnatale de routine est suffisante pour la plupart des nouveau-nés exposés.

Autres anxiolytiques, sédatifs et hypnotiques		
BUSPIRONE	• Aucun effet tératogène noté chez 2 espèces animales exposées à des doses supérieures à celles utilisées chez l'humain[28]. • Pas de risque tératogène majeur décelé dans une étude de surveillance et une étude observationnelle réalisées auprès de 58 enfants exposés au premier trimestre[28].	Les données cumulées jusqu'à présent sont insuffisantes pour exclure tout risque : l'emploi de cet anxiolytique devrait donc être évité durant la grossesse. Ces données peuvent toutefois rassurer une patiente exposée avant de se savoir enceinte.
ZOLPIDEM **ZOPICLONE**	• Pas d'augmentation du risque de malformation congénitale par rapport à la population de référence dans 3 études épidémiologiques réalisées auprès de 723 enfants exposés à la **zopiclone** et 1 138 enfants exposés au **zolpidem** au début de la grossesse (doses et durées de traitement non précisées)[86-88] ; augmentation du risque d'anomalie intestinale dans l'une des études[86], mais association basée sur 4 cas seulement. • L'utilisation à la fin de la grossesse est associée à un risque accru (environ 2 fois) de prématurité, de faible poids à la naissance, de score d'Apgar diminué et de problèmes respiratoires dans une étude incluant aussi et surtout des benzodiazépines, sans contrôle pour l'exposition aux autres psychotropes ou pour l'indication de traitement[78]. Une autre étude, basée sur un jumelage de bases de données, montre aussi un risque augmenté (environ 1,5 fois) de prématurité, de faible poids à la naissance, de petit poids pour l'âge gestationnel et d'accouchement par césarienne chez les 2 000 femmes traitées pendant au moins 1 mois avec du **zolpidem** au deuxième ou troisième trimestre[88] ; plusieurs facteurs potentiellement confondants n'ont cependant pas été pris en compte (indication du traitement, tabagisme, etc.). Tendances similaires observées dans une petite étude clinique réalisée auprès de 45 femmes traitées avec le **zolpidem**[89]. • Signes de sevrage à la **zopiclone** dans la première semaine de vie dans 1 notification de cas[90].	Les données cumulées jusqu'à présent sont rassurantes pour une patiente exposée au début de la grossesse ou pour qui les options mieux connues (benzodiazépines) ne conviennent pas, mais elles sont cependant insuffisantes pour exclure tous les risques. L'impact d'un traitement prolongé à la **zopiclone** ou au **zolpidem** sur les complications obstétricales et fœtales mérite d'être étudié davantage, en tenant compte des facteurs de confusion possibles (y compris les conditions médicales maternelles concomitantes), avant de conclure à un lien causal. En attendant de confirmer ces risques, il est préférable de privilégier l'administration de ces sédatifs sur une base occasionnelle plutôt que régulière pendant la grossesse.

Données sur l'innocuité des médicaments au cours de l'allaitement

Pour une femme qui reçoit des psychotropes, la décision d'allaiter repose, d'une part, sur les données d'innocuité du psychotrope utilisé (voir tableaux III et IV) et, d'autre part, sur l'analyse que fait la patiente des avantages et des inconvénients de cette décision pour elle-même, son nourrisson et sa famille. Cette analyse peut être influencée par la condition psychique sous-jacente de la patiente. Certaines patientes hésitent à allaiter parce qu'elles craignent d'exacerber leur problème d'humeur ou d'anxiété. D'autres y voient une situation positive et facilitatrice

qui leur permettra de développer un lien avec leur enfant et des routines de vie familiale. Si le clinicien doit faire la promotion de l'allaitement maternel, il doit également veiller à prendre en compte les hésitations d'une patiente psychiquement fragile.

De nombreuses études rapportant le transfert des antidépresseurs dans le lait maternel ont été publiées au cours des dernières années. Les résultats observés, difficilement comparables, varient en fonction des doses maternelles, de l'âge des enfants au moment des prélèvements, des techniques d'analyse du lait maternel et de l'exposition au médicament en fin de grossesse.

La vaste majorité des médicaments antidépresseurs sont jugés compatibles avec l'allaitement. Les effets d'une exposition régulière à une petite quantité d'antidépresseur sur le développement neurocomportemental de l'enfant demeurent peu étudiés, et ce, pour tous les antidépresseurs.

Tableau III
Données sur l'innocuité des antidépresseurs pendant l'allaitement

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Antidépresseurs tricycliques et hétérocycliques		
Amitriptyline **Clomipramine** **Désipramine** **Doxépine** **Imipramine** **Maprotiline** **Nortriptyline** **Trimipramine**	• Mesures dans le lait maternel ou dans le sang des nourrissons de 86 femmes recevant un antidépresseur tricyclique à doses antidépressives, notamment la **nortriptyline** (53 femmes), mais également l'**imipramine** (23 femmes) et l'**amitriptyline** (8 femmes) : faible transfert dans le lait maternel (< 5 % de la DMAP) sans concentrations plasmatiques mesurables chez la plupart des nourrissons[90-92] ; au total, dans la documentation scientifique, au moins 103 enfants allaités et exposés par l'allaitement à des tricycliques sans effet indésirable observé. • Sédation, hypotonie et problèmes respiratoires chez 2 enfants dont la mère prenait de la **doxépine** ; concentrations sanguines élevées chez l'un des enfants[90]. • Pas d'effet néfaste sur le développement neurocomportemental dans quelques séries de cas et 2 études prospectives avec groupe de comparaison comptant 35 enfants exposés par l'allaitement aux antidépresseurs tricycliques et suivis en moyenne jusqu'à l'âge de 3 ans[36,93].	La **doxépine** ne devrait pas être utilisée par la femme qui allaite sans une surveillance étroite de l'enfant. Les autres antidépresseurs de cette classe, notamment la **nortriptyline**, pour laquelle une faible exposition pour le nourrisson a été bien documentée, peuvent être envisagés en période d'allaitement. Étant donné son potentiel d'effets indésirables et d'interactions à des doses antidépressives, cette classe devrait néanmoins être réservée aux femmes dont la condition ne peut être stabilisée par d'autres antidépresseurs. L'utilisation de petites doses pour les autres conditions comme les syndromes douloureux et les migraines ne pose probablement pas de risque. Un suivi de l'état d'éveil de l'enfant allaité et de sa prise de poids est recommandé.

Antipsychotiques de deuxième génération		
QUÉTIAPINE	• Voir le chapitre 46 « Maladie bipolaire et troubles psychotiques ».	L'expérience d'utilisation de la quétiapine chez les mères qui allaitent est moins importante que celle cumulée avec les ISRS, mais les données sur son transfert dans le lait maternel sont rassurantes. Une surveillance des effets potentiels sur le système nerveux du nourrisson (somnolence surtout) est de rigueur.
Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)		
PHÉNELZINE **TRANYLCYPROMINE**	• Aucune donnée sur le transfert dans le lait maternel n'a été retracée.	Les IMAO devraient être évités en période d'allaitement.
Inhibiteurs du recaptage de la dopamine et de la norépinéphrine		
BUPROPION	• Faible passage dans le lait maternel observé chez 15 femmes (≤ 2 % de la DMAP, en comptant parfois les métabolites actifs)[90] ; la plupart des mesures ont été effectuées chez des femmes n'allaitant pas leur enfant. • 10 enfants allaités sans effet indésirable rapporté (suivi à court terme)[90]. • Convulsions rapportées chez 2 enfants allaités dont la mère recevait du bupropion (1 cas rapporté au fabricant, 1 cas publié)[94,95] : lien de causalité difficile à déterminer en raison de l'absence de mesures des concentrations plasmatiques chez les enfants, de la présence d'autres facteurs contributifs (antécédents familiaux de convulsions dans 1 cas) et de doutes sur la relation temporelle dans 1 cas (convulsions observées après 2 doses chez la mère seulement). • Diminution de la production de lait rapportée par quelques femmes selon un clinicien spécialisé en allaitement[96].	En raison des données limitées, l'utilisation du bupropion durant l'allaitement doit être envisagée avec prudence, notamment chez les femmes qui allaitent des enfants très jeunes. Le lien de causalité entre les convulsions observées et l'exposition au médicament par l'allaitement maternel n'a pas pu être établi dans les 2 cas décrits ; ces observations commandent cependant la prudence. Le bupropion devrait être réservé aux femmes dont la condition n'est pas stabilisée avec des antidépresseurs dont l'innocuité pendant l'allaitement est mieux connue. La surveillance des effets indésirables potentiels chez le nourrisson (irritabilité, troubles du sommeil, mouvements anormaux) et de la production de lait est recommandée au début du traitement.
Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN)		
DESVENLAFAXINE **DULOXÉTINE** **VENLAFAXINE**	• Passage modéré dans le lait maternel pour la **venlafaxine** : - Enfants allaités exposés à 3 à 13 % de la DMAP, selon des mesures effectuées dans le lait de 38 femmes allaitant[90-92,97]. - Un tiers des enfants évalués (5 enfants sur 15) ont eu des concentrations plasmatiques de venlafaxine et de son métabolite actif (desvenlafaxine) supérieures à 10 % des concentrations maternelles, avec un écart très variable[97-99] ; la desvenlafaxine contribue significativement aux concentrations plasmatiques mesurées chez les nourrissons.	Un enfant allaité dont la mère est traitée avec la **venlafaxine** ou son métabolite actif, la **desvenlafaxine**, est exposé à des quantités généralement modérées de médicament. Aucun effet indésirable clairement relié à l'exposition au médicament n'a encore été signalé chez les nourrissons. Ces quantités modérées peuvent parfois s'accumuler et entraîner des expositions non négligeables chez certains enfants, en particulier les jeunes enfants (< 2 mois) dont les voies métaboliques sont immatures.

Desvenlafaxine **Duloxétine** **Venlafaxine** (suite)	- Évolution et développement normaux de la majorité des enfants allaités[90] ; 2 enfants ont présenté un gain de poids insuffisant dans une série de cas et 2 autres ont présenté des scores de développement légèrement diminués à 9 et 12 mois ; lien de causalité indéterminé, mères traitées en polythérapie pour dépression majeure[90]. • Passage modéré dans le lait maternel pour la **desvenlafaxine** : - 11 femmes allaitant, enfants exposés à 4 à 11 % de la DMAP[90,100] ; faibles concentrations plasmatiques mesurées chez les nourrissons dont la mère était traitée avec la desvenlafaxine, sans effet indésirable décrit jusqu'à présent. • Passage peu connu mais apparemment faible pour la **duloxétine** : mesures effectuées chez 8 femmes, enfants exposés à < 1 % de la DMAP ; concentrations faibles ou indétectables mesurées chez 2 nourrissons[28].	Les options de traitement mieux connues et associées à une exposition plus faible pour le nourrisson (par ex., sertraline) sont généralement préférables pour les patientes qui allaitent. La venlafaxine et la desvenlafaxine ne sont cependant pas contre-indiquées pendant l'allaitement, en particulier pour les femmes traitées durant la grossesse ou qui ont bien répondu à ces traitements par le passé. Une surveillance des effets indésirables potentiels (irritabilité, difficultés d'alimentation, troubles du sommeil) est néanmoins conseillée. Comme toujours, il est important de s'informer auprès de la mère sur l'état de base du bébé avant de prescrire le médicament. La **duloxétine** devrait être réservée aux patientes qui ne répondent pas aux traitements dont l'innocuité pendant l'allaitement est mieux connue.
Inhibiteurs réversibles de la monoamine oxydase A		
Moclobémide	• Faible passage dans le lait maternel (< 6 % de la DMAP) mesuré chez 8 femmes allaitant recevant 300 à 900 mg par jour[90] ; faible passage confirmé chez 6 autres femmes n'allaitant pas mais ayant donné un échantillon de lait après une dose unique de moclobémide[90]. • Dans la documentation scientifique, au moins 13 enfants allaités sans effet indésirable ou retard de développement observé[90].	Le moclobémide peut être envisagé chez les femmes qui ne répondent pas à des agents dont l'innocuité pendant l'allaitement est mieux connue.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)		
Citalopram **Escitalopram** **Fluoxétine** **Fluvoxamine** **Paroxétine** **Sertraline**	• Faible passage dans le lait maternel, faibles concentrations plasmatiques rarement décelées et effets indésirables rarement rapportés chez les enfants allaités dont les mères sont traitées avec les ISRS suivants[90-92] : - **Paroxétine** : au moins 185 femmes allaitant, enfants exposés à < 5 % de la DMAP. - **Sertraline** : au moins 176 femmes allaitant, enfants exposés à 5 % de la DMAP. - **Fluvoxamine** : au moins 19 femmes allaitant, enfants exposés à < 2 % de la DMAP. • Passage modéré dans le lait maternel, rarement mais parfois élevé, et concentrations plasmatiques faibles ou modérées souvent mesurées chez les nourrissons avec les ISRS suivants[90-92] :	La **sertraline** et la **paroxétine** sont les ISRS dont l'innocuité durant l'allaitement est la mieux documentée. Il faut cependant tenir compte des risques tératogènes possibles associés à la paroxétine (voir tableau I) lorsqu'on commence à administrer ce médicament pour une période prolongée à une femme qui allaite mais qui pourrait désirer une grossesse dans un avenir rapproché.

CITALOPRAM **ESCITALOPRAM** **FLUOXÉTINE** **FLUVOXAMINE** **PAROXÉTINE** **SERTRALINE** (suite)	- **Citalopram** : au moins 83 femmes allaitant, enfants exposés à 1 à 10 % de la DMAP ; quelques effets indésirables bénins (troubles du sommeil, coliques) notés chez 10 % des nourrissons dans une cohorte, une proportion semblable à celle observée dans le groupe témoin[92]. - **Fluoxétine** : au moins 250 femmes allaitant ; enfants généralement exposés à < 10 % de la DMAP, mais parfois davantage (écart des mesures : entre 2 et 19 % de la DMAP) ; prise pondérale ralentie chez les enfants allaités par rapport à un groupe témoin dans une étude, mais pas dans une autre ; effets indésirables parfois notés (coliques, pleurs inconsolables, difficultés d'alimentation)[90]. • Passage faible à modéré mais encore peu connu de l'**escitalopram** dans le lait maternel : - Enfants allaités exposés à 3 à 8 % de la DMAP chez 10 femmes[90,92] ; 11 enfants allaités sans effet indésirable rapporté[90,92] ; une entérocolite nécrosante observée chez un enfant âgé de 5 jours dont la mère recevait de l'escitalopram durant la grossesse et l'allaitement ; lien de causalité indéterminé[90].	Étant donné son passage plus marqué dans le lait maternel et le risque d'accumulation du médicament et de son métabolite, la **fluoxétine** n'est pas considérée comme une option de première intention pour les femmes qui allaitent de jeunes enfants dont le métabolisme hépatique est immature. La fluoxétine n'est cependant pas contre-indiquée pendant l'allaitement, en particulier pour les femmes traitées durant la grossesse. L'enfant allaité est exposé à une quantité moindre de médicament que pendant la période prénatale. Une surveillance des effets indésirables potentiels (irritabilité, difficultés d'alimentation, troubles du sommeil) est cependant conseillée. Comme toujours, il est important de s'informer auprès de la mère sur l'état de base du bébé avant de prescrire le médicament. Le **citalopram** et l'**escitalopram** semblent poser peu de risques, même si l'enfant est exposé à une quantité un peu plus élevée que pour les autres ISRS.
Modulateur mixte de la sérotonine		
TRAZODONE	• Faible passage dans le lait maternel chez 7 femmes (< 1 % de la DMAP, transfert du métabolite actif non mesuré) dont la plupart avaient reçu une dose unique de 50 mg et n'allaitaient pas leur enfant[90]. • Aucun effet indésirable rapporté chez 3 enfants allaités[90].	Bien que limitées, ces données suggèrent que la trazodone pourrait être envisagée chez les femmes qui ne répondent pas à des agents mieux connus.
Modulateur de la sérotonine et de la norépinéphrine		
MIRTAZAPINE	• Faible passage dans le lait maternel chez 11 femmes allaitant (< 5 % de la DMAP) ; concentrations sanguines indétectables ou très faibles chez les enfants allaités, sauf chez un enfant âgé de 2 mois chez qui des concentrations sanguines équivalant à 37 % des concentrations maternelles ont été mesurées[90,101]. • À ce jour, aucun effet indésirable rapporté chez les enfants allaités.	Bien que limitées, les données suggèrent un passage globalement faible dans la majorité des cas. La mirtazapine devrait être réservée aux femmes dont la condition n'est pas stabilisée avec des antidépresseurs dont l'innocuité pendant l'allaitement est mieux connue. Un suivi de l'état d'éveil de l'enfant allaité et de sa prise de poids est recommandé.
Produits de santé naturels		
ACIDES GRAS OMÉGA-3	• Voir le chapitre 7 « Produits de santé naturels » pour les données d'innocuité des suppléments d'acide gras oméga-3 durant l'allaitement.	Aucune étude sur l'efficacité des suppléments d'acides gras oméga-3 pour le traitement de la dépression postnatale n'a été menée à ce jour et une étude n'a pas démontré l'efficacité de ces suppléments dans la prévention de la dépression postnatale[74].

Acides gras oméga-3 (suite)	• Voir le tableau I pour les données sur l'efficacité des suppléments d'acides gras oméga-3 dans le traitement ou la prévention de la dépression périnatale.	Les femmes qui allaitent et qui présentent des symptômes dépressifs devraient être adressées à un médecin. Si on envisage l'utilisation de suppléments durant l'allaitement, il est important de respecter les précautions citées au chapitre 7 « Produits de santé naturels » pour le choix du supplément commercial.
Millepertuis (*hypericum perforatum*)	• Voir le chapitre 7 « Produits de santé naturels » pour les données sur le passage des principes actifs du millepertuis dans le lait maternel.	Les femmes qui allaitent et qui présentent des symptômes dépressifs devraient être adressées à un médecin. Les traitements antidépresseurs dont l'innocuité durant l'allaitement est mieux connue devraient être privilégiés (par ex., sertraline), en particulier si l'enfant allaité est jeune (< 2 mois). La surveillance des effets centraux (sédation, léthargie) chez les nourrissons dont la mère consomme du millepertuis est recommandée.

DMAP : dose maternelle ajustée au poids

Tableau IV
Données sur l'innocuité des antipsychotiques, anxiolytiques, sédatifs et hypnotiques durant l'allaitement

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Antipsychotiques de deuxième et troisième générations		
Aripiprazole **Olanzapine** **Palipéridone** **Quétiapine** **Rispéridone** **Ziprasidone**	• Voir le chapitre 46 « Maladie bipolaire et troubles psychotiques ».	Certains antipsychotiques récents, notamment l'olanzapine et la quétiapine, se retrouvent en faibles concentrations dans le lait maternel. Leur utilisation peut être envisagée chez une femme qui allaite lorsque les autres options sédatives pour lesquelles l'expérience clinique est plus grande (par ex., le lorazépam) ne conviennent pas.
Benzodiazépines		
Alprazolam **Bromazépam** **Chlordiazépoxide** **Clobazam** **Clonazépam** **Clorazépate** **Diazépam** **Midazolam** **Nitrazépam** **Oxazépam** **Témazépam** **Triazolam**	• Passage généralement faible des benzodiazépines suivantes dans le lait maternel après quelques doses et concentrations plasmatiques généralement faibles chez les nourrissons : - **Lorazépam** : 5 femmes avec mesures des concentrations dans le lait : l'enfant allaité reçoit < 4 % des doses pédiatriques journalières connues pour des doses maternelles allant jusqu'à 5 mg par jour[90]. 6 enfants allaités dont la mère recevait une polythérapie comprenant du lorazépam : aucun effet indésirable observé à court terme[100].	La plupart des données retracées reposent sur un petit nombre de femmes allaitant et sur une exposition limitée à quelques doses du médicament à l'étude. Néanmoins, l'utilisation de benzodiazépines occasionnellement ou durant une courte période pendant l'allaitement peut être envisagée[84]. On estime que l'enfant sera généralement exposé à des doses peu susceptibles d'entraîner des effets indésirables.

ALPRAZOLAM **BROMAZÉPAM** **CHLORDIAZÉPOXIDE** **CLOBAZAM** **CLONAZÉPAM** **CLORAZÉPATE** **DIAZÉPAM** **MIDAZOLAM** **NITRAZÉPAM** **OXAZÉPAM** **TÉMAZÉPAM** **TRIAZOLAM** (suite)	- **Midazolam** : 18 femmes avec mesures lactées après une dose unique variant entre 2 mg par voie intraveineuse et 30 mg par voie orale : le nourrisson reçoit < 1,5 % des doses sédatives pédiatriques ; les concentrations lactées sont généralement indétectables 4 heures après la dose ; aucun effet indésirable rapporté à ce jour[90]. - **Nitrazépam** : 10 femmes allaitant avec mesures sériées dans le lait après un traitement de 5 mg le soir au besoin pendant 5 jours, faibles concentrations mesurées : l'enfant allaité reçoit < 1 % des doses pédiatriques ; aucun effet indésirable rapporté[102]. - **Oxazépam** : 3 femmes recevant 15 à 30 mg par jour avec mesures sériées dans le lait : faibles concentrations mesurées, DMAP estimée à 2 % ou moins ; pas d'effet indésirable rapporté à ce jour[90]. - **Témazépam** : 10 femmes avec mesures effectuées dans le lait au moins 10 heures après une dose de 10 ou 20 mg par jour : témazépam indétectable dans le lait de 9 femmes sur 10 et faibles concentrations dans le lait de la dixième femme ; aucun effet indésirable rapporté dans cette étude[90]. • Passage modéré dans le lait maternel des benzodiazépines suivantes, faibles concentrations plasmatiques parfois mesurées chez le nourrisson et effets indésirables rarement rapportés ; il est à noter que plusieurs études n'ont pas mesuré les métabolites actifs : - **Alprazolam** : 8 femmes avec mesures lactées après une dose unique de 0,5 mg : DMAP d'environ 3 %. Signes de sevrage (irritabilité) à l'arrêt de l'allaitement et sédation rarement rapportés chez les nourrissons[90]. - **Clonazépam** : 3 femmes avec mesures lactées : médicament décelable dans le lait de 2 femmes ; l'enfant allaité est exposé à environ 15 à 20 % des doses pédiatriques initiales minimales pour des doses maternelles allant jusqu'à 4 mg par jour[28,90]. Dans une série de cas, concentrations plasmatiques en deçà des limites de détection chez 10 enfants allaités sur 11 dont les mères étaient traitées avec des doses variant entre 0,25 et 2 mg par jour[103]. Effets indésirables (apathie, diminution du gain de poids, respirations périodiques) rarement rapportés chez les nourrissons[90,104].	Les molécules moins lipophiles, qui ont un temps de demi-vie court ou intermédiaire et qui n'ont pas de métabolite actif, comme le **lorazépam** ou l'**oxazépam**, devraient être privilégiées afin de diminuer l'exposition pour l'enfant. Les benzodiazépines dont l'élimination est plus lente ou qui possèdent des métabolites actifs, comme l'**alprazolam**, le **diazépam**, le **flurazépam**, le **nitrazépam**, le **clonazépam**, le **clorazépate** et le **chlordiazépoxide**, peuvent comporter plus de risques d'effets indésirables et devraient être évitées par mesure de prudence, à moins d'en faire une utilisation ponctuelle. Une surveillance de la sédation chez l'enfant allaité est requise si l'exposition est prolongée[84]. Comme toujours, il est important de s'informer auprès de la mère sur l'état de base du bébé avant de prescrire le médicament.

Alprazolam **Bromazépam** **Chlordiazépoxide** **Clobazam** **Clonazépam** **Clorazépate** **Diazépam** **Midazolam** **Nitrazépam** **Oxazépam** **Témazépam** **Triazolam** (suite)	• Passage modéré à élevé pour ces benzodiazépines : - **Clobazam** : 6 femmes avec mesures lactées après 30 mg par jour pendant 5 jours : en incluant le métabolite actif, l'enfant allaité reçoit environ 30 % des doses pédiatriques initiales[105]. - **Diazépam** : DMAP estimée à environ 5 à 12 % en tenant compte d'un métabolite actif, le desméthyldiazépam. L'enfant allaité est exposé à 10 à 20 % des doses pédiatriques sédatives lorsque sa mère reçoit des doses de 10 à 30 mg par jour. L'élimination lente du desméthyldiazépam dans le lait maternel et dans le sang des enfants allaités suggère un risque d'accumulation avec un usage régulier ; effets indésirables (sédation, léthargie) rapportés lors de l'utilisation pendant le travail et durant le postpartum[84]. Présence prolongée de desméthyldiazépam dans le lait maternel et le sang de 7 nourrissons dont les mères avaient reçu une dose unique de **clorazépate**, qui se métabolise en desméthyldiazépam[90]. • Aucune donnée sur l'utilisation du **flurazépam** et du **triazolam** n'a été retracée. Absence de données sur le **chlordiazépoxide**, mais, puisqu'il se métabolise en desméthyldiazépam, les données concernant le diazépam sont probablement applicables. Absence de données sur le **bromazépam**, outre un cas de mort subite d'un nourrisson dont la mère recevait possiblement du bromazépam (lien de causalité indéterminé)[106].	
Autres anxiolytiques, sédatifs et hypnotiques		
Buspirone	• Données pharmacocinétiques[96] : - T½ : 2 à 3 heures. - LPP : 95 %. • Transfert dans le lait maternel non quantifié. • Convulsions rapportées chez un enfant dont la mère recevait plusieurs médicaments, notamment la buspirone ; médicament indétectable dans le lait maternel et le sang de l'enfant (moment du prélèvement et limites de sensibilité non précisés)[28]. • Dans un autre rapport de cas, aucun effet indésirable noté à court terme chez un enfant allaité dont la mère recevait de la buspirone[97].	Les propriétés pharmacocinétiques laissent présager un faible passage dans le lait maternel ; le recours à ce médicament sur une courte période pose probablement peu de risque pour un nourrisson, particulièrement en dehors de la période néonatale. Néanmoins, l'innocuité de l'utilisation prolongée du médicament par une femme qui allaite n'est pas connue.

ZOLPIDEM	• Faible passage dans le lait maternel chez 5 femmes recevant une dose unique de 20 mg : l'enfant allaité reçoit < 1 % de la DMAP ; élimination rapide dans le lait maternel[90].	Les données montrent un faible passage dans le lait maternel : l'utilisation occasionnelle d'une dose au coucher peut être envisagée.
ZOPICLONE	• Faible passage dans le lait maternel chez 12 femmes recevant 7,5 mg pour une dose et une femme recevant 15 mg par jour : l'enfant allaité reçoit < 1 à 3 % de la DMAP ; concentrations maximales dans le lait environ 2,5 heures après la dose et élimination rapide dans le lait maternel[90]. • Concentrations plasmatiques indétectables chez 2 jumelles prématurées allaitées partiellement et dont la mère recevait 15 mg par jour[90] ; aucun effet indésirable noté chez les enfants.	Les données montrent un faible passage dans le lait maternel : l'utilisation occasionnelle d'une dose au coucher peut être envisagée.

DMAP : dose maternelle ajustée au poids ; T½ : temps de demi-vie ; LPP : liaison aux protéines plasmatiques

Références

1. Stern D. *La constellation maternelle*. Paris : Calmann-Lévy; 1997.
2. Andrade SE, Raebel MA, Brown J, et al. « Use of antidepressant medications during pregnancy: a multisite study ». *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:194.e1-5.
3. St-André M, Martin BZ. « Psychopharmacological treatments during pregnancy: risks and benefits for the mother and her infant ». In: Tyano S, Keren M, Herrman H, Cox J, eds. *Parenthood and Mental Health: A bridge between infant and adult psychiatry*. Wiley-Blackwell ed. Oxford; 2010:129-46.
4. Glover V. « Annual Research Review: Prenatal stress and the origins of psychopathology: an evolutionary perspective ». *J Child Psychol Psychiatry* 2011;52:356-67.
5. Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, et al. « The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists ». *Obstet Gynecol* 2009;114:703-13.
6. Kennerley H, Gath D. « Maternity blues. I. Detection and measurement by questionnaire ». *Br J Psychiatry* 1989;155:356-62.
7. Cohen LS, Nonacs RM, eds. *Mood and Anxiety Disorders during Pregnancy and Post-Partum*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2005.
8. ACOG Practice Bulletin No 92. « Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation ». *Obstet Gynecol* 2008;111:1001-20.
9. Gaynes BN, Gavin N, Meltzer-Brody S, et al. « Perinatal depression: prevalence, screening accuracy, and screening outcomes ». *Evid Rep Technol Assess* (Summ) 2005:1-8.
10. Kamysheva E, Skouteris H, Wertheim EH, Paxton SJ, Milgrom J. « A prospective investigation of the relationships among sleep quality, physical symptoms, and depressive symptoms during pregnancy ». *J Affect Disord* 2010;123:317.
11. Heron J, O'Connor TG, Evans J, Golding J, Glover V. « The course of anxiety and depression through pregnancy and the post-partum in a community sample ». *J Affect Disord* 2004;80:65-73.
12. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. « Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale ». *Br J Psychiatry* 1987;150:782-6.
13. Eberhard-Gran M, Eskild A, Tambs K, Opjordsmoen S, Samuelsen SO. « Review of validation studies of the Edinburgh Postnatal Depression Scale ». *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:243-9.
14. Meilleur départ. Centre de ressources sur la maternité, les nouveau-nés et le développement des jeunes enfants de l'Ontario. *Échelle de dépression post-partum d'Édimbourg*, 2012. www.lavieavecunnouveaubebe.ca/resources/EPDS_checklist_fr.pdf [consulté le 3 mars 2012]

15. Sharma V. « A cautionary note on the use of antidepressants in post-partum depression ». *Bipolar Disord* 2006;8:411-4.

16. Dennis CL. « Treatment of post-partum depression, part 2: A critical review of nonbiological interventions ». *J Clin Psychiatry* 2004;65:1252-65.

17. Clarke R. « Perinatal mood and anxiety disorders and mother-infant relationships ». *Inf Mental Hlth J* 2008;29:399-536.

18. Smith MV, Rosenheck RA, Cavaleri MA, Howell HB, Poschman K, Yonkers KA. « Screening for and detection of depression, panic disorder, and PTSD in public-sector obstetric clinics ». *Psychiatr Serv* 2004;55:407-14.

19. Dunkel Schetter C, Tanner L. « Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice ». *Curr Opin Psychiatry* 2012;25:141-8.

20. Blier P. « Pregnancy, depression, antidepressants and breast-feeding ». *J Psychiatry Neurosci* 2006;31:226-8.

21. Goodman SH. « Genesis and epigenesis of psychopathology in children with depressed mothers: toward an integrative biopsychosocial perspective ». In: Cicchetti D, Walker EF, eds. *Neurodevelopmental Mechanisms in Psychopathology*. New York: Cambridge University Press; 2003:428-60.

22. Fitelson E, Kim S, Baker AS, Leight K. « Treatment of post-partum depression: clinical, psychological and pharmacological options ». *Int J Womens Health* 2010;3:1-14.

23. Teixeira JM, Fisk NM, Glover V. « Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: cohort based study ». *BMJ* 1999;318:153-7.

24. Feldman R. « Maternal depression and anxiety across the post-partum year and infant social engagement, fear regulation, and stress reactivity ». *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:919-27.

25. Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, et al. « Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment ». *JAMA* 2006;295:499-507.

26. Udechuku A, Nguyen T, Hill R, Szego K. « Antidepressants in pregnancy: a systematic review ». *Aust N Z J Psychiatry* 2010;44:978-96.

27. Gentile S. « Selective serotonin reuptake inhibitor exposure during early pregnancy and the risk of birth defects ». *Acta Psychiatr Scand* 2011;123:266-75.

28. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk*. 9e éd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

29. McElhatton PR, Garbis HM, Elefant E, et al. « The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS) ». *Reprod Toxicol* 1996;10:285-94.

30. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. « Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines ». *Am J Psychiatry* 1996 ;153:592-606.

31. Simoncelli M, Martin BZ, Bérard A. « Antidepressant use during pregnancy: a critical systematic review of the literature ». *Curr Drug Saf*;2010;5:153-70..

32. Källén BA, Otterblad Olausson P. « Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect ». *Reprod Toxicol* 2003;17:255-61.

33. Källén B, Otterblad Olausson P. « Antidepressant drugs during pregnancy and infant congenital heart defect ». *Reprod Toxicol* 2006;21:221-2.

34. Gentile S. « On categorizing gestational, birth, and neonatal complications following late pregnancy exposure to antidepressants: the prenatal antidepressant exposure syndrome ». *CNS Spectr* 2010;15:167-85.

35. Simon GE, Cunningham ML, Davis RL. « Outcomes of prenatal antidepressant exposure. ». *Am J Psychiatry* 2002;159:2055-61.

36. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, et al. « Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study ». *Am J Psychiatry* 2002;159:1889-95.

37. Misri S, Sivertz K. « Tricyclic drugs in pregnancy and lactation: a preliminary report ». *Int J Psychiatry Med* 1991;21:157-71.

38. Cohen LS, Wang B, Nonacs R, Viguera AC, Lemon EL, Freeman MP. « Treatment of mood disorders during pregnancy and post-partum ». *Psychiatr Clin North Am* 2010;33:273-93.

39. GlaxoSmithKline. *The Bupropion Pregnancy Registry - Final report (1 September 1997 through 31 March 2008)*; 2008.
www.pregnancyregistry.gsk.com/buproprion.html [consulté le 3 mars 2012]

40. Chun-Fai-Chan B, Koren G, Fayez I, et al. « Pregnancy outcome of women exposed to bupropion during pregnancy: a prospective comparative study ». *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:932-6.

41. Cole JA, Modell JG, Haight BR, Cosmatos IS, Stoler JM, Walker AM. « Bupropion in pregnancy and the prevalence of congenital malformations ». *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:474-84.

42. Alwan S, Reefhuis J, Botto LD, Rasmussen SA, Correa A, Friedman JM. « Maternal use of bupropion and risk for congenital heart defects ». *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:52 e1-6.

43. Leventhal K, Byatt N, Lundquist R. « Fetal cardiac arrhythmia during bupropion use ». *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:980-1.

44. Figueroa R. « Use of antidepressants during pregnancy and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in the offspring ». *J Dev Behav Pediatr* 2010 ; 31:641-8.

45. Reis M, Källén B. « Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data ». *Psychol Med* 2010 ; 40:1723-33.

46. Einarson A. Smart K. Vial T et al. « Rates of major malformations in infants following exposure to duloxetine during pregnancy : a preliminary report ». *J Clin Psychiatry* 2012 ; 73:1471.

47. Broy P, Berard A. « Gestational exposure to antidepressants and the risk of spontaneous abortion: a review ». *Curr Drug Deliv* 2010;7:76-92.

48. Ramos E, St-André M, Bérard A. « Association between antidepressant use during pregnancy and infants born small for gestational age ». *Can J Psychiatry* 2010;55:643-52.

49. Boucher N, Koren G, Beaulac-Baillargeon L. « Maternal use of venlafaxine near term: correlation between neonatal effects and plasma concentrations ». *Ther Drug Monit* 2009;31:404-9.

50. Hoppenbrouwers CJ, Bosma J, Wennink HJ, Hilgevoord AA, Heres M, Honig A. « Neonatal seizures on EEG after in utero exposure to venlafaxine ». *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:454-6.

51. Gentile S. « Neurodevelopmental effects of prenatal exposure to psychotric medications ». *Depress Anxiety* 2010;27:675-86.

52. Nulman I, Koren G, Rovet J, et al. « Neurodevelopment of children following prenatal exposure to venlafaxine, SSRIs or untreated maternal depression ». *Am J Psychiatry* 2012 ; 169:1165-74.

53. Rybakowski JK. « Moclobemide in pregnancy ». *Pharmacopsychiatry* 2001;34:82-3.

54. Malm H, Artama M, Gissler M, Ritvanen A. « Selective serotonin reuptake inhibitors and risk for major congenital anomalies ». *Obstet Gynecol* 2011;118:111-20.

55. Colvin L, Slack-Smith L, Stanley FJ, Bower C. « Dispensing patterns and pregnancy outcomes for women dispensed selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy ». *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2011;91:142-52.

56. Klieger-Grossmann C, Weitzner B, Panchaud A, et al. « Pregnancy outcomes following use of escitalopram : A prospective comparative cohort study ». *J Clin Pharmacol* 2012; 52:766-70.

57. Wurst KE, Poole C, Ephross SA, Olshan AF. « First trimester paroxetine use and the prevalence of congenital, specifically cardiac, defects: a meta-analysis of epidemiological studies ». *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*;88:159-70.

58. Bérard A, Ramos E, Rey E, Blais L, St-André M, Oraichi D. « First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage ». *Birth Defects Res Part B Dev Reprod Toxicol* 2007;80:18-27.

59. Wisner KL, Sit DK, Habnusa BH, et al. « Major depression and antidepressant treatment: impact on pregnancy and neonatal outcomes ». *Am J Psychiatry* 2009;166:557-66.

60. Toh S, Mitchell AA, Louik C, Werler MM, Chambers CD, Hernandez-Diaz S. « Selective serotonin reuptake inhibitor use and risk of gestational hypertension ». *Am J Psychiatry* 2009;166:320-8.

61. Salkeld E, Ferris LE, Juurlink DN. « The risk of post-partum hemorrhage with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants ». *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:230-4.

62. Moses-Kolko EL, Bogen D, Perel J, et al. « Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors: literature review and implications for clinical applications ». *JAMA* 2005;293:2372-83.

63. Kieler H, Artama M, Engeland A, et al. « Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries ». *BMJ* 2012;344:1-9.

64. Boucher N, Bairam A, Beaulac-Baillargeon L. « A new look at the neonate's clinical presentation after in utero exposure to antidepressants in late pregnancy ». *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:334-9.

65. Gentile S, Galbally M. « Prenatal exposure to antidepressant medications and neurodevelopmental outcomes: a systematic review ». *J Affect Disord* 2011;128:1-9.

66. Suri R, Hellemann G, Stowe ZN, Cohen LS, Aquino A, Altshuler LL. « A prospective, naturalistic, blinded study of early neurobehavioral outcomes for infants following prenatal antidepressant exposure ». *J Clin Psychiatry* 2011 ; 72 : 1002-7.

67. Pedersen LH, Henriksen TB, Olsen J. « Fetal exposure to antidepressants and normal milestone development at 6 and 19 months of age ». *Pediatrics* 2010;125:e600-8.

68. Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, Odouli R, Hendrick V. « Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders ». *Arch Gen Psychiatry* 2011 ; 68:1104-12.

69. Jefferies AL. Comité d'étude du foetus et du nouveau-né, Société canadienne de pédiatrie. « Les inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine pendant la grossesse et l'issue du nourrisson ». *Paediatr Child Health* 2011;16:563.

70. Warburton W, Hertzman C, Oberlander TF. « A register study of the impact of stopping third trimester selective serotonin reuptake inhibitor exposure on neonatal health ». *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:471-9.

71. GlaxoSmithKline. *Final Report on Bupropion and Other Antidepressants, including Paroxetine, in Pregnancy and the Occurrence of Cardiovascular and Major Congenital Malformations.* 2008.

72. Sokolover N, Merlob P, Klinger G. « Neonatal recurrent prolonged hypothermia associated with maternal mirtazapine treatment during pregnancy ». *Can J Clin Pharmacol* 2008;15:e188-90.

73. Schwarzer V, Heep A, Gembruch U, Rohde A. « Treatment resistant hyperemesis gravidarum in a patient with type 1 diabetes mellitus: Neonatal withdrawal symptoms after successful antiemetic therapy with mirtazapine ». *Arch Gynecol Obstet* 2008;277:67-9.

74. Wojcicki JM, Heyman MB. « Maternal omega-3 fatty acid supplementation and risk for perinatal maternal depression ». *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:680-6.

75. Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, Yelland L, Quinlivan J, Ryan P. « Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: a randomized controlled trial ». *JAMA* 2010;304:1675-83.

76. Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, Power JD, Koren G, Einarson TR. « Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies ». *BMJ* 1998;317:839-43.

77. Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Riggs W, Aghajanian J, Hertzman C. « Major congenital malformations following prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines using population-based health data ». *Birth Defects Res Part B Dev Reprod Toxicol* 2008;83:68-76.

78. Wikner BN, Stiller CO, Bergman U, Asker C, Kallen B. « Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations ». *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:1203-10.

79. Ornoy A, Arnon J, Shechtman S, Moerman L, Lukashova I. « Is benzodiazepine use during pregnancy really teratogenic? » *Reprod Toxicol* 1998;12:511-5.

80. Eros E, Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. « A population-based case-control teratologic study of nitrazepam, medazepam, tofisopam, alprazolum and clonazepam treatment during pregnancy ». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101:147-54.

81. Bonnot O, Vollset SE, Godet PF, d'Amato T, Dalery J, Robert E. « Exposition in utero au lorazépam et atrésie anale : signal épidémiologique ». *Encéphale* 2003;29:553-9.

82. Calderon-Margalit R, Qiu C, Ornoy A, Siscovick DS, Williams MA. « Risk of preterm delivery and other adverse perinatal outcomes in relation to maternal use of psychotropic medications during pregnancy ». *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:579 e1-8.

83. Swortfiguer D, Cissoko H, Giraudeau B, Jonville-Bera AP, Bensouda L, Autret-Leca E. « Retentissement néonatal de l'exposition aux benzodiazépines en fin de grossesse ». *Arch Pediatr* 2005;12:1327-31.

84. McElhatton PR. « The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation ». *Reprod Toxicol* 1994;8:461-75.

85. Moore KL. *Before We Are Born: Essentials of embryology and birth defects.* 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2003.

86. Wikner BN, Kallen B. « Are hypnotic benzodiazepine receptor agonists teratogenic in humans? » *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:356-9.

Licence enqc-10-USR-21169-CMD-21169 accordée le 26 octobre 2022
à Javiera Munoz - Lieu Ressource Parents

87. Diav-Citrin O, Okotore B, Lucarelli K, Koren G. « Pregnancy outcome following first-trimester exposure to zopiclone: a prospective controlled cohort study ». *Am J Perinatol* 1999;16:157-60.

88. Wang LH, Lin HC, Lin CC, Chen YH. « Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women receiving zolpidem during pregnancy ». *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:369-74.

89. Juric S, Newport DJ, Ritchie JC, Galanti M, Stowe ZN. « Zolpidem (Ambien) in pregnancy: placental passage and outcome ». *Arch Womens Ment Health* 2009;12:441-6.

90. *LactMed (Drugs and Lactation Database)*, 2011. http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT [consulté le 23 juin 2011]

91. Weissman AM, Levy BT, Hartz AJ, et al. « Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants ». *Am J Psychiatry* 2004;161:1066-78.

92. Lanza di Scalea T, Wisner KL. « Antidepressant medication use during breastfeeding ». *Clin Obstet Gynecol* 2009;52:483-97.

93. Yoshida K, Smith B, Kumar R. « Psychotropic drugs in mothers' milk: a comprehensive review of assay methods, pharmacokinetics and of safety of breast-feeding ». *J Psychopharmacol* 1999;13:64-80.

94. Chaudron LH, Schoenecker CJ. « Bupropion and breastfeeding: a case of a possible infant seizure ». *J Clin Psychiatry* 2004;65:881-2.

95. Corriveau D. *Utilisation de Wellbutrin SR chez la femme enceinte et chez la femme allaitante*. Communication personnelle, GlaxoSmithKline, 2001.

96. Hale TW. *Medications and Mothers' Milk*. 14th édition ed. Amarillo: Hale Publishing; 2010.

97. Newport DJ, Ritchie JC, Knight BT, Glover BA, Zach EB, Stowe ZN. « Venlafaxine in human breast milk and nursing infant plasma: determination of exposure ». *J Clin Psychiatry* 2009;70:1304-10.

98. Ilett KF, Kristensen JH, Hackett LP, Paech M, Kohan R, Rampono J. « Distribution of venlafaxine and its O-desmethyl metabolite in human milk and their effects in breastfed infants ». *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:17-22.

99. Berle JO, Steen VM, Aamo TO, Breilid H, Zahlsen K, Spigset O. « Breastfeeding during maternal antidepressant treatment with serotonin reuptake inhibitors: infant exposure, clinical symptoms, and cytochrome p450 genotypes ». *J Clin Psychiatry* 2004;65:1228-34.

100. Rampono J, Teoh S, Hackett LP, Kohan R, Ilett KF. « Estimation of desvenlafaxine transfer into milk and infant exposure during its use in lactating women with postnatal depression ». *Arch Womens Ment Health* 2011;14:49-53.

101. Tonn P, Reuter SC, Hiemke C, Dahmen N. « High mirtazapine plasma leveles in infant after breast feeding; case report and review of the literature (letter) ». *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:191-2.

102. Matheson I, Lunde PK, Bredesen JE. « Midazolam and nitrazepam in the maternity ward: milk concentrations and clinical effects ». *Br J Clin Pharmacol* 1990;30:787-93.

103. Birnbaum CS, Cohen LS, Bailey JW, Grush LR, Robertson LM, Stowe ZN. « Serum concentrations of antidepressants and benzodiazepines in nursing infants: A case series ». *Pediatrics* 1999;104:e11.

104. Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. « Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant ». *Psychiatr Serv* 2002;53:39-49.

105. de Schuiteneer B, de Coninck B. *Médicaments et allaitement : guide de prescription des médicaments en période d'allaitement*. 2e édition. Paris: Arnette Blackwell; 1996.

106. Martens PR. « A sudden infant death like syndrome possibly induced by a benzodiazepine in breast-feeding ». *Eur J Emerg Med* 1994;1:86-7.

107. Thyagarajan V, Robin Clifford C, Wurst KE, et al. « Bupropion therapy in pregnancy and the occurrence of cardiovascular malformations in infants ». *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012 ; 21:1240-2.

Chapitre 46

Maladie bipolaire et troubles psychotiques

Brigitte Martin et Martin St-André

Épidémiologie, facteurs de risque et évolution durant la grossesse

Maladie affective bipolaire

La maladie bipolaire touche environ 2 % de la population générale[1]. Cette condition chronique est susceptible d'avoir un effet significatif sur la patiente durant la grossesse et le post-partum de même que sur son bébé et son entourage immédiat. Le parcours de la maladie tend à varier significativement d'une patiente à une autre. Une description des différents sous-types de bipolarité est au-delà des objectifs de ce chapitre, mais le lecteur intéressé pourra se référer à des revues récentes sur le sujet[1,2].

En dépit de travaux initiaux qui ont décrit la grossesse comme un facteur limitant le risque de décompensation, le risque de rechute de la maladie bipolaire durant cette période est généralement considéré comme élevé. Une étude prospective importante a en effet démontré un taux de rechute de 71 %. Ces rechutes sont surtout dépressives ou mixtes et surviennent généralement durant le premier trimestre[3]. Dans l'étude citée, le taux de rechute était de 37 % chez les femmes qui avaient continué de prendre leur stabilisateur de l'humeur, contre 85 % chez celles qui avaient cessé de le prendre[4].

Schizophrénie

Les femmes schizophrènes rapportent une détérioration de leur état durant la grossesse dans 59 % des cas et une amélioration dans 29 % des cas[5]. Certaines recherches associent la schizophrénie à un risque augmenté d'anomalies congénitales, et ce, indépendamment de l'exposition aux antipsychotiques[5-8]. Chez les patientes dont l'état clinique se détériore, on note une augmentation de l'abus d'alcool et de substances ainsi que des conduites à haut risque pour la mère, ce qui accroît significativement le risque de complications obstétricales et périnatales[7,9]. L'arrêt de la médication pendant la grossesse entraîne un risque de rechute d'environ 65 % dans cette population[6].

Épidémiologie, symptomatologie et évolution au cours du post-partum

Maladie affective bipolaire

Le post-partum constitue une période à risque élevé pour la femme atteinte de maladie bipolaire, même chez celle qui ne présente aucune perturbation de l'humeur durant sa grossesse. Des taux de rechute supérieurs à 50 % ont été décrits dans les 3 à 6 mois suivant l'accouchement[10]. La présence d'épisodes antérieurs en post-partum augmente significativement le risque[11].

Dépression bipolaire du post-partum

La dépression bipolaire du post-partum est un risque significatif associé à la maladie affective bipolaire. Elle se manifeste par des tableaux de différentes sévérités qui vont de la dépression majeure à la dépression psychotique[12]. Cette dernière condition s'accompagne de risques significativement augmentés de suicide ou d'infanticide. La dépression du post-partum ainsi que sa thérapeutique sont abordées au chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux ». Puisque l'utilisation d'antidépresseurs chez les patientes bipolaires comporte un risque de virage maniaque, l'emploi d'autres traitements médicamenteux comme un stabilisateur de l'humeur ou un antipsychotique est souvent nécessaire[13].

Psychose du post-partum

La psychose du post-partum touche entre 0,1 à 0,2 % des femmes qui viennent d'accoucher. Elle se caractérise par l'apparition, dans les tout premiers jours du post-partum, de conduites désorganisées, de troubles perceptuels, de propos délirants et d'un tableau d'irritabilité et de confusion qui peut parfois s'apparenter à un délirium[14]. Chez plusieurs patientes, la psychose du post-partum évolue vers une maladie affective bipolaire. Il s'agit parfois de la première manifestation de cette maladie.

La psychose du post-partum est une condition fréquente dans la maladie bipolaire. Elle peut en effet toucher entre 25 et 50 % des patientes bipolaires non traitées[15]. Le risque de récidive peut atteindre 75 % si la patiente a déjà présenté une psychose du post-partum et 90 % si la patiente a présenté une psychose post-partum antérieure ainsi qu'une diathèse familiale de la maladie[16]. Le lithium réduit jusqu'à cinq fois le taux de récidive[17].

La psychose du post-partum est associée à un risque significatif de suicide et d'infanticide, *a fortiori* si le bébé est impliqué dans le délire de la mère, ce qui est souvent le cas. Cette condition est une urgence psychiatrique qui met à risque la santé de la mère et du bébé. Elle nécessite une hospitalisation de la mère et le recours aux moyens habituels de traitement de la psychose aiguë, soit l'utilisation d'antipsychotiques et de stabilisateurs de l'humeur.

Schizophrénie

Les femmes schizophrènes présentent un risque élevé de psychose du post-partum, une condition qui peut mener au suicide ou à l'infanticide. De plus, la détérioration de la maladie peut avoir un effet délétère sur les compétences parentales ainsi que sur le cadre de vie de la patiente.

Principes généraux de prévention et de traitement

Plan de traitement pour une patiente atteinte de maladie affective bipolaire

Une étude a démontré que près de 70 % des femmes bipolaires choisissent d'interrompre la prise de leur stabilisateur de l'humeur durant la grossesse en dépit d'antécédents parfois lourds. La crainte des effets tératogènes de la médication semble persister[3]. Afin de construire un plan thérapeutique personnalisé pour sa patiente, le clinicien doit documenter la sévérité de la maladie (présence et nombre d'épisodes dépressifs, hypomaniaques, maniaques ou mixtes antérieurs ; durée des périodes de fonctionnement euthymique), la récurrence de la maladie (fréquence et durée des décompensations, temps écoulé depuis la dernière décompensation), les facteurs précipitants identifiés antérieurement ainsi que les comorbidités associées à la maladie (abus de substances ou d'alcool, conduites suicidaires ou intensité des comportements impulsifs lors de périodes de décompensation antérieures, présence ou absence d'un trouble de la personnalité). Le clinicien doit aussi connaître la réponse antérieure au traitement et le résultat des tentatives précédentes d'arrêt de la médication. Enfin, l'expérience clinique indique que les croyances et valeurs au sujet de l'utilisation d'une psychopharmacoprophylaxie doivent être prises en compte et, le cas échéant, documentées au dossier.

Pour les patientes qui présentent un état psychiatrique très fragile, il peut être nécessaire d'explorer plus en profondeur les risques et les bénéfices escomptés de la maternité pour la patiente, son enfant et son entourage. Le counselling devra de toute façon inclure une discussion des moyens de protection à mettre en place dans les habitudes de vie et à l'intérieur du réseau.

TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE DE LA MALADIE BIPOLAIRE DURANT LA GROSSESSE

Un traitement prophylactique est souvent indiqué. Malheureusement, à l'exception de quelques études qui démontrent l'utilité du lithium, les données empiriques sur le sujet sont relativement limitées[18,69]. L'expérience clinique semble toutefois aller dans le sens d'une utilisation de doses thérapeutiques de lithium en prophylaxie. Selon des travaux récents, la lamotrigine pourrait également prévenir les récurrences durant la grossesse[19].

Lorsqu'on décide de cesser la médication en préconception, on préconise un arrêt progressif, sur une période d'au moins deux semaines, en surveillant étroitement le retour de la symptomatologie. Si elle planifie le moment où la conception aura lieu, la patiente peut minimiser la durée durant laquelle elle n'est pas protégée par sa médication. Selon le risque estimé de récidive et le degré de symptomatologie présenté par la patiente, la médication peut être reprise durant la grossesse, idéalement après la période d'organogenèse (voir tableau II).

PRINCIPES DE TRAITEMENT DURANT LA GROSSESSE

Les risques tératogènes associés au lithium sont relativement bien circonscrits. Compte tenu de son efficacité documentée, ce médicament peut être envisagé durant la grossesse pour une patiente dont la condition est bien maîtrisée avec ce médicament avant la grossesse. Les précautions reliées à sa prescription durant la grossesse sont détaillées au tableau II.

Dans la mesure du possible, les antiépileptiques de première génération devraient être évités chez les femmes bipolaires qui planifient une grossesse. Les données concernant l'acide valproïque, notamment, suggèrent un risque élevé de tératogenèse et des conséquences sur le développement neurologique et comportemental des enfants exposés *in utero*[16]. À l'exception de la lamotrigine, le potentiel tératogène des antiépileptiques plus récents est mal décrit jusqu'à présent. Ainsi, lorsque cette classe de médicaments est indiquée, le traitement devrait idéalement être initié après le premier trimestre. Outre un risque possiblement augmenté de fentes labiopalatines, le taux de malformations majeures chez les enfants exposés à la lamotrigine en monothérapie semble comparable au risque observé dans la population générale, sans l'augmentation des anomalies du tube neural observées avec l'acide valproïque et la carbamazépine (voir chapitre 41 « Épilepsie »). Vu son efficacité pour prévenir les épisodes de dépression bipolaire, la lamotrigine pourrait être considérée chez une patiente pour qui un traitement doit être envisagé durant la grossesse.

Finalement, les données d'innocuité des nouveaux antipsychotiques permettent de les inclure de plus en plus comme traitement pour les patientes bipolaires en grossesse. Si les données actuelles ne sont pas en faveur d'un risque tératogène élevé, les cliniciens doivent garder à l'esprit le peu d'informations recueillies à ce sujet.

Dans les cas de maladie plus sévère, par exemple une maladie bipolaire de type I (c'est-à-dire avec des épisodes de manie) mal contrôlée, il est parfois préférable d'administrer une médication tout au long de la grossesse plutôt que de réintroduire des traitements plus lourds plus tard en grossesse.

Prévention de la psychose du post-partum

Chez les femmes atteintes d'une maladie bipolaire, la prévention d'une psychose du post-partum nécessite, dans la grande majorité des cas, la réintroduction d'un stabilisateur de l'humeur si celui-ci a été cessé pendant la grossesse. En raison de la quantité d'études qui ont été réalisées à son sujet, le lithium constitue actuellement le médicament de première intention, mais d'autres médications, comme les nouveaux antipsychotiques ou l'acide valproïque, peuvent parfois être considérées en post-partum immédiat. Des travaux ont démontré que l'utilisation du lithium avant la naissance réduisait de deux à cinq fois le risque de psychose du post-partum[18]. On recommande actuellement d'introduire le médicament entre la 36e semaine de gestation et la période de 48 heures en post-partum[18]. Une étude récente suggère également que l'olanzapine pourrait, dans certains cas, être utilisée en prophylaxie durant le post-partum[20].

Plan de traitement pour une patiente atteinte de schizophrénie

Puisque la non-observance médicamenteuse est fréquente chez les patientes schizophrènes, un suivi serré avant et après la grossesse, l'utilisation d'antipsychotiques et, parfois, l'utilisation d'antipsychotiques dépôts, y compris durant la grossesse, sont nécessaires.

Les difficultés à stabiliser la condition de patientes présentant un trouble psychotique chronique pourront justifier l'utilisation de médicaments dont l'innocuité est peu connue durant la grossesse. En règle générale, on privilégiera la monothérapie en conservant les doses minimales efficaces[21].

Tableau I
Tests de suivi spécifiques recommandés pendant la grossesse en plus du suivi usuel*[18,22-28]

Test	Fréquence de suivi		Commentaires
Évaluation maternelle			
Traitement avec lithium			
LITHÉMIE **FONCTION RÉNALE** (créatinine et urée sériques) **IONOGRAMME** **CALCIUM SÉRIQUE**	• Au moins tous les trimestres et au moins tous les mois au cours du dernier trimestre. • Surveiller les conditions qui peuvent faire fluctuer les niveaux sériques (par ex., vomissements, prééclampsie).		L'augmentation de la clairance rénale du lithium dès le premier trimestre et l'expansion du volume plasmatique au cours de la grossesse entraînent une diminution des concentrations de lithium.
FONCTION THYROÏDIENNE - *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH)	• Prévoir une mesure au premier trimestre.		Si la patiente est déjà sous traitement d'hormones thyroïdiennes, suivre les recommandations du chapitre 17 « Dysthyroïdies ».
Traitement avec antipsychotiques			
HYPERGLYCÉMIE PROVOQUÉE PAR VOIE ORALE	• Envisager un dépistage précoce du diabète gestationnel (voir chapitre 15 « Diabète ») lors d'un traitement avec un antipsychotique pouvant entraîner des perturbations du métabolisme glycémique, notamment l'olanzapine et la clozapine.		Un risque augmenté de diabète gestationnel chez les femmes traitées avec un antipsychotique pour une indication psychiatrique a été observé dans une étude[7].
Évaluation fœtale			
	Fortement recommandé	Suggéré	
ÉCHOGRAPHIE DE L'ANATOMIE CARDIAQUE ENTRE LA 16e ET LA 20e SEMAINE (échocardiographie fœtale)	X		Si exposition au lithium pendant l'organogenèse cardiaque (entre la 5e et la 10e semaine de grossesse).
Évaluation du post-partum			
Traitement avec lithium			
LITHÉMIE	• 1 à 3 jours après l'accouchement, puis une semaine en post-partum ou jusqu'à la stabilisation des lithémies.		La contraction très rapide du volume plasmatique après l'accouchement et la diminution de la clairance rénale peuvent précipiter des effets toxiques si les doses de lithium ne sont pas rajustées rapidement.
BILAN SANGUIN ASSOCIÉ AU LITHIUM - Créatinine - Urée - Ionogramme - Calcium	• 1 à 3 jours après l'accouchement, puis au besoin, selon les recommandations générales.		
FONCTION THYROÏDIENNE - TSH	• Dans les premiers mois du post-partum.		Si la patiente est déjà en traitement d'hormones thyroïdiennes, suivre les recommandations du chapitre 17 « Dysthyroïdies ».

Évaluation néonatale		
Traitement maternel avec lithium		
Fonction thyroïdienne - *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH)	• Dans les premiers jours de vie, si un dépistage universel n'est pas déjà en place.	
Traitement maternel avec antipsychotiques		
Clozapine - Formule sanguine complète	• Dans les 3 premiers jours de vie puis à 2 et 4 semaines de vie.	Pour éliminer la possibilité d'une agranulocytose chez l'enfant.

*Voir chapitre 41 « Épilepsie » pour le suivi recommandé lors d'une exposition à un antiépileptique

Tableau II
Données sur l'innocuité des médicaments utilisés pour les troubles bipolaires et psychotiques pendant la grossesse

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Anticholinergiques		
Benztropine **Diphenhydramine** **Procyclidine** **Trihexyphénidyl**	• Voir chapitre 26 « Rhinite allergique » pour les données sur la diphenhydramine. • 84 expositions à la benztropine dans une étude de surveillance, avec une association possible, mais non confirmée, avec des anomalies cardiaques[29] ; 2 cas d'iléus néonatal rapportés après une exposition en fin de grossesse, en combinaison avec d'autres médicaments anticholinergiques[29]. • Aucune donnée n'a été retracée pour la procyclidine. • 20 femmes exposées au trihexyphénidyl dans une étude de cohortes portant sur les butyrophénones, sans anomalie décelée[9]. • Association possible entre l'utilisation de parasympatholytiques et des malformations mineures suggérée dans une étude de surveillance ; ces données n'ont cependant pas été confirmées[29].	Si un anticholinergique est nécessaire, la **diphenhydramine**, dont l'innocuité est la mieux documentée durant la grossesse, devrait être privilégiée.
Antiépileptiques		
Acide valproïque **Carbamazépine** **Gabapentine** **Lamotrigine** **Topiramate**	• Voir chapitre 41 « Épilepsie ».	À l'exception de la lamotrigine, les antiépileptiques devraient être évités dans la mesure du possible chez les femmes qui souffrent d'un trouble bipolaire et qui planifient une grossesse.

Licence enqc-10-USR-21169-CMD-21169 accordée le 26 octobre 2022
à Javiera Munoz - Lieu Ressource Parents

Antipsychotiques conventionnels		
Butyrophénones		
HALOPÉRIDOL (voir chapitre 21 « Nausées et vomissements » pour les données sur le dropéridol)	**Tératogenèse structurelle** • 2 notifications de cas de malformations des membres dans les années 1960-1970[29]. • Revue de 31 enfants souffrant d'anomalies des membres sans lien décelé avec l'exposition à l'halopéridol[30]. • 2 études réalisées auprès de 150 enfants exposés au premier trimestre, la majorité à de petites doses sur une courte période pour le traitement de l'hyperémèse gravidique, sans risque tératogène majeur observé[29,31]. • 214 expositions pour indications psychiatriques dans 2 études, sans risque tératogène majeur observé[7,9] ; une malformation des membres notée dans l'une des études[9]. **Complications fœtales et obstétricales** • Pas de complication rapportée lors de l'utilisation aux deuxième et troisième trimestres et lors du travail dans plusieurs observations cliniques[29] ; le registre suédois des naissances signale un risque de prématurité, de faible poids à la naissance, de diabète gestationnel et de césarienne 1,5 à 2 fois plus élevé chez les femmes traitées avec des antipsychotiques[7]. **Complications néonatales** • Quelques cas de complications apparentées à des réactions extrapyramidales (hyperexcitabilité, hypertonie, irritabilité, protrusion de la langue, trémulations, convulsions) survenant dans le premier mois de vie et le plus souvent décrites comme transitoires[29,32,33] ; 5 % des nouveau-nés ont présenté des complications semblables dans une étude[9]. **Neurodéveloppement** • Pas d'effet majeur sur le comportement des enfants exposés *in utero* ; données limitées[6].	L'halopéridol est un médicament de première intention pour le traitement des épisodes aigus d'agitation ou de psychose durant la grossesse. Son potentiel d'hypotension, de sédation et d'effets anticholinergiques est en effet moins important que celui des autres antipsychotiques conventionnels et son profil d'innocuité est mieux documenté que celui des antipsychotiques plus récents[24]. Il présente toutefois un risque de réaction extrapyramidale pour la mère. Certains auteurs décrivent un risque augmenté de complications néonatales avec les formulations à longue action[32] ; ces formulations peuvent néanmoins être utilisées dans les cas de non-observance médicamenteuse.
Phénothiazines et thioxanthènes		
CHLORPROMAZINE **FLUPHÉNAZINE** **FLUPENTHIXOL** **MÉTHOTRIMÉPRAZINE** (ou lévomepromazine) **PERPHÉNAZINE** **PROMÉTHAZINE** **PROCHLORPÉRAZINE** **THIORIDAZINE** **THIOTHIXÈNE** **TRIFLUOPÉRAZINE** **ZUCLOPENTHIXOL**	**Tératogenèse structurelle** • Plusieurs études réalisées auprès de milliers de femmes principalement traitées pour des indications obstétricales (surtout avec **chlorpromazine**, **fluphénazine**, **perphénazine**, **prométhazine**, **prochlorpérazine** et **trifluopérazine**) n'ont pas permis d'observer un risque accru de malformation congénitale[7,29,33-35] ; une méta-analyse plus ancienne avait calculé un risque tératogène légèrement augmenté (2,4 %, contre 2,0 % dans la population de comparaison), sans patron identifié[21]. • Registre suédois comptant 570 femmes traitées avec des antipsychotiques, des phénothiazines pour la plupart, pour des conditions psychiatriques : augmentation du risque de malformation majeure d'environ 1,5 fois[7] ; pas d'augmentation chez les 2 260 femmes traitées pour des indications obstétricales.	Malgré un profil d'innocuité en grossesse qui semble favorable, cette classe de médicaments est associée à davantage d'hypotension et d'effets indésirables qui empêchent de les recommander en première intention pour le traitement de conditions psychiatriques chez la femme enceinte[6]. Les auteurs des études montrant un risque accru de malformations avancent l'hypothèse d'une contribution directe ou indirecte, par les habitudes de vie, de la condition maternelle[7].

Chlorpromazine **Fluphénazine** **Flupenthixol** **Méthotriméprazine** (ou lévomepromazine) **Perphénazine** **Prométhazine** **Prochlorpérazine** **Thioridazine** **Thiothixène** **Trifluopérazine** **Zuclopenthixol** (suite)	• Peu de données au premier trimestre pour les autres médicaments, mais aucun signal d'un risque tératogène augmenté de façon considérable : **flupenthixol** (101 expositions), **méthotriméprazine** (69 expositions), **thioridazine** (98 expositions), **thiothixène** (38 expositions)[7,29] ; augmentation du taux d'anomalies (hypospadias et anomalies cardiaques) avec le **zuclopenthixol** dans une cohorte (75 expositions), mais ces données devront être reproduites avant de conclure à un lien causal[7]. **Complications fœtales et obstétricales** • Augmentation d'environ 1,5 à 2 fois du risque de prématurité, de faible poids à la naissance, de diabète gestationnel et de césarienne chez les femmes traitées pour des indications psychiatriques dans le registre suédois, mais non lors d'une utilisation pour des raisons obstétricales[7]. • Hypotensions importantes décrites chez les femmes exposées à la **chlorpromazine** pendant le travail dans quelques séries de cas[29]. **Complications néonatales** • Complications néonatales après l'exposition à plusieurs agents de cette classe en fin de grossesse : irritabilité excessive, trémulations, hypertonie, mouvements anormaux, hyperréflexie et difficultés alimentaires observés dans les premières semaines suivant la naissance. • Signes souvent transitoires, mais plus rarement persistants[6]. **Neurodéveloppement** • Aucun effet majeur sur le développement neurocomportemental des enfants exposés[6,8,33] ; données limitées. • Enfants exposés *in utero* et suivis jusqu'à 7 ans significativement plus grands et plus lourds que la moyenne ; effets possiblement médiés par le blocage des récepteurs à la dopamine ; portée clinique inconnue[8].	Les agents moins documentés ou pour lesquels un signal de tératogénicité a été observé, comme le zuclopenthixol, devraient être réservés aux femmes qui ne répondent pas ou ne tolèrent pas des agents mieux connus. Les petites doses utilisées pour les conditions médicales comme les migraines ou les vomissements incoercibles ne posent pas de risque connu.
Autres antipsychotiques conventionnels		
Loxapine **Pimozide**	**Loxapine** • Études animales chez 2 espèces sans effet tératogène noté ; d'autres études montrent une augmentation de l'incidence d'exencéphalie et d'anomalies rénales à des doses comparables à celles utilisées chez l'humain[29]. • 2 cas de malformations et un cas de tremblements chez un enfant rapportés au fabricant[34]. **Pimozide** • Études animales sans effet tératogène avec des doses élevées chez une espèce, mais toxicité embryonnaire et fœtale associée à la toxicité maternelle chez une autre espèce[29]. • 6 enfants exposés au premier trimestre dans 2 rapports sans malformation notée[7,33].	Les données sont insuffisantes pour permettre toute interprétation. Ces antipsychotiques devraient être évités durant la grossesse, à moins d'une réponse thérapeutique insatisfaisante avec des agents mieux connus. Les effets indésirables cardiaques du pimozide chez l'adulte limitent son utilisation dans la pratique.

Antipsychotiques récents		
ARIPIPRAZOLE **CLOZAPINE** **OLANZAPINE** **PALIPÉRIDONE** **QUÉTIAPINE** **RISPÉRIDONE** **ZIPRASIDONE**	• Grande variabilité pour le transfert placentaire : **olanzapine** (72 %), **quétiapine** (24 %), **rispéridone** (49 %, en comptant le métabolite actif)[36]. Tératogenèse structurelle • Selon les registres des fabricants cités dans un article de revue[34], pas d'augmentation marquée du risque tératogène et pas de patron d'anomalies parmi 520 expositions à la **clozapine** et 300 expositions à la **quétiapine** ; données très incomplètes (trimestre et conditions d'exposition inconnus). • Dans le registre prospectif des fabricants, 340 expositions à l'**olanzapine**, dont plus de la moitié au premier trimestre, et 68 expositions à la **rispéridone** au premier trimestre sans risque tératogène majeur observé[37,38] ; pas de patron d'anomalies dans les registres rétrospectifs. • Données limitées issues de séries de cas, du registre suédois et d'une étude prospective sans risque tératogène majeur au premier trimestre avec la **clozapine** (210 expositions)[6,7,29,33], l'**olanzapine** (155 expositions)[7,33,39], la **quétiapine** (60 expositions)[33,39,40] et la **rispéridone** (117 expositions)[7,33,39,40]. • Très peu de données avec l'**aripiprazole** : - Fœtotoxicité notée chez 2 espèces animales avec 3 à 10 fois les doses utilisées chez l'humain, et effets tératogènes à 10 fois la dose humaine chez une espèce[29]. - 5 notifications d'utilisation au premier trimestre : 3 enfants nés en santé, 1 enfant né par césarienne pour tachycardie fœtale transitoire et 1 enfant avec une malformation majeure (ventriculomégalie et hydrocéphalie)[33,40,41] ; développement normal des enfants nés en santé. • Aucune donnée retracée pour la **palipéridone**, le métabolite 9-OH de la rispéridone : voir « rispéridone ». • Données très limitées pour la **ziprasidone** : - Embryotoxicité et fœtotoxicité à des doses comparables ou supérieures aux doses utilisées chez l'humain chez une espèce animale, et tératogénicité avec 3 fois la dose utilisée chez l'humain chez une autre espèce animale, sans toxicité maternelle observée[29]. - 4 notifications d'exposition au premier trimestre publiées : 2 malformations (fente palatine et malformations craniofaciales et digitales) et 2 enfants nés en santé, avec un développement normal à 12 et 18 mois[42]. - Aucun signal tératogène majeur dans les cas rapportés au fabricant, mais les données sont très parcellaires et portent sur moins de 100 expositions, dont la majorité des issues sont inconnues[34].	Ces données limitées provenant d'études de faible puissance et des registres internes souvent peu détaillés peuvent toutefois être rassurantes pour une patiente dont la condition ne peut être stabilisée par des agents mieux connus en grossesse, comme les antipsychotiques conventionnels incisifs. Lorsqu'un traitement doit être initié durant la grossesse, l'**olanzapine**, mieux documentée, pourrait être considérée ; la **quétiapine**, la **rispéridone** et son métabolite, la **palipéridone**, peuvent aussi être envisagées selon le profil clinique de la patiente. La **clozapine** est réservée aux femmes dont la condition est réfractaire aux traitements comportant moins d'effets indésirables graves. L'innocuité des agents plus récents (**aripiprazole** et **ziprasidone**) n'a pas encore été suffisamment évaluée pour se prononcer ; ces molécules devraient être réservées aux patientes réfractaires aux autres traitements. Plusieurs rapports de cas suggèrent une vulnérabilité à des complications, notamment neurologiques, chez les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques en fin de grossesse ; la surveillance néonatale de routine est suggérée pour le moment. Les données sur les impacts à long terme sur le développement des enfants exposés sont très limitées.

Aripiprazole **Clozapine** **Olanzapine** **Palipéridone** **Quétiapine** **Rispéridone** **Ziprasidone** (suite)	• Dans le registre suédois, augmentation d'environ 1,5 à 2 fois du risque de prématurité, de faible poids à la naissance, de diabète gestationnel et de césarienne chez les femmes traitées avec des antipsychotiques, dont les antipsychotiques atypiques[7]. **Complications fœtales et obstétricales** • Augmentation du poids à la naissance moyen et du taux de bébés de poids élevé pour l'âge gestationnel dans une étude[43], notamment avec l'**olanzapine** et la **clozapine** ; d'autres études ne corroborent pas ces observations ou montrent même une tendance inverse[7,36,39]. **Complications néonatales** • Complications néonatales diverses parfois apparentées à un sevrage rapportées avec la plupart de ces antipsychotiques[29,36,38,44] ; signes touchant principalement le système nerveux central (trémulations, sédation, léthargie, agitation, convulsions, mouvements anormaux, hypo/hypertonie) et souvent décrits dans les premiers jours de vie, avec une résolution habituellement spontanée ; rares cas avec persistance sur plusieurs semaines[38] ; incidence non définie pour le moment ; dans les cas décrits, d'autres facteurs de risque comme la prématurité et l'exposition à plusieurs psychotropes sont souvent associés. **Neurodéveloppement** • Données rassurantes limitées jusqu'à présent à quelques petites séries de cas[40,45].	Le gain de poids secondaire à plusieurs de ces médicaments, notamment l'**olanzapine** et la **clozapine**, ainsi que les problèmes métaboliques souvent observés (hyperglycémie, altération du profil lipidique, etc.) pourraient indirectement exposer les femmes traitées à des risques accrus de complications obstétricales et néonatales (voir tableau I pour le suivi). De plus, les taux sanguins d'acide folique sont généralement abaissés chez les patients traités de façon prolongée avec ces médicaments en dehors de la grossesse ; ainsi, certains cliniciens préconisent la prise de suppléments d'acide folique de 5 mg par jour, compris dans une multivitamine, à débuter dans les 3 mois précédant la conception et durant tout le premier trimestre[29,46]. Cette recommandation n'est cependant pas entérinée par les groupes d'experts canadiens (voir chapitre 6 « Nutrition, supplément vitaminés, hygiène de vie et contraception »).
Anxiolytiques et sédatifs		
Benzodiazépines	• Voir chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux ».	Les benzodiazépines peuvent être utilisées en traitement d'appoint du trouble bipolaire ou des troubles psychotiques durant la grossesse.
Autres stabilisateurs de l'humeur		
Lithium	**Tératogenèse structurelle** • Risque d'anomalies cardiaques supérieur au risque attendu dans la plupart des études comptant près de 1 000 expositions au premier trimestre, y compris le registre international du lithium dont la méthodologie rétrospective a été critiquée[7,29,47-52] ; certaines de ces études ont été publiées mais d'autres ont été présentées sous forme de résumé seulement; le risque absolu est mal défini, mais il oscille entre 0,9 et 6,8 %, ce dernier chiffre provenant d'une étude rétrospective plus ancienne[48]. Rappelons que le risque de base pour les anomalies cardiaques majeures est d'environ 1 %.	Ce stabilisateur peut être envisagé durant la grossesse pour les patientes dont la condition est bien maîtrisée avec ce médicament avant la grossesse. Si la condition clinique de la patiente le permet, on évitera cependant de traiter une patiente pendant l'organogenèse cardiaque, soit entre le 22e et le 60e jour après la conception (voir le texte pour les modalités d'arrêt suggérées). Pour les femmes pour qui le traitement doit être poursuivi durant cette période, un examen échocardiographique supplémentaire est recommandé afin d'éliminer la possibilité d'une cardiopathie (tableau I)[24,47].

LITHIUM
(suite)

- Parmi les anomalies cardiaques, augmentation notamment du risque d'anomalie d'Ebstein, qui se caractérise par une malformation de la valve tricuspide et une hypoplasie du ventricule droit et nécessite souvent une correction chirurgicale. L'incidence de base de cette anomalie majeure est d'environ un cas sur 20 000 naissances. À partir des études de cohortes et de 4 études cas-témoins comptant 200 enfants[47], on estime le risque d'anomalie d'Ebstein à environ un cas sur 1 000 ou 2 000 expositions au lithium[27,47,53]. Un auteur a récemment proposé un risque plus élevé, soit environ 1 %, mais ses calculs incluent aussi des notifications rétrospectives, ce qui surestime le risque[50].
- Pas d'association décelée avec d'autres types d'anomalies. Un auteur a suggéré un lien possible avec des anomalies du tube neural, mais cette hypothèse n'a pas été confirmée[50].

Complications fœtales et obstétricales

- Plusieurs cas rapportés de polyhydramnios[53] ; lien probable, mais incidence imprécise.
- Risque augmenté de travail prétermе et d'accouchement prématuré rapporté dans quelques études[48,54], mais non dans d'autres[49].
- Poids à la naissance augmenté dans quelques rapports[49,54,55], mais diminué dans d'autres publications[48].
- Changements pharmacocinétiques marqués dès le premier trimestre (tableau I).

Complications néonatales

- Complications apparentées au *floppy baby syndrome* parfois rapportées à la naissance : score Apgar à une minute diminué, hypotonie, cyanose, bradycardie, anomalies à l'électrocardiogramme, hypothyroïdie, goitre, diabète insipide, difficultés respiratoires, hépatomégalie ; ces complications perdurent environ 1 à 2 semaines, soit le temps d'élimination du lithium par le nouveau-né[29,56], et sont plus fréquemment observées avec des concentrations plasmatiques élevées au moment de l'accouchement[23] .

Neurodéveloppement

- Aspect peu exploré : selon les mères interrogées, pas davantage de troubles neurodéveloppementaux à 5 ans ou plus chez 60 enfants exposés *in utero* et nés sans malformation, par rapport à leurs frères et sœurs non exposés[57].
- Développement normal à 1 an de 22 enfants exposés par rapport à des enfants non exposés[49].

L'augmentation des doses peut être requise dès le début de la grossesse en raison d'un accroissement de la clairance rénale du lithium ; les ajustements se feront en fonction des lithémies et de l'évolution clinique (tableau I). La dose totale quotidienne peut être fractionnée en 3 ou 4 prises ou administrée avec une formulation à libération prolongée pour éviter les fluctuations sériques[58].

Accouchement et post-partum

Les changements de volume plasmatique en peri-partum nécessitent le suivi étroit des taux de lithium et le rajustement rapide des doses. L'une des stratégies proposées pour réduire le risque de complications néonatales consiste à cesser le lithium 24 à 48 heures avant la date prévue du déclenchement du travail ou d'une césarienne, ou dès le début du travail dans le cas d'un travail spontané, et à réinstaurer le traitement aux doses prégrossesse après l'accouchement[23]. Considérant le risque élevé de récurrences en post-partum, d'autres préconisent de poursuivre le lithium à doses diminuées, par exemple à 30 % de la dose journalière durant le travail, puis de reprendre les doses prégrossesse après l'accouchement[27]. Une bonne hydratation doit être maintenue pendant toute la grossesse et l'accouchement. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être utilisés prudemment en post-partum en privilégiant une utilisation de courte durée (24 à 48 heures) pour éviter les interactions[24].

La surveillance habituelle de l'enfant à la naissance est généralement suffisante.

Données sur l'innocuité des médicaments durant l'allaitement

La vaste majorité des données publiées sur le passage des psychotropes dans le lait maternel proviennent d'observations cliniques isolées ou de séries de cas comptant un petit nombre de dyades mère-enfant. Les techniques d'analyse du lait maternel et la précision des mesures sont très variables d'une publication à l'autre. Les quantités de médicament transférées à l'enfant sont souvent extrapolées à partir d'une seule mesure prise dans le lait maternel. Ainsi, les données rapportées au tableau III doivent être interprétées avec prudence, et toute prescription d'un psychotrope à une femme qui allaite doit être assortie d'un suivi étroit du nourrisson après documentation de son état de base. L'analyse des risques et des bénéfices de l'allaitement maternel devrait tenir compte du fait que les pathologies psychiatriques complexes sont parfois associées à l'utilisation d'autres substances qui passent dans le lait maternel et que ces conditions sont sensibles aux perturbations du sommeil fréquemment associées à l'allaitement.

Le lecteur est référé au chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux » pour une discussion plus générale sur la prescription de psychotropes aux femmes qui allaitent.

Tableau III
Données sur l'innocuité des médicaments utilisés pour le traitement des troubles bipolaires et psychotiques durant l'allaitement

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Anticholinergiques		
Benztropine **Diphenhydramine** **Procyclidine** **Trihexyphénidyl**	• Voir chapitre 26 « Rhinite allergique » pour les données concernant la diphenhydramine. • Aucune donnée sur le passage de ces médicaments dans le lait maternel. • Évolution normale d'un bébé allaité exposé à la procyclidine et à d'autres médicaments[59].	Puisqu'il n'existe aucune donnée sur le transfert de ces médicaments dans le lait maternel et que les nouveau-nés sont particulièrement sensibles à l'effet des anticholinergiques, il est préférable que les femmes qui allaitent n'y aient recours qu'en cas de besoin seulement. Les anticholinergiques ayant une courte demi-vie d'élimination, comme la **diphenhydramine**, devraient être privilégiés. Une surveillance des effets indésirables (irritabilité, somnolence, diminution de la production de lait) est conseillée en cas d'utilisation régulière.

Antiépileptiques		
ACIDE VALPROÏQUE **CARBAMAZÉPINE** **GABAPENTINE** **LAMOTRIGINE** **TOPIRAMATE**	• Voir chapitre 41 « Épilepsie ».	Les antiépileptiques de première génération (acide valproïque, carbamazépine) peuvent être envisagés comme thymorégulateurs chez une femme qui allaite et qui ne prévoit pas de grossesse dans un avenir rapproché. Le suivi recommandé est décrit au chapitre 41 « Épilepsie ». Les nouveaux antiépileptiques, dont l'utilisation pendant l'allaitement est moins documentée, devraient être réservés aux femmes qui ne répondent pas aux autres médicaments. La lamotrigine passe en quantité plus importante dans le lait maternel : sa prescription chez une femme qui allaite devrait dès lors être assortie d'un suivi rigoureux.
Antipsychotiques conventionnels		
Butyrophénones		
HALOPÉRIDOL	• Passage modéré dans le lait maternel chez 6 femmes recevant 3 à 30 mg par jour ; les doses estimées pour l'enfant allaité varient entre 3 et 50 % des doses minimales pédiatriques connues[59]. • Série de 9 femmes recevant jusqu'à 40 mg par jour : les enfants allaités sont exposés au plus à 3 % de la dose maternelle ajustée au poids, selon le calcul des chercheurs[60]. • Concentrations plasmatiques mesurées chez 4 enfants variant entre 3,5 et 92 % des concentrations maternelles simultanées : cette grande variabilité est possiblement due à des erreurs dans la technique d'analyse. Concentrations urinaires très faibles chez tous les enfants testés[60]. • Aucun effet indésirable rapporté à court terme[59]. • Baisse des scores de développement psychomoteur et mental à 12 et 18 mois observée chez 3 enfants dont la mère recevait des doses élevées en combinaison avec de la chlorpromazine[60] ; développement normal pour les 6 autres enfants exposés en monothérapie à moins de 20 mg par jour.	Si l'exposition à l'halopéridol pendant l'allaitement n'est pas bien connue, elle ne semble pas jusqu'à présent être associée à un risque élevé d'effets indésirables chez le nourrisson. Les doses élevées d'halopéridol en combinaison avec d'autres antipsychotiques devraient cependant être utilisées avec prudence, bien qu'aucun lien de causalité n'ait été établi jusqu'à présent entre l'exposition par le lait maternel et un neurodéveloppement anormal de l'enfant. On surveillera cependant l'état d'éveil et la survenue d'éventuels effets extrapyramidaux chez l'enfant allaité.

Phénothiazines et thioxanthènes		
Chlorpromazine **Fluphénazine** **Flupenthixol** **Méthotriméprazine** (ou lévomepromazine) **Perphénazine** **Prochlorpérazine** **Prométhazine** **Thioridazine** **Thiothixène** **Trifluopérazine** **Zuclopenthixol**	• **Chlorpromazine** : faibles quantités du médicament et de ses métabolites décelées dans le lait maternel de 29 femmes traitées avec 40 à 1 200 mg par jour ; l'enfant allaité est exposé à moins de 4 % des doses pédiatriques connues[59,60] ; très faibles concentrations notées dans le sang de 2 nourrissons[60]. • Aucun effet néfaste noté chez la plupart des enfants allaités exposés à la **chlorpromazine** ; effets indésirables rapportés à quelques occasions (sédation, léthargie)[59]. • Baisse des scores de développement psychomoteur et mental à 12 et 18 mois observée chez 3 enfants dont la mère recevait des doses élevées de **chlorpromazine** en combinaison avec de l'halopéridol[60]. • Quelques rapports d'utilisation durant l'allaitement pour le **flupenthixol** (4 cas), le **méthotriméprazine** (1 cas), la **perphénazine** (1 cas), la **trifluopérazine** (4 cas), le **zuclopenthixol** (8 cas), avec un faible transfert dans le lait maternel (moins de 1 % de la dose maternelle ajustée pour le poids) et une évolution apparemment normale des enfants allaités[29,59,60]. • Aucune donnée n'a été retracée pour les autres agents de cette classe de médicaments.	Les concentrations de phénothiazines retrouvées dans le lait maternel des femmes sous traitement sont généralement faibles ; une utilisation occasionnelle ou à petites doses comporte peu de risques pour le nourrisson. Étant donné l'élimination lente de ces médicaments et le potentiel d'effets indésirables centraux, la prudence est cependant de rigueur, en particulier lorsque des doses élevées sont utilisées ou lorsque la mère allaite un enfant de moins de 2 mois.
Autres antipsychotiques conventionnels		
Loxapine	• Données pharmacocinétiques : - BO : inférieure à 50 %[61] ; - T½ chez l'adulte : 19 heures[61] ; - PM : 328 daltons[29] ; - LPP : inconnue[61]. • Aucune donnée retracée	Les données pharmacocinétiques suggèrent un transfert dans le lait maternel. Étant donné l'absence d'expérience d'utilisation, la loxapine devrait être évitée chez la femme qui allaite. Les autres options mieux connues (halopéridol, olanzapine) devraient être privilégiées.
Pimozide	• Données pharmacocinétiques : - BO : 40-50 %[61] ; - T½ chez l'adulte : 55 heures[29] ; - PM : 462 daltons[29] ; - LPP : inconnue[61]. • Aucune donnée retracée	Les données pharmacocinétiques suggèrent un transfert dans le lait maternel. Étant donné l'absence d'expérience d'utilisation, le pimozide devrait être évité chez la femme qui allaite. Les autres options mieux connues devraient être privilégiées.
Antipsychotiques récents		
Aripiprazole	• Faible transfert dans le lait maternel mesuré chez 2 femmes recevant 15 mg par jour : un enfant exclusivement allaité recevra moins de 1 % de la dose maternelle ajustée au poids[59].	Même si ces données très préliminaires sont rassurantes, davantage d'informations sont nécessaires pour confirmer la faible exposition pour le nourrisson : si possible, d'autres options mieux connues sont préférables. On surveillera l'état d'éveil du nourrisson et l'apparition de sédation, en particulier si l'enfant allaité est jeune (moins de 2 mois) ou prématuré.

CLOZAPINE	• Concentrations lactées mesurées à 2 reprises chez une femme recevant 50 à 100 mg par jour : un enfant exclusivement allaité recevra 1,2 % de la dose maternelle ajustée au poids[59]. • Effets indésirables potentiellement reliés au médicament (somnolence et agranulocytose) rapportés chez 2 enfants allaités sur 4 dans une série publiée par le fabricant[62]. • Retard de développement du langage rapporté chez un enfant exposé durant la grossesse et l'allaitement[59] ; lien de causalité indéterminé.	Étant donné l'expérience d'utilisation limitée pendant l'allaitement, la clozapine ne devrait pas être administrée à la femme qui allaite, à moins de mettre en place un suivi rigoureux des effets indésirables potentiels graves chez l'enfant (formule sanguine complète à la même fréquence que pour tout patient sous clozapine et surveillance de l'état d'éveil de l'enfant).
OLANZAPINE	• Faible transfert dans le lait maternel mesuré chez 15 femmes recevant 2,5 à 20 mg par jour : un enfant exclusivement allaité reçoit au maximum 4 % de la dose maternelle ajustée au poids[59]. • Médicament indétectable dans le sang de 8 nourrissons[59] ; un nourrisson de 4 mois a initialement présenté une concentration plasmatique élevée (41 % de la concentration maternelle simultanée), mais les concentrations ont diminué dans les mois suivants (entre 0 et 12 % des concentrations maternelles)[63]. • 13 enfants allaités sans effet indésirable lié au traitement[59] ; un cas de somnolence chez un enfant, résolu après diminution de la dose maternelle[64]. • Aucune différence dans la proportion d'effets indésirables rapportés par les mères dans une étude comparant 22 nourrissons exposés à l'olanzapine par le lait maternel à des enfants non allaités[44]. • 15 cas d'effets indésirables parmi 82 rapports d'utilisation de l'olanzapine pendant l'allaitement dans le registre du fabricant[37] ; effets variés incluant notamment sédation, succion diminuée, tremblements, et un cas de convulsion ; données peu détaillées. • Retard de développement chez un enfant allaité dont la mère était traitée en polythérapie[64] ; d'autres données anecdotiques de développement normal des nourrissons exposés[59].	L'olanzapine est le médicament de cette classe pour lequel le plus d'expérience clinique est rapportée. Il pose probablement un faible risque d'effets indésirables pour l'enfant allaité. On surveillera néanmoins l'état d'éveil du nourrisson et l'apparition de sédation, en particulier si l'enfant allaité est jeune (moins de 2 mois) ou prématuré.
PALIPÉRIDONE	• Selon des modélisations élaborées à partir des données recueillies avec la rispéridone, des auteurs ont estimé qu'un enfant exclusivement allaité recevait environ 1 % de la dose de palipéridone maternelle ajustée au poids[59]. • Faibles concentrations plasmatiques de palipéridone mesurées chez un nourrisson dont la mère était traitée avec 2 mg par jour de rispéridone ; palipéridone indétectable chez 3 autres nourrissons[59,65].	Les données limitées tirées des études effectuées avec la rispéridone, la molécule-mère de la palipéridone, suggèrent un faible transfert de la palipéridone dans le lait maternel. Les recommandations et le suivi proposés sont les mêmes que pour la rispéridone.

Quétiapine	• Très faible transfert dans le lait maternel mesuré chez 18 femmes recevant 6,25 à 400 mg par jour : un enfant exclusivement allaité reçoit au maximum 0,5 % de la dose maternelle ajustée au poids[59]. • Concentrations plasmatiques chez un nourrisson de 3 mois équivalant à environ 6 % des concentrations maternelles simultanées (mère traitée avec 400 mg par jour)[59]. • 11 bébés allaités sans effet indésirable lié au traitement[59]. • Peu d'informations sur le développement à long terme des enfants exposés[59] ; 2 enfants allaités ont présenté des scores de développement légèrement diminués à 9 et 12 mois ; lien de causalité indéterminé, mères traitées en polythérapie pour dépression majeure[66].	Les données limitées suggèrent un très faible passage dans le lait maternel, et donc peu de risques d'effets indésirables pour l'enfant allaité. Une surveillance des effets potentiels sur le système nerveux du nourrisson (somnolence surtout), notamment chez les enfants très jeunes (moins de 2 mois), est néanmoins de rigueur.
Rispéridone	• Faible transfert dans le lait maternel mesuré chez 6 femmes recevant 1 à 6 mg par jour : un enfant exclusivement allaité reçoit au maximum 5,6 % de la dose maternelle ajustée au poids en comptant le métabolite actif ; médicament indétectable dans le sang de 4 enfants allaités ; présence en faible concentration du métabolite actif chez un enfant (2,5 % des concentrations maternelles simultanées)[59,65]. • Aucun effet indésirable rapporté chez 6 enfants allaités[59,65]. • Peu d'information sur le développement à long terme des enfants exposés.	Les données actuelles suggèrent un faible passage dans le lait maternel du médicament et de son métabolite. Une surveillance des effets potentiels sur le système nerveux du nourrisson (somnolence, effets extrapyramidaux), notamment chez les enfants très jeunes (moins de 2 mois), est néanmoins de rigueur étant donné l'expérience limitée d'utilisation pendant l'allaitement.
Ziprasidone	• Médicament décelé une seule fois dans les prélèvements lactés sériés effectués chez une femme traitée avec 160 mg par jour : un enfant exclusivement allaité est exposé à moins de 1 % de la dose maternelle ajustée au poids[59]. • Développement normal à 6 mois chez un enfant allaité dont la mère était traitée avec 40 mg par jour de ziprasidone[59].	La forte liaison protéique du médicament (99 %) peut freiner son transfert dans le lait maternel[29]. Cependant, les données cliniques sont encore très préliminaires et devront être confirmées avant de conclure à une faible exposition pour le nourrisson : si possible, privilégier d'autres options mieux connues. On surveillera l'état d'éveil du nourrisson et l'apparition de sédation, en particulier si l'enfant allaité est jeune (moins de 2 mois) ou prématuré.
Anxiolytiques et sédatifs		
Benzodiazépines	• Voir chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux ».	Les benzodiazépines peuvent être utilisées en traitement d'appoint du trouble bipolaire ou des troubles psychotiques chez une femme qui allaite, en privilégiant une utilisation occasionnelle d'un agent de cette classe dont le transfert dans le lait est documenté et faible, comme le lorazépam ou l'oxazépam. On surveillera l'état d'éveil du nourrisson et l'apparition de sédation, en particulier si la mère est traitée simultanément avec d'autres médicaments sédatifs.

Autres stabilisateurs de l'humeur		
LITHIUM	• Transfert important du lithium dans le lait maternel : selon les mesures effectuées dans le lait de 28 mères, les enfants allaités sont exposés en moyenne à 12 à 26 % de la dose maternelle ajustée au poids (écart : 0 à 42 %)[59,67,68]. • Les lithémies effectuées chez 14 enfants allaités atteignent en moyenne 20 à 25 % des concentrations maternelles simultanées (écart : 11 à 56 %)[67,68]. • Au moins 23 cas d'enfants allaités cités dans la documentation scientifique sans effet indésirable ou signe de toxicité noté[59]. • Effets indésirables (léthargie, cyanoses, anomalies à l'électrocardiogramme à 5 jours de vie, anomalie de la fonction thyroïdienne, irritabilité et tressautements musculaires) rapportés chez 3 enfants exposés au lithium par l'allaitement maternel ; certains de ces enfants étaient également exposés *in utero*[59]. • Aucune donnée sur le développement à long terme des enfants exposés par le lait maternel.	Les concentrations sériques modérées de lithium généralement observées chez les enfants peuvent rapidement devenir toxiques en présence de déshydratation secondaire à la fièvre, aux diarrhées, etc. L'allaitement est donc généralement déconseillé pour la mère qui reçoit du lithium, à moins d'un suivi serré des signes et symptômes de toxicité chez l'enfant (léthargie, appétit diminué, hypotonie), de bilans sanguins réguliers et d'un plan d'action en cas de déshydratation. Un bilan sanguin (lithium, créatinine, urée, TSH) devrait être obtenu entre 4 et 6 semaines après la naissance et répété toutes les 8 à 12 semaines tant que l'enfant est allaité[68]. La prudence est de rigueur dans le cas d'un enfant prématuré ou dont la fonction rénale est diminuée : des dosages plus fréquents sont alors justifiés. Rappelons que des lithémies effectuées dans les premières semaines de vie peuvent être affectées par l'exposition *in utero* au médicament, si tel a été le cas. L'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les nourrissons exposés au lithium devrait être évitée.

T½ : demi-vie plasmatique ; PM : poids moléculaire ; LPP : liaison aux protéines plasmatiques ; BO : biodisponibilité orale

Références

1. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, et al. « Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009 ». *Bipolar Disord* 2009 ; 11 : 225-55.
2. McAllister-Williams RH. « Relapse prevention in bipolar disorder: a critical review of current guidelines ». *J Psychopharmacol* 2006 ; 20:12-6.
3. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, et al. « Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation ». *Am J Psychiatry* 2007 ; 164 : 1817-24.
4. Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ. « Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance ». *Am J Psychiatry* 2000 ; 157 : 179-84.
5. Pinkofsky HB. « Effects of antipsychotics on the unborn child ». *Paediatr Drugs* 2000 ; 2 : 83-90.
6. Trixler M, Gati A, Fekete S, Tenyi T. « Use of antipsychotics in the management of schizophrenia during pregnancy ». *Drugs* 2005 ; 65 : 1193-206.
7. Reis M, Källén B. « Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome ». *J Clin Psychopharmacol* 2008 ; 28 : 279-88.
8. Patton SW, Misri S, Corral MR, Perry KF, Kuan AJ. « Antipsychotic medication during pregnancy and lactation in women with schizophrenia: evaluating the risk ». *Can J Psychiatry* 2002 ; 47 : 959-65.
9. Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S, et al. « Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study ». *J Clin Psychiatry* 2005 ; 66 : 317-22.

10. Cohen LS, Nonacs RM, eds. *Mood and Anxiety Disorders During Pregnancy and Postpartum*. Washington, DC : American Psychiatric Publishing ; 2005.

11. Freeman MP, Smith KW, Freeman SA, et al. « The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women ». *J Clin Psychiatry* 2002 ; 63 : 284-7.

12. Sharma V, Burt VK, Ritchie HL. « Bipolar II postpartum depression: Detection, diagnosis, and treatment ». *Am J Psychiatry* 2009 ; 166 : 1217-21.

13. Sharma V. « A cautionary note on the use of antidepressants in postpartum depression ». *Bipolar Disord* 2006 ; 8 : 411-4.

14. Boyce P, Barriball E. « Puerpera psychosis ». *Arch Womens Ment Health* 2010 ; 13:45-7.

15. Jones I, Craddock N. « Bipolar disorder and childbirth: the importance of recognising risk ». *Br J Psychiatry* 2005 ; 186 : 453-4.

16. Viguera AC, Cohen LS, Baldessarini RJ, Nonacs R. « Managing bipolar disorder during pregnancy: weighing the risks and benefits ». *Can J Psychiatry* 2002 ; 47 : 426-36.

17. Cohen LS, Sichel DA, Robertson LM, Heckscher E, Rosenbaum JF. « Postpartum prophylaxis for women with bipolar disorder ». *Am J Psychiatry* 1995 ; 152 : 1641-5.

18. Viguera AC, Cohen LS, Nonacs RM, Baldessarini RJ. « Management of bipolar disorders during pregnancy and the postpartum period ». In : Cohen LS, Nonacs RM, eds. *Mood and Anxiety Disorders During Pregnancy and Postpartum*. Washington, DC : American Psychiatric Publishing ; 2005.

19. Newport DJ, Stowe ZN, Viguera AC, et al. « Lamotrigine in bipolar disorder: efficacy during pregnancy ». *Bipolar Disord* 2008 ; 10 : 432-6.

20. Sharma V, Smith A, Mazmanian D. « Olanzapine in the prevention of postpartum psychosis and mood episodes in bipolar disorder ». *Bipolar Disord* 2006 ; 8 : 400-4.

21. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. « Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines ». *Am J Psychiatry* 1996 ; 153 : 592-606.

22. ACOG Practice Bulletin No. 92. « Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation ». *Obstet Gynecol* 2008 ; 111 : 1001-20.

23. Newport DJ, Viguera AC, Beach AJ, Ritchie JC, Cohen LS, Stowe ZN. « Lithium placental passage and obstetrical outcome: implications for clinical management during late pregnancy ». *Am J Psychiatry* 2005 ; 162 : 2162-70.

24. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z, et al. « Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period ». *Am J Psychiatry* 2004 ; 161 : 608-20.

25. Williams K, Oke S. « Lithium and pregnancy ». *Psychiatric Bulletin* 2000 ; 24 : 229-31.

26. Pennell PB, Peng L, Newport DJ, et al. « Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency ». *Neurology* 2008 ; 70 : 2130-6.

27. Llewellyn A, Stowe ZN, Strader JR, Jr. « The use of lithium and management of women with bipolar disorder during pregnancy and lactation ». *J Clin Psychiatry* 1998 ; 59 Suppl 6:57-64 ; discussion 65.

28. Galbally M, Snellen M, Walker S, Permezel M. « Management of antipsychotic and mood stabilizer medication in pregnancy: recommendations for antenatal care ». *Aust N Z J Psychiatry* ; 44 : 99-108.

29. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk*. 9th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2011.

30. Hanson JW, Oakley GPJ. « Haloperidol and limb deformity ». *JAMA* 1975 ; 231 : 26.

31. van Waes A, van de Velde E. « Safety evaluation of haloperidol in the treatment of hyperemesis gravidarum ». *J Clin Pharmacol* 1969:224-7.

32. Collins KO, Comer JB. « Maternal haloperidol therapy associated with dyskinesia in a newborn ». *Am J Health Syst Pharm* 2003 ; 60 : 2253-5.

33. Gentile S. « Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review ». *Schizophr Bull* 2010 ; 36 : 518-44.

34. Einarson A, Boskovic R. « Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy ». *J Psychiatr Pract* 2009 ; 15 : 183-92.

35. Bartfai Z, Kocsis J, Puho EH, Czeizel AE. « A population-based case-control teratologic study of promethazine use during pregnancy ». *Reprod Toxicol* 2008 ; 25 : 276-85.

36. Newport DJ, Calamaras MR, DeVane CL, et al. « Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes ». *Am J Psychiatry* 2007 ; 164 : 1214-20.

37. Kirk M. « Zyprexa - Emploi chez les femmes enceintes ou allaitantes ». *Communication personnelle* (Touzin J), 2008.

38. Coppola D, Russo LJ, Kwarta RF, Jr., Varughese R, Schmider J. « Evaluating the postmarketing experience of risperidone use during pregnancy: pregnancy and neonatal outcomes ». *Drug Saf* 2007 ; 30 : 247-64.

39. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, et al. « Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study ». *J Clin Psychiatry* 2005 ; 66 : 444-9.

40. Wichman CL. « Atypical antipsychotic use in pregnancy: a retrospective review ». *Arch Womens Ment Health* 2009 ; 12:53-7.

41. Lutz UC, Hiemke C, Wiatr G, Farger G, Arand J, Wildgruber D. « Aripiprazole in pregnancy and lactation: a case report ». *J Clin Psychopharmacol*; 30 : 204-5.

42. Listes V. « Zeldox - Emploi durant la grossesse et l'allaitement ». *Communication personnelle* (Brochet MS), 2010.

43. Newham JJ, Thomas SH, MacRitchie K, McElhatton PR, McAllister-Williams RH. « Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study ». *Br J Psychiatry* 2008 ; 192 : 333-7.

44. Gilad O, Merlob P, Stahl B, Klinger G. « Outcome of infants exposed to olanzapine during breastfeeding ». *Breastfeed Med.* 2011 ; 6(2) : 55-8.

45. Gentile S. « Neurodevelopmental effects of prenatal exposure to psychotric medications ». *Depress Anxiety* 2010 ; 27 : 675-86.

46. Koren G, Cohn T, Chitayat D, et al. « Use of atypical antipsychotics during pregnancy and the risk of neural tube defects in infants ». *Am J Psychiatry* 2002 ; 159 : 136-7.

47. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML. « A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium ». *JAMA* 1994 ; 271 : 146-50.

48. Källén B, Tandberg A. « Lithium and pregnancy. A cohort study on manic-depressive women ». *Acta Psychiatr Scand* 1983 ; 68 : 134-9.

49. Jacobsen SJ, Jones KL, Johnson KA, et al. « Prospective multicenter study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester ». *Lancet* 1992 ; 339 : 530-3.

50. Gentile S. « Lithium in pregnancy : the need to treat, the duty to ensure safety ». *Expert Opin. Drug Saf* 2012 : 11:425-37.

51. Diav-Citrin O, Shechtman S, Tahover W, Finkel-Pekarsky V, Arnon J, Kennedy D *et al.* « Is lithium only a cardiovascular teratogen ? A prospective comparative multicenter observational study [résumé] ». *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2012 ; 94 : 405.

52. Benoit R. « Does lithium exposure warrant referral for fetal echocardiogram? [résumé] ». *Am J Obstet Gynecol* 2004 ; 191 : S127.

53. Yacobi S, Ornoy A. « Is lithium a real teratogen? What can we conclude from the prospective versus retrospective studies? A review ». *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2008 ; 45 : 95-106.

54. Troyer WA, Pereira GR, Lannon RA, Belik J, Yoder MC. « Association of maternal lithium exposure and premature delivery ». *J Perinatol* 1993 ; 13 : 123-7.

55. Schou M. « Lithium treatment during pregnancy, delivery and lactation: an update ». *J Clin Psychiatry* 1990 ; 51 : 410-3.

56. Kozma C. « Neonatal toxicity and transient neurodevelopmental deficits following prenatal exposure to lithium: Another clinical report and a review of the literature ». *Am J Med Genet A* 2005 ; 132 : 441-4.

57. Schou M. « What happened later to the lithium babies? » *Acta Psychiatr Scand* 1976 ; 54 : 193-7.

58. Eberhard-Gran M, Eskild A, Opjordsmoen S. « Treating mood disorders during pregnancy: safety considerations ». *Drug Saf* 2005 ; 28 : 695-706.

59. Anderson PO, Sauberan J. *LactMed (Drugs and Lactation Database)* http://toxnet.nlm.nih.gov/lactmed

60. Yoshida K, Smith B, Craggs M, Kumar R. « Neuroleptic drugs in breast-milk: a study of pharmacokinetics and of possible adverse effects in breast-fed infants ». *Psychol Med* 1998 ; 28 : 81-91.

61. *AHFS Drug Information.* Bethesda, MD : American Society of Health-System Pharmacists, Inc. ; 2011.

62. Dev VJ, Krupp P. « Adverse event profile and safety of clozapine ». *Rev Contemp Pharmacother* 1995 ; 6 : 197-208.

63. Whitworth A, Stuppaeck C, Yazdi K, et al. « Olanzapine and breast-feeding: changes of plasma concentrations of olanzapine in a breast-fed infant over a period of 5 months ». *J Psychopharmacol,* 2010 ; 24 : 121-3.

64. Gardiner SJ, Kristensen JH, Begg EJ, et al. « Transfer of olanzapine into breast milk, calculation of infant drug dose, and effect on breast-fed infants ». *Am J Psychiatry* 2003 ; 160 : 1428-31.

65. Weggelaar NM, Keijer WJ, Janssen PK. « A case report of risperidone distribution and excretion into human milk : how to give good advice if you have not enough data available ». *J Clin Psychopharmacol* ; 31 : 129-31.

66. Misri S, Corral M, Wardrop AA, Kendrick K. « Quetiapine augmentation in lactation: a series of case reports ». *J Clin Psychopharmacol* 2006 ; 26 : 508-11.

67. Moretti ME, Koren G, Verjee Z, Ito S. « Monitoring lithium in breast milk: an individualized approach for breast-feeding mothers ». *Ther Drug Monit* 2003 ; 25 : 364-6.

68. Viguera AC, Newport DJ, Ritchie J, et al. « Lithium in breast milk and nursing infants: clinical implications ». *Am J Psychiatry* 2007 ; 164:342-5.

69. Bergink V, Boudy PF, Vervoort JSP, Koorengerel KM, Steefers EAP, Kushner SA. « Prevention of postpartum psychosis and mania in women at high risk » *Am J Psychiatry* 2012 ; 169:609-15.

Chapitre 47

Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité

Josianne Malo et Martin St-André

Généralités

Définition

Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) est une maladie neurocomportementale chronique qui entraîne des difficultés à moduler les idées (inattention), les gestes (hyperactivité) et le comportement (impulsivité). La manifestation de ces symptômes est variable, et des lignes directrices canadiennes sur le diagnostic et le traitement du TDAH dans la population générale sont disponibles en ligne à l'adresse suivante: www.caddra.ca.

Épidémiologie

Le taux de prévalence du TDAH chez l'enfant est estimé entre 6 et 9 %. Si on croyait autrefois que le TDAH disparaissait à la puberté, les études montrent maintenant que 40 à 70 % des enfants atteints de ce syndrome continueront de présenter des symptômes à l'adolescence et à l'âge adulte[1,2]. Ceci suggère que 3 à 6 % de la population adulte manifeste des symptômes du TDAH qui peuvent interférer avec leur fonctionnement au quotidien[2]. Avec l'âge, l'hyperactivité est souvent réduite, mais les problèmes d'impulsivité deviennent plus problématiques[1,3]. Outre les problèmes rencontrés à l'école ou au travail, les adolescents et les jeunes adultes qui souffrent d'un TDAH non maîtrisé sont plus à risque de délinquance, d'abus d'alcool et de drogues et de relations sexuelles non protégées[1].

Étiologies et facteurs de risque

Le TDAH est une maladie à forte étiologie génétique. Le taux de transmission à l'enfant, qui est estimé à environ 70 %, est l'un des plus élevés pour les troubles psychiatriques[4,5]. Le TDAH peut aussi être lié à un traumatisme crânien, un manque d'oxygène, une infection ou une maladie neurologique, la prématurité ou une exposition prénatale au tabac ou à l'alcool[1].

Effets de la grossesse sur la pathologie

L'impact de la grossesse sur les symptômes du TDAH n'a pas été décrit. Durant l'adolescence, les symptômes des patientes risquent de s'aggraver en raison des changements hormonaux qui accompagnent la puberté[3]. Considérant les modifications hormonales associées à la grossesse, il n'est pas impossible que celle-ci influence aussi la symptomatologie du TDAH. De plus, le stress normal, la fatigue et les enjeux psychoaffectifs multiples qui entourent la transition vers la parentalité pourraient accroître différents symptômes chez les personnes qui ont reçu un diagnostic de TDAH.

Effets de la pathologie sur la grossesse

Comparativement à des personnes de même âge et de même sexe, celles atteintes de TDAH ont davantage de partenaires sexuels et sont plus à risque d'infections transmissibles sexuellement et de grossesses non planifiées[6]. L'impact du TDAH sur le déroulement de la grossesse est cependant peu décrit dans la littérature médicale. Pour la mère, il est reconnu que le TDAH non traité peut interférer avec les relations interpersonnelles (par ex., risque augmenté de séparation), le fonctionnement au travail et l'estime de soi[1,4,5].

En l'absence de traitement pharmacologique, certains patients se « traitent » avec des psychostimulants en vente libre (caféine, nicotine) ou des drogues de rue (surtout le cannabis)[1]. Les risques potentiels de consommation sont donc à considérer lorsqu'un arrêt de traitement est envisagé durant la grossesse ou l'allaitement chez une femme atteinte de TDAH.

En période postnatale, la sensibilité maternelle peut être diminuée chez les femmes qui présentent des symptômes modérés ou sévères d'inattention ou d'impulsivité. De plus, les symptômes non traités pourraient être générateurs d'anxiété, voire de dysphorie, et ainsi accroître le risque de conditions comme l'anxiété ou la dépression périnatale.

Traitements recommandés pendant la grossesse

La prise en charge des patientes enceintes ou qui allaitent dépend notamment de la sévérité du TDAH ainsi que de la présence de différentes comorbidités souvent associées (troubles anxieux, troubles de l'humeur, troubles de la personnalité, abus

de substances, troubles d'apprentissage). Pour les patientes dont les symptômes sont légers, les interventions non pharmacologiques devraient être privilégiées. Dans chaque cas, les risques potentiels de l'absence de traitement pharmacologique, comme l'adoption des comportements à risque, doivent être considérés. On peut considérer la poursuite d'un traitement pharmacologique pendant la grossesse chez certaines femmes atteintes d'un TDAH qui présentent des perturbations significatives du fonctionnement et qui font face à un nombre élevé de stresseurs (socio-économiques, familiaux, interpersonnels, deuils, etc.) en vue de maintenir le fonctionnement[6].

Toutes les patientes doivent impérativement être adressées à leur médecin. Cette démarche clinique peut, au besoin, impliquer une reconsidération du diagnostic. En effet, la nature et l'étendue des évaluations menant au diagnostic ont tendance à varier beaucoup selon les lieux et les modes de pratique des différents prescripteurs.

Mesures non pharmacologiques

La psychoéducation sur le TDAH, le coaching pour améliorer la structure et l'organisation, l'implication des membres de la famille et la psychothérapie cognitivo-comportementale sont des mesures qui sont utilisées dans la population générale pour le traitement du TDAH et qui devraient être offertes aux femmes enceintes[1,2,5]. La survenue d'une grossesse peut constituer un moment privilégié pour offrir des approches psychothérapeutiques spécifiques au TDAH ou encore pour travailler les comorbidités qui perturbent fréquemment le fonctionnement de ces patientes, notamment par des stratégies qui visent la réduction de l'anxiété, l'amélioration de l'humeur et de l'estime de soi ainsi que l'optimisation de la communication interpersonnelle.

Mesures pharmacologiques

Il n'existe aucune ligne directrice pour le traitement du TDAH chez la femme enceinte. L'innocuité durant la grossesse des médicaments utilisés pour traiter le TDAH n'est pas bien établie ; néanmoins, certaines patientes peuvent nécessiter un traitement pour maintenir leur fonctionnement. De plus, considérant le taux élevé de grossesses non planifiées dans ce groupe, le risque d'exposition à ces médicaments par inadvertance en début de grossesse est grand[7]. Dans ce contexte, il importe de connaître les données disponibles sur l'utilisation de ces médicaments chez la femme enceinte (tableaux I et II). Le choix d'un traitement pharmacologique s'inscrit dans une démarche complexe qui tient compte des données d'innocuité, de la réponse aux traitements antérieurs, du contexte de la grossesse et des comorbidités de la patiente.

Pour les stimulants, le choix entre une formulation régulière ou à action prolongée dépend de la préférence de la patiente et de ses occupations. Afin de prévenir les conséquences liées au TDAH, un contrôle continu des symptômes

est généralement favorisé. Dans certains cas, la prise occasionnelle de stimulants peut limiter l'exposition du fœtus aux médicaments[2].

Si la patiente n'est pas déjà enceinte

Les agents utilisés pour le traitement du TDAH sont habituellement regroupés en deux catégories : les stimulants et les non stimulants. Dans la population générale, les stimulants sont des agents de première intention pour le TDAH en raison de leur efficacité supérieure[1,3,4,6]. Ces options ne sont toutefois pas celles qui sont les mieux documentées chez la femme enceinte. La planification d'une grossesse offre donc un contexte idéal puisqu'elle offre la possibilité d'évaluer les conséquences d'une interruption de la médication durant la grossesse ou encore, moins fréquemment, de tenter des options d'efficacité moindre mieux connues en grossesse. Certains traitements pharmacologiques qui ne sont pas approuvés officiellement pour le TDAH ont cependant fait l'objet de recherches pour cette indication. Par exemple, la venlafaxine et le bupropion sont des molécules pour lesquelles les données disponibles sur l'usage durant la grossesse sont jusqu'à présent nombreuses et les risques associés mieux définis. Moins souvent, des antidépresseurs tricycliques comme la désipramine et la nortriptyline peuvent être considérés puisqu'ils inhibent la recapture de la noradrénaline. Pour une grossesse exposée à un antidépresseur tricyclique, le risque d'anomalie est similaire à celui de la population générale. Dans la pratique toutefois, les antidépresseurs tricycliques sont très rarement utilisés pour cette indication puisqu'ils sont associés à des effets indésirables significatifs et que leur utilisation a été peu validée par des études cliniques. De plus, si une patiente a une condition suffisamment sévère pour justifier un traitement pharmacologique durant la grossesse, il est probable qu'un agent plus conventionnel soit nécessaire.

Pour celles qui ne répondent pas aux antidépresseurs ou qui ne les tolèrent pas, ou pour celles qui ont une expérience favorable avec un stimulant, un agent de cette classe peut être envisagé. S'il n'existe aucune recommandation pour orienter le choix du stimulant durant la grossesse, les données d'innocuité favorisent l'amphétamine et la dextroamphétamine, qui sont mieux connues.

Même si la pharmacothérapie doit habituellement se poursuivre à long terme, il est recommandé de réévaluer périodiquement la nécessité du traitement. L'absence de symptômes ou un meilleur contrôle du TDAH chez une patiente non médicamentée peut indiquer, par exemple, que le traitement pharmacologique n'est plus nécessaire[2,5]. Une réévaluation tous les 6 à 12 mois pourrait permettre d'éviter une exposition inutile durant une prochaine grossesse.

Les patientes en âge de procréer qui reçoivent un traitement pour un TDAH et qui n'ont pas de désir de grossesse devraient être informées sur la contraception et la protection contre les infections sexuellement transmissibles. Il peut être judicieux de considérer les données d'innocuité en grossesse dans le choix de la molécule utilisée en première intention.

Si la patiente est enceinte

En cas de grossesse non planifiée, il est important que la patiente contacte son médecin afin d'établir un plan de traitement pour le reste de la grossesse. Les patientes peu symptomatiques peuvent cesser leur traitement pour le reste de la grossesse tandis que celles qui sont plus symptomatiques peuvent l'interrompre et le reprendre une fois l'organogenèse complétée. Cette période durant laquelle les organes se forment se termine à la 11e semaine gestationnelle. Il est toutefois important de mentionner que le système nerveux central continue de se développer activement durant toute la grossesse et après la naissance. Dans certains cas, la pharmacothérapie peut se poursuivre durant toute la grossesse malgré les données souvent limitées.

Il est souhaitable de limiter le nombre d'expositions médicamenteuses pendant la grossesse. Pour cette raison, il est probable que l'initiation d'un antidépresseur soit moins attrayante que l'essai d'un stimulant qui présente un taux de succès plus élevé.

Tableau I
Données d'innocuité durant la grossesse des médicaments approuvés pour le traitement du TDAH

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Amphétamines **Amphétamine** **Dextro-amphétamine** **Lisdex-amfétamine**	Anomalies structurelles • Études de cohortes - Près de 4 000 femmes traitées durant la grossesse, dont plus de 1 100 au premier trimestre sans augmentation du risque malformatif ; aucune donnée chez l'humain pour la lisdexamfétamine[8,9]. - Hypothèse soulevée d'un risque augmenté de fentes orales dans 2 petites cohortes lors d'utilisation comme anorexigènes ou de façon illicite ; pas de détails sur les facteurs potentiellement confondants comme l'histoire familiale de fente orale, le poids et le diabète maternel préexistant ou la prise d'acide folique[8,10]. • Études cas-témoins - Association entre la dextroamphétamine et un risque accru d'anomalie cardiaque dans une étude, alors qu'une autre arrive à des résultats contraires ; résultats non ajustés pour des facteurs potentiellement confondants comme l'histoire familiale d'anomalie cardiaque, le diabète maternel préexistant ou la prise d'acide folique[8]. - Association entre la dextroamphétamine et un risque augmenté d'atrésie biliaire (résultats basés sur seulement 5 expositions dans un groupe de 11 enfants atteints) et d'anomalies mineures (sans patron décrit) dans 2 autres vieilles publications[8].	Il est peu probable que l'utilisation d'amphétamines dans un contexte médical pose un risque supplémentaire pendant la grossesse[8]. Il existe toutefois très peu d'études sur les complications possibles durant la grossesse et les problèmes intellectuels ou de développement neurologique des enfants exposés. La surveillance postnatale de routine du nouveau-né exposé *in utero* est suffisante.

Amphétamines **AMPHÉTAMINE** **DEXTRO-AMPHÉTAMINE** **LISDEXAMFÉTAMINE** (suite)	- Absence d'association entre la prise d'amphétamines au premier trimestre ou d'autres drogues vasoconstrictrices avec la survenue de gastroschisis, un défaut de la fermeture de la cavité abdominale, dans 2 études[11,12]. - Absence d'association entre l'exposition aux amphétamines et un risque accru d'anomalie du tube neural dans une étude[13]. **Croissance fœtale** • Dans une étude de surveillance avec 237 mères, la prise de dextroamphétamine jusqu'à 28 semaines n'a pas eu d'impact sur le poids de naissance, tandis que la poursuite du médicament plus tard dans la grossesse a entraîné un poids de naissance légèrement moindre[14]. • Les effets défavorables des amphétamines sur le poids de naissance, la taille et le périmètre crânien ont surtout été rapportés pour des mères abusant de la méthamphétamine (contexte de polytoxicomanie, d'exposition à des contaminants, de malnutrition, de mauvaise hygiène et d'inobservance au suivi prénatal)[8,15,16]. **Complications néonatales** • Effets exclusivement décrits en contexte de toxicomanie maternelle : somnolence, alimentation difficile, tremblements, hypertonie et difficulté à maintenir une respiration normale[8,17]. **Développement à long terme** • Dans quelques petites séries de cas d'exposition en contexte de toxicomanie maternelle, suggestion d'un effet cognitif défavorable ; certains auteurs soulignent que l'environnement de l'enfant est un élément clé pour son développement[8,18-21].	
MÉTHYLPHÉNIDATE	• Aucun effet tératogène rapporté chez le rat et la souris ; risque augmenté de *spina bifida* chez le lapin à des doses élevées[8]. • 2 études de surveillance : 24 femmes exposées au premier trimestre sans évidence de tératogénicité[8] • Étude rétrospective : 39 enfants nés de femmes abusant de méthylphénidate et de pentazocine par voie intraveineuse durant toute la grossesse ; risque augmenté de retard de croissance intra-utérine (31 %), de prématurité (21 %) et de syndrome de retrait (28 %, possiblement attribuable à la pentazocine) ; également, 2 enfants atteints du syndrome d'alcoolisation fœtale et 2 anomalies ; parmi les 21 enfants suivis pour leur développement, 4 avaient une intelligence dans les limites inférieures de la normale[8]. En raison des mauvaises habitudes de vie (alcool et tabac) des patientes de cette étude, il est difficile d'extrapoler les complications rapportées à une clientèle en santé prenant le méthylphénidate pour traiter un TDAH[8].	Les données humaines sont peu inquiétantes mais demeurent toutefois insuffisantes pour établir l'innocuité du méthylphénidate durant la grossesse. Certains experts considèrent le méthylphénidate comme un traitement de première intention pour la narcolepsie durant la grossesse[22]. La surveillance postnatale de routine du nouveau-né exposé *in utero* est probablement suffisante.

Méthylphénidate (suite)	• Une revue rapporte 156 expositions au premier trimestre dans 2 études non publiées : 3 anomalies cardiaques observées[28].	
Atomoxétine	• Chez le rat à des doses supérieures à celles utilisées chez l'humain, diminution de la survie fœtale et du poids de naissance et retard d'ossification[8] ; ces effets pourraient être liés aux doses élevées utilisées. • Chez le lapin à des concentrations environ 3 fois supérieures à celles retrouvées chez l'humain en général (mais moins élevées que celles retrouvées chez les métaboliseurs lents), diminution de la survie fœtale et risque légèrement augmenté d'anomalies des vaisseaux sanguins[8]. • Chez l'humain, 3 notifications de cas (trimestre non spécifié) dans le cadre d'études cliniques ; 2 nouveau-nés en santé et un perdu au suivi[8,23].	L'atomoxétine est métabolisée par le CYP 2D6. La demi-vie d'élimination est d'environ 5 heures, mais elle peut être prolongée (22 heures) chez les métaboliseurs lents (7 % des Caucasiens et 2 % des Afro-américains)[8,24]. Une élimination ralentie entraîne des niveaux plasmatiques plus élevés, augmente le risque de toxicité et exige parfois une diminution de la dose ou un arrêt du traitement[7]. Il est difficile d'interpréter les données animales à la lumière de ces données pharmacocinétiques. Les données chez l'humain sont insuffisantes pour évaluer l'innocuité de l'atomoxétine durant la grossesse[8,22].

Tableau II
Données d'innocuité durant la grossesse de médicaments ayant démontré une efficacité pour le TDAH mais non approuvés pour cette indication

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Antidépresseurs tricycliques **Désipramine** **Nortriptyline**	• Voir chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux ».	Pour le traitement du TDAH, les molécules agissant sur la recapture de la noradrénaline sont privilégiées et les doses recommandées sont assez élevées[5,6]. Parmi les antidépresseurs tricycliques, la désipramine et la nortriptyline offrent un effet plus important sur la noradrénaline et un profil de tolérance plus acceptable (risques moindres d'hypotension et d'effets anticholinergiques).
Autres antidépresseurs **Bupropion** **Venlafaxine**	• Voir chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux ».	L'utilisation de ces agents au cours de la grossesse est envisageable pour des patientes dont la condition le justifie.
Modafinil	• À des doses élevées chez le rat, risque augmenté de perte embryonnaire, d'hydronéphrose et d'anomalie squelettique ; pas de toxicité embryonnaire rapportée chez le lapin[8]. • Dans le registre du fabricant, 9 grossesses exposées, dont un avortement spontané et 8 enfants normaux[8]. • Une notification de cas exposé durant toute la grossesse : enfant à terme et en santé[25].	Les données animales suggèrent un risque mais celles chez l'humain sont insuffisantes pour évaluer l'innocuité du modafinil durant la grossesse[8,22].

Traitements recommandés pendant l'allaitement

Il n'existe aucune ligne directrice sur le traitement du TDAH chez la femme qui allaite. Les tableaux III et IV résument les données d'innocuité durant l'allaitement pour les principaux médicaments utilisés.

Tableau III
Données d'innocuité durant l'allaitement des médicaments approuvés pour le traitement du TDAH

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Amphétamines **AMPHÉTAMINE** **DEXTROAMPHÉTAMINE** **LISDEXAMFÉTAMINE**	**AMPHÉTAMINE** • 7 % de la DMAP (n = 1, 20 mg par jour)[8]. **DEXTROAMPHÉTAMINE** • 4-14 % de la DMAP (n = 4, 15-45 mg par jour) ; concentrations plasmatiques détectées chez 2 nourrissons sur 3 (6 et 14 % des valeurs maternelles)[24,26]. • Aucun effet indésirable rapporté chez un bébé exposé à l'amphétamine et 107 exposés à la dextroamphétamine[24,26]. • Aucune donnée pour la lisdexamfétamine. • Crainte théorique d'une diminution de la production de lait due à une baisse de la prolactine sérique ; risque probablement plus grand en début d'allaitement[26]. • L'impact sur le développement neurologique de l'enfant a été peu étudié[26].	Bien que peu documenté, le transfert limité dans le lait maternel suggère l'absence d'effets indésirables cliniquement significatifs chez la majorité des nourrissons. Idéalement, la femme qui allaite doit commencer à prendre les amphétamines lorsque son bébé a quelques mois de vie. Afin de limiter l'exposition du nourrisson, il est préférable d'utiliser une formulation à libération immédiate et de prendre la dose immédiatement après la tétée si l'intervalle entre les boires est prolongé[8,24]. Vu l'expérience clinique limitée, il est recommandé d'effectuer un suivi de l'insomnie, de l'agitation, de l'irritabilité et du gain de poids[24,26].
MÉTHYLPHÉNIDATE	• < 2 % de la dose pédiatrique (n = 4, 15-80 mg par jour)[24,26]. • Concentrations plasmatiques indécelables chez au moins 2 des nourrissons cités ci-haut[26]. • Aucun effet indésirable rapporté à ce jour, mais aucune donnée n'a été retracée pour des bébés de moins de 4 mois[24,26]. • Crainte théorique d'une diminution de la production de lait due à une baisse de la prolactine sérique ; risque probablement plus grand en début d'allaitement[26]. • L'impact sur le développement neurologique n'a pas été étudié.	Le transfert limité dans le lait maternel suggère l'absence d'effets indésirables cliniquement significatifs chez le nourrisson[24,26]. Idéalement, la femme qui allaite doit commencer à prendre le méthylphénidate lorsque son bébé a quelques mois de vie. Afin de limiter l'exposition du nourrisson, il est préférable d'utiliser une formulation à libération immédiate et de prendre la dose immédiatement après la tétée si l'intervalle entre les boires est prolongé. L'enfant peut être suivi pour de l'agitation et un gain de poids ralenti, quoique peu probables[8,24].
ATOMOXÉTINE	• Données pharmacocinétiques[24] : - PM : 291 daltons ; - LPP : 98 % ; - Agent psychotrope lipophile. • Aucune donnée sur son utilisation durant l'allaitement n'a été retracée. • Utilisation pédiatrique limitée aux enfants de 6 ans et plus[27].	Comme pour la plupart des médicaments, les propriétés pharmacologiques de l'atomoxétine suggèrent un passage dans le lait maternel. Le transfert risque d'être influencé par la capacité de la mère à métaboliser le médicament.

Atomoxétine (suite)		En l'absence d'expérience clinique en allaitement et chez les jeunes enfants, il est prudent de favoriser d'autres options en allaitement. Le nourrisson allaité par une mère sous atomoxétine peut être suivi pour sa tolérance gastro-intestinale (dyspepsie, douleur abdominale, constipation), son gain de poids et son état d'éveil[8,24].

LPP : liaison aux protéines plasmatiques ; PM : poids moléculaire ; DMAP : dose maternelle ajustée au poids

Tableau IV
Données d'innocuité durant l'allaitement de médicaments ayant démontré une efficacité pour le TDAH mais non approuvés pour cette indication

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Antidépresseurs tricycliques **Désipramine** **Nortriptyline**	• Voir chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux ».	Vu les fortes doses utilisées pour le traitement du TDAH, il est prudent de suivre le nourrisson pour de la sédation excessive et un gain de poids insuffisant, particulièrement pour les enfants de moins d'un mois et les bébés prématurés[24].
Autres antidépresseurs **Bupropion** **Venlafaxine**	• Voir chapitre 45 « Dépression et troubles anxieux ».	Les patientes qui répondent bien à ces antidépresseurs peuvent poursuivre leur traitement durant l'allaitement. Les éléments de surveillance sont présentés dans le chapitre 45.
Modafinil	• Données pharmacocinétiques[24] : - PM : 273 daltons ; - LPP : 60 % ; - Agent très lipophile ; - Crainte théorique d'une diminution de la production de lait par un effet dopaminergique. • Aucune donnée sur son utilisation durant l'allaitement n'a été retracée.	Comme pour la plupart des médicaments, les propriétés pharmacologiques du modafinil suggèrent un passage dans le lait maternel. En l'absence d'expérience clinique en allaitement et en néonatologie, il est prudent de favoriser d'autres options. Le nourrisson allaité par une mère sous modafinil peut être suivi pour sa tolérance (nausée, anxiété, insomnie) ; la production lactée de la mère peut aussi être surveillée (gain de poids du nourrisson)[8,24].

LPP : liaison aux protéines plasmatiques ; PM : poids moléculaire

Références

1. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA). *Canadian ADHD Practice Guidelines.* 3rd ed., Toronto : CADDRA, 2011.
2. Kates N. « Attention deficit disorder in adults. Management in primary care ». *Can Fam Physician* 2005;51:53-9.
3. Resnick RJ. « Attention deficit hyperactivity disorder in teens and adults: they don't all outgrow it ». *J Clin Psychol* 2005;61:529-33.
4. Matas M. « Approach to attention deficit disorder in adults ». *Can Fam Physician* 2006;52:961-4.
5. Wilens TE, Faraone SV, Biederman J. « Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults ». *JAMA* 2004;292:619-23.
6. Dodson WW. « Pharmacotherapy of adult ADHD ». *J Clin Psychol* 2005;61:589-606.
7. Humphreys C, Garcia-Bournissen F, Ito S, Koren G. « Exposure to attention deficit hyperactivity disorder medications during pregnancy ». *Can Fam Physician* 2007;53:1153-5.
8. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation.* 9th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
9. Felix RJ, Chambers CD, Dick LM, Johnson KA, Jones KL. « Prospective pregnancy outcome in women exposed to amphetamines ». *Teratology* 2000;61:441.
10. Thomas DB. « Cleft palate, mortality and morbidity in infants of substance abusing mothers ». *J Paediatr Child Health* 1995;31:457-60.
11. Draper ES, Rankin J, Tonks AM, et al. « Recreational drug use: a major risk factor for gastroschisis? » *Am J Epidemiol* 2008;167:485-91.
12. Torfs CP, Velie EM, Oechsli FW, Bateson TF, Curry CJ. « A population-based study of gastroschisis: demographic, pregnancy, and lifestyle risk factors ». *Teratology* 1994;50:44-53.
13. Shaw GM, Velie EM, Morland KB. « Parental recreational drug use and risk for neural tube defects ». *Am J Epidemiol* 1996;144:1155-60.
14. Naeye RL. « Maternal use of dextroamphetamine and growth of the fetus ». *Pharmacology* 1983;26:117-20.
15. Gillogley KM, Evans AT, Hansen RL, Samuels SJ, Batra KK. « The perinatal impact of cocaine, amphetamine, and opiate use detected by universal intrapartum screening ». *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1535-42.
16. Smith L, Yonekura ML, Wallace T, Berman N, Kuo J, Berkowitz C. « Effects of prenatal methamphetamine exposure on fetal growth and drug withdrawal symptoms in infants born at term ». *J Dev Behav Pediatr* 2003;24:17-23.
17. Smith LM, Lagasse LL, Derauf C, et al. « Prenatal methamphetamine use and neonatal neurobehavioral outcome ». *Neurotoxicol Teratol* 2008;30:20-8.
18. Cernerud L, Eriksson M, Jonsson B, Steneroth G, Zetterstrom R. « Amphetamine addiction during pregnancy: 14-year follow-up of growth and school performance ». *Acta Paediatr Suppl* 1996;85:204-8.
19. Chang L, Smith LM, LoPresti C, et al. « Smaller subcortical volumes and cognitive deficits in children with prenatal methamphetamine exposure ». *Psychiatry Res* 2004;132:95-106.
20. Eriksson M, Zetterstrom R. « Amphetamine addiction during pregnancy: 10-year follow-up ». *Acta Paediatr Suppl* 1994;404:27-31.
21. Hansen RL, Struthers JM, Gospe SM, Jr. « Visual evoked potentials and visual processing in stimulant drug-exposed infants ». *Dev Med Child Neurol* 1993;35:798-805.
22. Schaefer C, Peters P, Miller RK. *Drugs during Pregnancy and Lactation.* 2th ed. Amsterdam: Elsevier; 2007.
23. Heiligenstein J, Michelson D, Wernicke J, Milton D. « Atomoxetine and pregnancy ». *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:884-5.
24. Hale TW. *Medications and Mothers' Milk.* 14th ed. Amarillo: Hale Publishing; 2010.
25. Williams SF, Alvarez JR, Pedro HF, Apuzzio JJ. « Glutaric aciduria type II and narcolepsy in pregnancy ». *Obstet Gynecol* 2008;111:522-4.
26. Anderson PO, Sauberan J. *LactMed (Drugs and Lactation Database)* http://toxnet.nlm.nih.gov/lactmed.
27. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric Dosage Handbook.* 17th ed. Hudson: Lexi-Comp; 2010.
28. Dideriksen D, Pottegard A, Hollas, J. « First trimester in utero exposure to methylphenidate ». *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2013 ; 112:73-6.

Chapitre 48

Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé

Florence Weber, Michèle Mahone, Marie-Amélie Laigneau, Caroline Morin et Ema Ferreira

Dans ce chapitre, les traitements recommandés pour la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux disséminé sont traités séparément, mais les données d'innocuité des médicaments sont regroupées pour les deux pathologies.

Polyarthrite rhumatoïde

Généralités

Définition

La polyarthrite rhumatoïde (PAR) est une maladie inflammatoire auto-immune chronique qui affecte obligatoirement les articulations. Elle se manifeste typiquement par des douleurs et des raideurs articulaires symétriques au niveau des mains et par la présence d'un facteur rhumatoïde ou d'un anti-CCP (*cyclic citrullinated peptide*) dans le sang. Si elle n'est pas contrôlée, la PAR peut entraîner la destruction des articulations et causer des déformations et des incapacités importantes. Elle peut aussi avoir des cibles extra-articulaires, les principales étant les poumons et la plèvre, le système hématopoïétique, le système cardiovasculaire, les yeux et la peau (formation de nodules sous-cutanés). Cette maladie peut être très agressive et nécessite souvent l'administration de traitements immunosuppresseurs à long terme avec les complications qui y sont associées[1].

ÉPIDÉMIOLOGIE

La PAR affecte environ 1 % de la population caucasienne et sa prévalence est variable selon les ethnies[2]. Elle peut se déclarer dès l'enfance ou chez les personnes âgées, mais elle apparaît généralement entre 30 et 55 ans. Elle affecte deux à trois femmes pour un homme[3]. La polyarthrite rhumatoïde complique une grossesse sur 1 000 à 2 000 approximativement[4].

ÉTIOLOGIE

L'étiologie de la PAR est encore méconnue. Elle est probablement due à plusieurs facteurs, et notamment à une susceptibilité génétique, à des facteurs hormonaux et, possiblement, à des étiologies environnementales. Tous ces facteurs pourraient contribuer au déclenchement d'une réaction auto-immune[1].

FACTEURS DE RISQUE

Les principaux facteurs de risque sont le sexe féminin et l'âge (30 à 55 ans). Les femmes en âge de procréer sont donc une cible de prédilection pour la maladie[1].

Effets de la grossesse sur la polyarthrite rhumatoïde

On note une amélioration de l'activité de la maladie chez 70 à 80 % des patientes. Cette amélioration est possiblement due aux changements immuns qui se produisent durant la grossesse, incluant la modification de la sécrétion de cytokines à prédominance Th1 et Th2, l'augmentation des récepteurs solubles du TNF alpha, qui entraîne une diminution de son activité, l'augmentation des récepteurs à l'IL-1, qui provoque une diminution de l'activité IL-1, et l'élévation du cortisol sanguin[5-8]. Ces modifications sont à l'origine d'une amélioration ou d'une rémission complète des symptômes pendant la grossesse, mais il est impossible de le prédire[8]. Jusqu'à 90 % des patientes présentent une détérioration de la maladie pendant le post-partum[7]. L'allaitement semble parfois aggraver l'activité de la maladie[9], mais son influence sur le développement de nouvelles PAR donne lieu à des résultats conflictuels[10,11]. L'évolution de la maladie lors d'une grossesse est un bon indice du déroulement des grossesses ultérieures[8].

Effets de la polyarthrite rhumatoïde sur la grossesse

Il existe peu de données à ce sujet dans la littérature médicale. Une étude récente suggère que le temps requis pour la conception est augmenté chez les patientes souffrant de PAR[12]. La PAR a été associée à une augmentation du risque d'avortement spontané, de prématurité, de faible poids à la naissance, de césarienne, de retard de croissance intra-utérine (RCIU) et de prééclampsie. Cependant, ces complications pourraient aussi être secondaires aux traitements pharmacologiques de la maladie[8,13-15]. Une étude prospective récente a démontré une relation inverse entre l'activité de la maladie pendant la grossesse et le poids de naissance[146].

Effets néonatals

Aucune complication néonatale liée à la polyarthrite rhumatoïde n'a été rapportée dans la littérature médicale. Cependant, la prise de corticostéroïdes pendant la grossesse peut être à l'origine d'un risque plus élevé de RCIU[17].

Effets à long terme

Il existe peu d'études sur les répercussions à long terme sur l'enfant. Celui-ci ne semble pas plus à risque de développer une PAR[18]. Par ailleurs, la grossesse ne semble pas aggraver l'évolution de la PAR en ce qui concerne l'activité de la maladie, la capacité fonctionnelle de la patiente, les érosions articulaires, la modification de l'hémoglobine et la vitesse de sédimentation chez la mère[8].

Outils d'évaluation

Symptômes

Les symptômes de la PAR sont les mêmes chez la femme enceinte que dans la population générale. Il faut utiliser judicieusement le questionnaire et l'examen physique pour différencier la PAR des malaises musculosquelettiques courants associés à la grossesse.

Dosages biologiques

La présence d'anémie ou de thrombocytose et l'augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) et du taux de protéine C réactive (CRP) sont des marqueurs d'activité de la maladie[19]. Toutefois, il est possible que l'augmentation de la VS et de la CRP soit due à la grossesse. Une formule sanguine ainsi qu'une mesure du facteur rhumatoïde, de la CRP et de la VS peuvent être effectuées. Dans la pratique, le suivi est fait en fonction des signes et symptômes de chaque patiente en s'aidant du bilan biologique. Un contrôle des fonctions rénale et hépatique doit être effectué en cas de prise de médicaments néphrotoxiques ou hépatotoxiques[20]. Le tableau I présente les tests et les dosages biologiques à effectuer chez la femme atteinte de PAR qui planifie une grossesse ou qui est enceinte. D'autres évaluations peuvent être nécessaires selon la condition de la patiente. Par ailleurs, il est toujours recommandé de consulter un spécialiste pour le suivi de ces patientes.

Tableau I
Dosages biologiques et tests suggérés pour l'évaluation initiale et le suivi des femmes enceintes atteintes de PAR

Évaluation/test	Première visite prénatale	Chaque trimestre	Autres suivis
Radiographie pulmonaire	Avant la grossesse.		Rechercher les signes de pneumopathie secondaire à la PAR.
Radiographie de la colonne cervicale en flexion et en extension	Avant la grossesse.		Rechercher les signes d'instabilité atlanto-axiale en vue de l'accouchement et d'une possible intubation endotrachéale.
Formule sanguine complète	X	X	Répéter au besoin s'il y a réactivation de la maladie et selon les traitements utilisés.
Bilan rénal	Au besoin selon les médicaments utilisés.	Au besoin selon les médicaments utilisés.	
Bilan hépatique	Au besoin selon les médicaments utilisés.	Au besoin selon les médicaments utilisés.	
Dosage des auto-anticorps (ENA qui inclut antiRo/SSA et anti-La/SSB)	X		
Échographie	De routine à 18-22 semaines et au besoin pour la croissance au troisième trimestre.		
Échographie cardiaque fœtale	À partir de 16 semaines seulement si les anticorps antiRo/SSA et anti-La/SSB sont positifs.		

Traitements recommandés pendant la grossesse

TRAITEMENTS NON PHARMACOLOGIQUES

Il faut continuer les traitements non pharmacologiques chez la femme enceinte, notamment le repos, la physiothérapie, l'activité physique et les traitements psychothérapeutiques.

MESURES PRÉVENTIVES

Chez les patientes sous immunosuppresseurs, il faut s'assurer que la vaccination pour le pneumocoque est à jour et procéder, avant le début du traitement, au dépistage et au traitement de la tuberculose au besoin[21].

TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

Si la patiente souffre particulièrement d'une synovite à une ou plusieurs articulations précises, il faut considérer les traitements par injection intra-articulaire de corticostéroïdes.

Les médicaments utilisés pour le traitement de la PAR peuvent être divisés en deux catégories : les analgésiques et les agents qui modifient l'évolution de la maladie. Si un traitement pharmacologique s'impose, il faut tenir compte des

médicaments qui ont déjà fonctionné pour cette patiente et de la sévérité de la maladie, tout en évitant certains médicaments à potentiel élevé de tératogénicité comme le méthotrexate et la léflunomide. Il faut par ailleurs garder en tête que toute détérioration de la PAR peut entraîner des handicaps à long terme pour la patiente. Le tableau II présente les traitements de la PAR recommandés pendant la grossesse et l'allaitement. Ces médicaments permettent de traiter la PAR articulaire. Chez une femme planifiant une grossesse, la décision de poursuivre ou non la prise d'un agent modifiant l'évolution de la maladie autre que ceux listés dans le tableau II se fera selon l'analyse des données d'innocuité spécifique à chaque médicament (voir tableau V) et la condition de la patiente.

Tableau II
Traitements de la PAR recommandés pendant la grossesse et l'allaitement

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie[22]	Recommandations, commentaires
Analgésiques			
Première intention	**Acétaminophène**	500 à 1 000 mg par voie orale toutes les 4 à 6 heures au besoin (maximum de 4 000 mg par 24 heures). 650 mg par voie orale 4 fois par jour pour une utilisation chronique.	L'acétaminophène est l'analgésique de première intention chez la femme enceinte.
	Ibuprofène	400 à 600 mg par voie orale 4 fois par jour au besoin.	Une utilisation sporadique durant les premier et deuxième trimestres est permise, en tenant compte des précautions suivantes : • Éviter en début de grossesse chez les femmes ayant des antécédents d'avortement spontané à répétition (association avec un risque accru controversée) ; • Ne pas utiliser sans surveillance médicale pour une durée supérieure à 72 heures à partir de la deuxième moitié du deuxième trimestre ; • Utilisation contre-indiquée au troisième trimestre (ne pas utiliser à partir de 26-28 semaines de grossesse, même si on ne s'attend pas à ce qu'une utilisation supervisée par un médecin et limitée à 24 heures entre 26 et 32 semaines de grossesse puisse entraîner une toxicité irréversible) ; • Pour des données d'innocuité plus complètes ou concernant d'autres AINS, se référer au chapitre 40 « Douleur ».
	Naproxène	500 mg par voie orale ou intrarectale 2 fois par jour au besoin ou 250 mg par voie orale ou intrarectale 4 fois par jour au besoin.	

Deuxième intention - Corticostéroïdes intra-articulaires	**MÉTHYL-PREDNISOLONE** (acétate de)	4 à 10 mg pour les petites articulations, 10 à 40 mg pour les articulations de taille moyenne et 20 à 80 mg pour les grosses articulations. Peut être répété toutes les 5 semaines ou plus.	
	TRIAMCINOLONE (diacétate, acétonide ou hexacétonide de)	5 à 40 mg en fonction de la taille des articulations, toutes les 1 à 8 semaines en fonction des besoins.	
Agents modifiant l'évolution de la maladie			
Première intention	**HYDROXY-CHLOROQUINE**	200 à 400 mg par voie orale 1 fois par jour.	Un examen ophtalmique annuel est recommandé chez la mère et un suivi ophtalmique à 3-4 mois de vie est conseillé chez le bébé exposé *in utero*.
	SULFASALAZINE	**Dose initiale :** 0,5 à 1 g par jour en 1 à 2 prises. **Dose de maintien :** 1 g 2 fois par jour (maximum de 3 g par jour).	Prendre avec 5 mg par jour d'acide folique pendant une période allant d'avant la conception à la fin du premier trimestre.
Deuxième intention	**PREDNISONE**	Utiliser la dose minimale efficace (maximum de 1 mg/kg/jour).	Lorsqu'un corticostéroïde intraveineux est requis, privilégier l'utilisation de méthylprednisolone. Pour des données d'innocuité plus complètes, se référer au chapitre 20 « Maladies inflammatoires de l'intestin ».
	AZATHIOPRINE	**Dose initiale :** 1 mg/kg/jour en 1 à 2 prises. Augmentation de 0,5 mg/kg/jour tous les mois après 6 à 8 semaines de traitement pour atteindre un maximum de 2,5 mg/kg/jour. **Dose de maintien :** Réduction de 0,5 mg/kg/jour jusqu'à l'obtention de la dose minimale efficace.	Le délai d'action peut atteindre 12 semaines. La durée de traitement optimale n'est pas connue. Un suivi du bébé à la naissance est recommandé (voir le chapitre 20 « Maladies inflammatoires de l'intestin »).

Lupus érythémateux disséminé

Généralités

DÉFINITION

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie chronique auto-immune inflammatoire multisystémique. L'atteinte des organes est liée à la présence d'auto-anticorps et de dépôts de complexes immuns. La peau, les articulations, les reins et les viscères (sérosités) sont les plus atteints, mais tous les organes

peuvent être touchés. Les critères de diagnostic établis par l'American College of Rheumatology sont les suivants : l'éruption cutanée en ailes de papillon au niveau du visage, l'éruption discoïde, la photosensibilité, l'ulcération buccale, l'arthrite, les sérosités, l'atteinte rénale, l'atteinte neurologique, l'atteinte hématologique, la présence d'anticorps anti-nucléaires (anti-ADN, anti-Sm, ANA) ou les résultats positifs au test VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*).

En présence de 4 critères sur 11, le diagnostic est fait avec une spécificité de 98 % et une sensibilité de 97 %[23].

Étiologie

Des facteurs génétiques, environnementaux, immunologiques et hormonaux sont impliqués dans la pathologie[24].

Épidémiologie

La maladie touche les femmes dans 90 % des cas et celles-ci sont le plus souvent en âge de procréer. La prévalence est de 15 à 50 pour 100 000 habitants et varie selon l'origine ethnique. Elle est plus fréquente chez les non-Caucasiens[24].

Facteurs de risque

Les facteurs de risque du LED sont :

- Le sexe féminin ;
- L'exposition au soleil ;
- L'exposition professionnelle à des produits comme la silice, les pesticides et le mercure ;
- Le virus Epstein-Barr ;
- Certains facteurs génétiques ;
- Des anomalies de l'apoptose, de la transduction du signal et dans l'expression de certaines cytokines[25].

Effets de la grossesse sur l'activité du LED

Les complications maternelles liées au LED dépendent de plusieurs variables telles que l'activité de la maladie, la présence de néphropathie, la présence du syndrome des antiphospholipides et la prise de médicaments[26].

La mortalité maternelle est 20 fois plus importante chez les femmes atteintes de LED. Elle est associée à l'hypertension pulmonaire, à la présence d'infections opportunistes, à la réactivation de la néphrite lupique et/ou à la détérioration de la fonction rénale[27,28]. Les risques de thrombose, d'infection, de thrombopénie et de transfusion sont plus élevés dans cette population. Les femmes atteintes de LED présentent également un taux de césariennes plus élevé et plus de comorbidités comme le diabète, l'hypertension artérielle, l'hypertension pulmonaire et l'insuffisance rénale[29]. Par ailleurs, on note moins de 1 % de complications sévères

telles que les accidents vasculaires cérébraux (AVC), l'éclampsie et la mortalité maternelle[28]. Une rémission de six mois avant la conception diminue les risques maternels et fœtaux. Le risque de rechute ou de réactivation de la maladie semble être augmenté durant la grossesse et pendant le post-partum. Une échelle de l'activité lupique appelée *Lupus Activity Index-Pregnancy* (LAI-P) a été validée pour diagnostiquer les rechutes durant la grossesse[30]. Celles-ci surviennent surtout à la fin du deuxième trimestre, au troisième trimestre ou pendant le post-partum. Des poussées lupiques lors de la grossesse apparaissent dans environ 50 % des cas[31]. On note surtout une atteinte articulaire ou cutanée peu sévère. La réactivation de la maladie est associée à l'arrêt de l'hydroxychloroquine, à un antécédent de plus de trois rechutes/réactivations avant la conception ou à la présence d'une maladie sévère au moment de la conception. L'utilisation de corticostéroïdes en prophylaxie ne permet pas de prévenir les rechutes[29,31-37].

Le risque maternel de maladie thrombo-embolique est augmenté en présence de LED, du syndrome des antiphospholipides et d'un syndrome néphrotique secondaire à une néphrite lupique.

Par ailleurs, le risque de diabète gestationnel augmente avec la prise de corticostéroïdes. Il est dès lors recommandé de tester ces femmes avec une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) à leur première visite prénatale[37].

Effets du LED sur la grossesse

Une récente revue systématique et méta-analyse portant sur 1 842 femmes incluant 2 751 grossesses rapporte une incidence de l'hypertension gestationnelle (HTAg) et de la prééclampsie de 16,3 % et 7,6 % respectivement[28]. Les facteurs prédisposants sont l'hypertension artérielle chronique, la néphrite lupique et une créatininémie > 140 µmol/L. Il est souvent difficile de différencier la prééclampsie d'une détérioration de la néphrite lupique. Le taux de prééclampsie chez la femme enceinte lupique avec une pathologie rénale préexistante est de 30 à 50 %[8].

La néphrite lupique est quant à elle associée à la présence d'un sédiment actif, à des manifestations extrarénales du LED, à une augmentation du titre des anti-DNA et à une diminution du complément C3-C4. Le niveau du complément durant la grossesse est moins fiable, car les niveaux tendent à augmenter durant une grossesse normale[31,32,38].

En cas d'activité lupique, la présence de compléments abaissés et d'anti-dsDNA au deuxième trimestre est associée à des issues cliniques défavorables comme la perte fœtale et la prématurité[39].

Jusqu'à 17 % des femmes souffrant de néphrite lupique présentent une détérioration transitoire de la fonction rénale. Elle est permanente chez environ 8 % d'entre elles. Tel que mentionné précédemment, une créatinine sérique supérieure à 140 µmol/L est associée à un risque accru de prééclampsie, d'HTAg, de protéinurie et d'insuffisance rénale progressive[31,33-36,40,41].

Chez les femmes souffrant de LED, la grossesse est associée à un risque accru de pertes fœtales incluant les avortements spontanés et les morts *in utero* (29 %, contre environ 15 % dans la population générale), d'accouchement prématuré et de RCIU. Les facteurs prédictifs de morbidité sont : l'activité lupique durant la grossesse et au moment de la conception (une maladie active moins de 6 mois avant la conception augmente le risque de complications néonatales) et la présence de néphropathie, d'hypertension chronique et du syndrome des antiphospholipides chez la mère[35,36,40,42].

Environ 30 à 40 % des femmes atteintes de LED ont des anticorps antiphospholipides[43]. Le traitement prophylactique comprend l'aspirine et l'héparine[36,44] (voir le chapitre 25 « Anticoagulation »).

Effets néonatals

Le lupus néonatal touche une naissance vivante sur 20 000 et se caractérise par des atteintes cutanées (plus fréquentes), cardiaques, hématologiques et hépatiques. Le transfert passif d'auto-anticorps de type IgG à travers le placenta explique la physiopathologie. Les auto-anticorps associés sont les antiRo/SSA et les anti-La/SSB. Le bloc cardiaque complet congénital (BCCC) et la fibroélastose de l'endocarde sont sévères et irréversibles. Le BCCC qui n'est pas associé à des malformations cardiaques est une bradycardie fœtale (60-80 battements/minute) survenant entre les 16e et 30e semaines de grossesse. Une anasarque fœtoplacentaire (*hydrops foetalis*) peut se développer secondairement au BCCC. Les fœtus à risque sont ceux dont les mères sont atteintes du lupus, du syndrome de Sjögren ou d'autres maladies rhumatologiques. De rares cas de fœtus atteints sont rapportés chez des femmes qui ont ces auto-anticorps mais qui sont asymptomatiques. Le risque de développer le BCCC en présence des anticorps est de 1 à 2 %. Le risque de récidive lors d'une grossesse subséquente est trois fois plus élevé[45].

Effets à long terme

Dans des études de suivi à long terme, des difficultés d'apprentissage ont été observées chez des enfants avec un niveau d'intelligence normal nés de femmes atteintes de LED[46,147].

Outils d'évaluation

Symptômes

Les symptômes de réactivation du lupus sont identiques chez les populations enceintes et non-enceintes. La difficulté réside dans le fait que les signes et symptômes du lupus peuvent ressembler aux signes et symptômes de la grossesse normale (fatigue, arthralgies, légère protéinurie, thrombocytopénie et rash d'érythème de la grossesse)[29].

Licence enqc-10-USR-21169-CMD-21169 accordée le 26 octobre 2022
à Javiera Munoz - Lieu Ressource Parents

DOSAGES BIOLOGIQUES

Le tableau III présente les tests suggérés pour l'évaluation initiale et le suivi des femmes enceintes atteintes de LED. Il est à noter que les mesures de la vitesse de sédimentation et du taux de protéine C réactive ne sont pas toujours recommandées, car ces paramètres inflammatoires peuvent être élevés lors d'une grossesse normale[37,41].

Tableau III
Dosages biologiques et tests suggérés pour l'évaluation initiale et le suivi des femmes enceintes atteintes de LED

Évaluation/test	Première visite prénatale	Chaque trimestre	Autres suivis, commentaires
FORMULE SANGUINE COMPLÈTE	X	X	Répéter au besoin en cas de réactivation de la maladie et selon les traitements utilisés.
BILAN RÉNAL	X	X	
BILAN HÉPATIQUE	X	X	
ÉLECTROLYTES	X	X	
ANALYSE D'URINE	X		
PROTÉINURIE (ratio protéine/créatinine ou collecte urinaire sur 24 heures)	X	X	
DOSAGE DES AUTO-ANTICORPS (ANA, antiRo/SSA et anti-La/SSB, anti-dsDNA, anticardiolipines, anti-beta2-glycoprotéine, anticoagulant lupique et complément C3-C4)	X	Anti-dsDNA, complément C3-C4	
ÉCHOGRAPHIE	De routine à 18-22 semaines et au besoin pour la croissance au troisième trimestre.		
ÉCHOGRAPHIE CARDIAQUE FŒTALE	À partir de 16 semaines.		Seulement si les anticorps antiRo/SSA et anti-La/SSB sont positifs.
VITESSE DE SÉDIMENTATION		X	Les résultats peuvent ne pas être fiables, car ces paramètres sont augmentés durant la grossesse.
PROTÉINE C RÉACTIVE		X	

Traitements recommandés pendant la grossesse

OBJECTIFS

Le traitement du LED durant la grossesse exige un suivi rapproché afin de détecter une réactivation précoce de la maladie et d'intervenir rapidement pour diminuer la morbidité maternelle et fœtale[37,41].

Une surveillance de la pression artérielle est recommandée à chaque visite anténatale. Le traitement prescrit doit tenir compte de l'âge gestationnel, de la présence

de protéinurie et de l'histoire antérieure d'hypertension artérielle chronique[37,41]. Pour le traitement de l'hypertension, voir le chapitre 11 « Hypertension artérielle ».

Mesures non pharmacologiques

S'il existe peu de données sur l'impact d'une modification de la diète des femmes enceintes souffrant de LED sur la maladie, une diète équilibrée est cependant suggérée. L'arrêt du tabagisme est fortement recommandé, car le tabagisme est associé à une augmentation de l'activité lupique[48].

Les femmes atteintes de LED doivent se protéger du soleil avec une crème solaire. Les rayons ultraviolets peuvent en effet être à l'origine d'une rechute lupique[49].

Mesures préventives

Si la vaccination n'a pas été faite avant la grossesse, il est recommandé de vacciner les patientes enceintes souffrant de LED contre l'influenza et le pneumocoque[37].

Traitements pharmacologiques

Les traitements pharmacologiques dépendent de la condition clinique de la patiente. Le tableau IV présente les traitements pharmacologiques du LED recommandés durant la grossesse et l'allaitement. Si les traitements cités dans le tableau IV ne permettent pas de contrôler la maladie, d'autres traitements peuvent être utilisés. Ces traitements doivent être prescrits par des spécialistes en évaluant le rapport bénéfices/risques pour la mère et le fœtus. Les données d'innocuité pendant la grossesse et l'allaitement sont présentées dans les tableaux V et VI. De plus, la prise de 80-81 mg par jour d'aspirine est recommandée pour prévenir la prééclampsie (voir le chapitre 11 « Hypertension artérielle »).

Traitement du LED pendant l'allaitement

Les traitements recommandés pendant l'allaitement sont les mêmes que ceux utilisés durant la grossesse (voir tableau IV). Certaines précautions et suivis peuvent cependant être nécessaires lors de l'utilisation de l'azathioprine et des corticostéroïdes (voir tableau VI).

Tableau IV
Traitements pharmacologiques du LED recommandés durant la grossesse et l'allaitement[22,50]

Médicament	Posologie	Suivi recommandé, commentaires
Acétaminophène	500 à 1 000 mg par voie orale toutes les 4 à 6 heures au besoin (maximum de 4 000 mg par 24 heures). 650 mg par voie orale 4 fois par jour lors d'une utilisation chronique.	L'acétaminophène est l'analgésique de première intention chez la femme enceinte.

IBUPROFÈNE	400 à 600 mg par voie orale 4 fois par jour au besoin.	Les AINS peuvent être utilisés pour le traitement des arthrites liées au LED. Une utilisation sporadique durant les premier et deuxième trimestres est permise, en tenant compte des précautions suivantes : • Éviter en début de grossesse chez les femmes ayant des antécédents d'avortement spontané à répétition (association controversée avec un risque accru).
NAPROXÈNE	500 mg par voie orale ou intrarectale 2 fois par jour au besoin. ou 250 mg par voie orale ou intrarectale 4 fois par jour au besoin.	• Ne pas utiliser sans surveillance médicale pour une durée supérieure à 72 heures à partir de la deuxième moitié du deuxième trimestre ; • Utilisation contre-indiquée au troisième trimestre (ne pas utiliser à partir de 26-28 semaines de grossesse, même si on ne s'attend pas à ce qu'une utilisation supervisée par un médecin et limitée à 24 heures entre 26 et 32 semaines de grossesse puisse entraîner une toxicité irréversible).Pour des données d'innocuité plus complètes ou concernant d'autres AINS, se référer au chapitre 40 « Douleur ». Il est à noter que les AINS peuvent affecter la fonction rénale. Les bienfaits de leur utilisation doivent être évalués chez les femmes dont la fonction rénale est perturbée.
CORTICOSTÉROÏDES SYSTÉMIQUES	Dose initiale (phase aiguë) : 1 à 2 mg/kg de prednisone en 2 à 3 prises par jour. Dose de maintien : dose minimale efficace qui doit être < 1 mg/kg/jour (prednisone).	Les corticostéroïdes peuvent être utilisés pour le traitement des arthrites et des néphrites lupiques. Lors de la rémission, il est recommandé de procéder à un sevrage graduel. Les corticostéroïdes ont été associés à une augmentation du risque de fente labiopalatine (la palatogenèse se déroule de la 7e semaine de la grossesse jusqu'à la 14e semaine, et la période critique de développement du palais se situe entre la 8e et la 11e semaine), de diabète gestationnel et d'hypertension gestationnelle. Voir le chapitre 20 « Maladies inflammatoires de l'intestin » pour les données d'innocuité détaillées.
CORTICOSTÉROÏDES TOPIQUES	La posologie varie selon l'agent utilisé.	Les corticostéroïdes topiques peuvent être utilisés pour le traitement des manifestations lupiques cutanées. Les doses sont déterminées en fonction de l'agent utilisé. Voir les données du chapitre 13 « Affections cutanées ».
HYDROXY-CHLOROQUINE	200 à 400 mg par voie orale 1 fois par jour.	Un examen ophtalmique annuel est recommandé chez la mère et un suivi ophtalmique à 3-4 mois de vie est conseillé chez le bébé exposé *in utero*.
AZATHIOPRINE	Utiliser la dose minimale efficace en ne dépassant pas 1,5 à 2 mg/kg/jour.	L'azathioprine peut être utilisée pour le traitement de la néphrite lupique et comme épargneur de la prednisone pour les autres manifestations sévères du LED.

Données sur l'innocuité des médicaments utilisés chez les femmes atteintes de PAR et de LED durant la grossesse

Les risques et les bénéfices des médicaments potentiellement toxiques doivent être soigneusement évalués avant de les prescrire à une femme enceinte. L'utilisation de la dose minimale efficace doit être favorisée[51].

Le tableau V présente les données d'innocuité des médicaments utilisés pour le traitement de la PAR et du LED chez les femmes enceintes. Les corticostéroïdes et les AINS sont couramment utilisés chez les patientes enceintes souffrant de PAR ou de LED. Les données d'innocuité des AINS durant la grossesse et l'allaitement sont présentées dans le chapitre 40 « Douleur ». Les données d'innocuité des corticostéroïdes, de l'azathioprine et de la sulfasalazine sont abordées dans le chapitre 20 « Maladies inflammatoires de l'intestin » et celles de l'héparine, dans le chapitre 25 « Anticoagulation ».

Tableau V
Données sur l'innocuité des médicaments utilisés pour le traitement de la PAR et du LED chez la femme enceinte

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Anti-IL1		
Anakinra	• Aucun effet sur la fertilité observé chez 2 espèces animales, mais diminution de l'implantation embryonnaire chez 1 autre espèce. Pas d'augmentation du risque d'anomalie structurelle chez 3 espèces animales[17]. • 1 étude *in vitro* a démontré un passage placentaire minime à terme[17]. • 2 études suggèrent qu'une déficience endogène en antagonistes des récepteurs de l'IL1 pourrait jouer un rôle dans la survenue d'avortements spontanés récurrents[17]. • 1 seul cas d'exposition tout au long de la grossesse pour le traitement de la maladie de Still, naissance d'un enfant avec un RCIU sévère (< 5e percentile) sans malformation apparente[17]. Le RCIU est une complication connue de la maladie de Still. • Les auteurs de ce chapitre ont rapporté 1 cas de grossesse à terme sans complication chez une patiente atteinte de la maladie de Still (communication personnelle).	Les données humaines sont insuffisantes pour recommander son utilisation pendant la grossesse. Le passage placentaire semble cependant peu probable en début de grossesse (PM très élevé)[17].

Anti-IL6		
TOCILIZUMAB	• Aucun effet sur la fertilité dans les études précliniques. Pas d'augmentation du risque de malformation observée chez le singe, mais augmentation du risque d'AS et de mortalité embryonnaire et fœtale après une exposition à des doses plus élevées que les doses humaines[52]. • On rapporte 31 grossesses exposées au tocilizumab dont on connaît les issues : 13 IVG, 7 AS (dont 5 exposées aussi au méthotrexate), 10 enfants en bonne santé et 1 bébé décédé à 3 jours de vie (hémorragie fœtomaternelle, syndrome de détresse respiratoire) ; aucune malformation n'a été rapportée[53].	Les données humaines sont insuffisantes pour recommander son utilisation pendant la grossesse. Le passage placentaire semble cependant peu probable en début de grossesse (PM très élevé)[17]. La demi-vie du médicament varie entre 11 et 13 jours[17,22]. Il est recommandé d'attendre 3 mois après l'arrêt du tocilizumab avant d'envisager une grossesse.
Anti-TNFα		
• Protéines de poids moléculaires élevés, ayant de longues demi-vies et exerçant leur activité anti-inflammatoire par inhibition du TNFα[17,54]. • L'adalimumab, le golimumab et l'infliximab sont des anticorps monoclonaux humanisés recombinants de type IgG1, l'étanercept est une protéine de fusion dimère formée des ligands au récepteur p75 du TNF et couplée au domaine Fc d'une IgG1 et le certolizumab est le fragment F' d'un anticorps monoclonal humanisé[17]. Le passage placentaire des anti-TNFα en grossesse n'est pas connu, mais on peut penser qu'il est similaire à celui des immunoglobulines pour lesquelles un passage placentaire est observé à partir du deuxième trimestre et augmente ensuite graduellement au fur et à mesure que la grossesse avance (concentrations fœtales de 5 à 10 % des concentrations maternelles à 17-22 semaines pour atteindre, à terme, des niveaux supérieurs aux concentrations maternelles)[55]. • Un sondage réalisé auprès de rhumatologues américains incluait des questions par rapport à la grossesse (taux de réponse de 40 %). On y rapporte 454 grossesses exposées à un anti-TNFα (agents non spécifiés), dont un tiers pendant toute la grossesse. Les issues mentionnées sont 378 naissances normales, 25 AS, 5 IVG et 9 accouchements prématurés. Trois enfants auraient eu des problèmes médicaux liés au traitement (aucune autre information)[56].		
ADALIMUMAB	• Les notifications de cas de traitements durant la grossesse cumulent 11 expositions en début de grossesse durant l'organogenèse (patientes qui étaient déjà sous traitement avant la grossesse), dont 6 ont poursuivi le traitement durant toute la grossesse ou jusqu'au début du troisième trimestre, en plus d'une autre patiente chez qui le traitement a été commencé durant le deuxième trimestre : 1 bébé est né avec des malformations multiples attribuables à l'exposition *in utero* au mofétilmycophenolate, 1 bébé avait un faible poids de naissance et les autres étaient en bonne santé. Développement normal de 6 enfants suivis pendant des périodes allant de 6 mois à 2 ans[17]. • 1 étude en cours inclut une série de cas (n=133) et une étude prospective de cohortes (n=38) portant sur des femmes traitées avec l'adalimumab au premier trimestre. Dans l'étude prospective, on note 5 AS et 2 enfants avec des malformations différentes, sans différence par rapport aux enfants non exposés[21].	Bien que très efficaces pour le traitement de la PAR et du LED, ces agents immunomodulateurs ne constituent pas des agents de première intention chez la femme enceinte. Les données d'innocuité des anti-TNFα durant la grossesse demeurent limitées, en particulier pour les effets à long terme. Un passage transplacentaire en fin de grossesse et des effets à long terme ne peuvent être exclus. Dans certains cas toutefois, les avantages de ces molécules peuvent surpasser les risques potentiels. Certains auteurs recommandent d'administrer la dernière dose au début du troisième trimestre afin de maintenir la rémission de la maladie jusqu'à l'accouchement, de minimiser l'exposition du nouveau-né à l'agent et de diminuer le risque infectieux périnatal. Certains auteurs recommandent de retarder l'administration de vaccins vivants après l'âge de 6 mois pour s'assurer que le nouveau-né a bien éliminé l'anti-TNFα[21].

ADALIMUMAB (suite)	• 1 registre britannique rapporte 14 patientes traitées avec l'adalimumab au moment de la conception : 2 malformations congénitales différentes ont été observées pour l'ensemble des anti-TNFα[57]. • On rapporte 42 grossesses exposées à l'**adalimumab** (n=7) ou à l'**infliximab** (n=35) au moment de la conception chez des femmes atteintes d'une MII (86 % ont continué le traitement durant toute la grossesse). On a observé 7 AS, 2 IVG (1 pour trisomie 18) et 32 naissances vivantes sans anomalie. Le taux de prématurité était plus élevé que dans le groupe contrôle (25 % contre 6 %)[58].	
ÉTANERCEPT	• Passage placentaire en fin de grossesse documenté (concentration dans le sang de cordon 30 fois inférieure à la concentration sérique maternelle)[17]. • 40 femmes traitées durant le premier trimestre dans des notifications et séries de cas : 31 naissances vivantes incluant 3 anomalies (hyperplasie des surrénales avec antécédent similaire chez le père, anomalie cardiaque, mégacôlon)[17,59-62]. 6 femmes ont poursuivi le traitement durant toute la grossesse, 1 l'a poursuivi jusqu'à 32 semaines et 2 l'ont repris durant le deuxième trimestre, sans anomalie observée chez les enfants. Développement normal de 3 enfants suivis pendant des périodes allant de 13 mois à 2 ans. • La FDA a analysé 41 cas d'enfants nés avec des anomalies dont les mères étaient traitées avec l'**étanercept** (n=22) ou l'**infliximab** (n=19)[63]. 24 enfants avaient une ou des anomalies retrouvées dans le syndrome de VACTERL (anomalies des structures suivantes : vertèbres, anus, cœur, trachée, œsophage, reins, membres), mais un seul enfant avait un syndrome de VACTERL (exposé à l'étanercept). Ces données ne permettent pas d'établir un lien de causalité entre ces anomalies et l'exposition *in utero* à ces médicaments. • 2 études prospectives effectuées par le même groupe de chercheurs et portant sur 204 patientes traitées avec l'étanercept durant le premier trimestre : 8 % de malformations majeures sans patron spécifique[17,64]. • Selon un registre britannique, 130 issues de grossesse connues à la suite d'une exposition à des anti-TNFα au moment de la conception (36 à l'étanercept seul et 12 à l'étanercept et au méthotrexate ou léflunomide). Dans le groupe exposé à un anti-TNFα seul, on rapporte 12 AS, 4 IVG, 2 mortinaissances, 1 décès néonatal et 32 naissances. Le taux de prématurité était de 25 % (n=8) et 2 malformations congénitales ont été observées (anti-TNF inconnu)[57].	

	• 20 femmes ont rempli une ordonnance d'étanercept durant le premier trimestre et 32 autres dans les 3 mois précédant la conception dans un registre norvégien : aucune malformation identifiée parmi les naissances vivantes[65].	
INFLIXIMAB	• Passage transplacentaire rapporté à terme[66,67]. • Issues de grossesse connues chez 96 femmes enceintes exposées avant ou pendant la grossesse, dont 58 au premier trimestre : 14 AS, 18 IVG (sans malformation rapportée), 64 naissances vivantes parmi lesquelles 2 malformations majeures (tétralogie de Fallot et malrotation intestinale) et 3 complications néonatales[68]. • Série rétrospective, registre de grossesse et notifications de cas mentionnant 39 expositions (4 avant la conception, 12 au premier trimestre, 3 au deuxième trimestre, 14 durant toute la grossesse et 1 au troisième trimestre, 5 inconnus) : 4 AS, 34 naissances vivantes dont 4 naissances prématurées et 1 enfant présentant un syndrome de détresse respiratoire transitoire et un ulcère gastrique résolu à 6 mois de vie[5,17,66,69-78]. • Registre prospectif multicentrique TREAT dont le rapport final n'est pas encore publié : 117 expositions à l'infliximab sans augmentation du risque de malformation congénitale, du taux d'AS ou de prématurité par rapport à la population générale[79]. • Décès d'une fillette de 4,5 mois à la suite d'une infection disséminée au bacille Calmette-Guérin attribuée à la vaccination à l'âge de 3 mois et possiblement à l'exposition *in utero* à l'infliximab[80]. • Voir « Adalimumab » et « Étanercept » pour des données additionnelles.	
CERTOLIZUMAB	• Aucun effet tératogène observé dans une étude utilisant un agent similaire chez le rat[17]. • 1 cas d'exposition aux premier et troisième trimestres jusqu'à 31 semaines : naissance à terme d'un enfant sans anomalie congénitale ; croissance et développement normal à 1 mois de vie[60]. • Le registre du fabricant rapporte 16 expositions en grossesse : 4 enfants vivants à terme, 8 IVG, 1 AS, 1 enfant de faible poids pour son âge gestationnel et 2 enfants perdus au suivi[81]. • 11 femmes traitées jusqu'à 5 jours avant l'accouchement : concentrations indécelables ou très faibles chez les nouveau-nés et dans le sang de cordon dans 5 cas[60,81].	Les données humaines sont insuffisantes pour recommander son utilisation pendant la grossesse.
GOLIMUMAB	• Aucun effet tératogène observé chez le singe dans une étude[17]. • Aucune donnée sur son utilisation chez la femme enceinte n'a été retrouvée.	Les données humaines sont insuffisantes pour recommander son utilisation pendant la grossesse.

Autres médicaments		
Abatacept	• Aucun effet tératogène ou embryotoxique chez le rat et le lapin à des doses allant de 3 à 29 fois les doses humaines recommandées[17]. • Altérations de la fonction immunitaire chez des chiots exposés *in utero* à des doses allant jusqu'à 11 fois la dose humaine[17]. • Passage placentaire rapporté[17]. • Au cours des essais cliniques, 10 grossesses exposées : 4 AS, 3 IVG et 3 issues inconnues[60].	Les données humaines sont insuffisantes pour recommander son utilisation pendant la grossesse.
Belimumab	• Études chez des guenons gravides (singes cynomolgus) à des doses allant jusqu'à environ 9 fois la dose maximale humaine (administrées toutes les 2 semaines pendant 21 semaines) : aucun effet tératogène observé. Une réduction réversible du nombre de lymphocytes B chez les mères et les rejetons et une réduction réversible des taux d'IgM chez les bébés singes ont été observées. Le nombre de lymphocytes B s'est rétabli environ 3 mois après la naissance chez les bébés ; les taux d'IgM des petits exposés *in utero* se sont rétablis vers l'âge de 6 mois[82]. • Aucune donnée sur son utilisation chez la femme enceinte n'a été retracée.	Les données humaines sont insuffisantes pour recommander son utilisation pendant la grossesse.
Cyclophosphamide	• Effet tératogène observé chez toutes les espèces animales testées : malformations craniofaciales, anomalies du système nerveux central et anomalies squelettiques[17]. • 12 notifications de cas de malformations semblables à celles rapportées chez les animaux à la suite d'une exposition au premier trimestre (microcéphalie, craniosynostose, pont nasal plat, oreilles anormales, fente palatine et anomalies des membres distaux)[17]. • 4 autres notifications rapportant 2 enfants avec des hernies ombilicales non associées au cyclophosphamide selon un auteur ; les malformations ne sont pas décrites pour les 2 autres cas[17]. • 19 notifications de cas décrivant des grossesses normales chez des patientes exposées au cyclophosphamide au premier trimestre[52,83,84]. • 92 femmes traitées pour un cancer aux deuxième et troisième trimestres, souvent en association avec d'autres antinéoplasiques : 2 mort fœtale, 7 cas de RCIU et 1 décès à 3 semaines de vie (pancytopénie et sepsie)[85]. • L'effet du cyclophosphamide pendant la grossesse est difficile à interpréter puisque les femmes étaient souvent traitées avec d'autres agents de chimiothérapie.	Le cyclophosphamide n'est pas recommandé pendant la grossesse. Chez les femmes en âge de procréer, sa prescription doit s'accompagner d'une contraception adéquate. Une femme exposée pendant le premier trimestre de la grossesse devrait être avisée des risques possibles et être prise en charge pour un dépistage prénatal extensif ainsi qu'une échographie de morphologie détaillée. Si le cyclophosphamide doit être utilisé, un suivi de la croissance fœtale et de la formule sanguine complète à la naissance est recommandé. S'il est utilisé dans le cadre de cycles de chimiothérapie, il est préférable de planifier la naissance de l'enfant juste avant un cycle afin d'affecter le moins possible les paramètres de la formule sanguine complète[17,85].

CYCLOSPORINE	• Les données publiées concernant l'utilisation de la cyclosporine durant la grossesse se chevauchent probablement d'une étude à l'autre. On peut en conclure qu'au moins 1 250 femmes ont été traitées avec la cyclosporine durant la grossesse, presque exclusivement pour prévenir le rejet d'un organe greffé[17,47,86-92]. On suppose que le traitement prophylactique était poursuivi durant toute la grossesse la plupart du temps, même si ce n'est souvent pas précisé. **Malformations structurelles :** On n'observe pas d'augmentation du risque de malformation majeure ni patron d'anomalies : • 1 méta-analyse de 6 études avec groupes témoins et revue systématique de 15 études rapporte un risque de 4,1 % de malformations majeures chez 339 bébés ayant été exposés au moins durant le premier trimestre, sans différence avec les groupes témoins[86]. • 1 résumé des données du fabricant, incluant aussi des données déjà publiées et portant au total sur 629 patientes greffées traitées avec la cyclosporine : 3 % de malformations majeures sans patron d'anomalies[87]. • Le registre nord-américain des patients greffés (National transplantation pregnancy registry) cumule des données depuis 1991[90]. On y rapporte 1 017 grossesses chez des femmes traitées avec la cyclosporine. Une analyse concernant les malformations a été réalisée pour 502 de ces grossesses chez des femmes greffées rénales (391 naissances vivantes) : 4,9 % de malformations majeures sans patron d'anomalies. • Les autres données proviennent de notifications et de séries de cas et ne semblent pas non plus indiquer un risque accru de malformation à la suite de la prise de cyclosporine durant la grossesse[17,88,89,91,92]. **Complications obstétricales :** • Pas d'augmentation du risque AS chez 1 017 femmes enceintes dans le registre nord-américain des patients greffés et chez 629 patientes incluses dans le résumé de données du fabricant[87,90]. • Augmentation du risque d'hypertension (28-65 %)[88,90,91], de prééclampsie (10-44 %)[88,90,91], de prématurité (28 à 56 %)[86-88,90,91] et de faible poids à la naissance (< 2 500 g) ou de faible poids pour l'âge gestationnel (23-46 %)[86-88,90,91] rapporté dans les études. La maladie de la mère (patientes greffées surtout rénales ou hépatiques) et la prise d'autres immunosuppresseurs peuvent aussi contribuer à ces effets. On rapporte également des taux de mortinaissances allant parfois jusqu'à 2 à 3 %, mais, puisque le nombre de cas demeure faible, il est difficile de déterminer s'il y a augmentation du risque ou non[90].	La cyclosporine devrait être réservée aux patientes atteintes de PAR grave qui ne répondent pas aux autres traitements. Les patientes qui prennent de la cyclosporine pour prévenir le rejet d'un organe greffé doivent la poursuivre durant la grossesse. Un suivi plus serré des concentrations sériques est alors suggéré.

Cyclosporine (suite)	**Complications néonatales :** • Aucune néphrotoxicité démontrée chez 22 enfants exposés *in utero* à la cyclosporine et suivis en moyenne 39 mois après la naissance[93]. • Retard de maturation des lymphocytes T, B et des cellules NK pouvant aller jusqu'à 1 an chez 6 enfants, sans conséquence clinique[94]. Aucun déficit immunitaire rapporté chez 249 enfants suivis jusqu'à un âge moyen de 11 ans (1,6 à 18,6 ans)[90]. **Développement neurologique :** • 175 enfants âgés de 4 mois à 12 ans et 249 enfants dont l'âge moyen est de 11 ans (il n'est pas clair si ces 2 cohortes se chevauchent) exposés *in utero* à la cyclosporine : aucune preuve d'atteinte du développement neurologique en lien avec ce médicament[90]. • Aucune différence entre les QI de 39 enfants exposés à la cyclosporine et ceux d'un groupe témoin[95]. **Changements pharmacocinétiques :** • 2 petites séries de cas rapportent une diminution des concentrations sériques de cyclosporine durant la grossesse[94].	
Hydroxy-chloroquine (HCQ) **Chloroquine** (CQ)	• Passage transplacentaire de l'HCQ rapporté[47,96]. • Près de 400 grossesses chez des femmes traitées à l'HCQ à des doses thérapeutiques : pas d'augmentation du risque de malformation congénitale, d'AS, de perte fœtale et de prématurité rapportée[97-99]. • 1 étude publiée sous forme de résumé compare 114 femmes traitées avec l'HCQ (principalement pour le traitement de la PAR et du LED) à un groupe de femmes non exposées à un tératogène : taux de malformations similaire, mais taux plus élevé d'AS, de césariennes, de prématurité et de faibles poids à la naissance dans le groupe HCQ. Ces différences pourraient être attribuées à la condition maternelle[100]. • L'utilisation de l'HCQ à des doses thérapeutiques pendant la grossesse soulève certaines inquiétudes. Des cas d'atteintes oculaires et auditives chez l'animal et l'humain ont en effet été observés à la suite d'une exposition *in utero* à la CQ, un agent qui a une structure moléculaire similaire[17]. Il semble toutefois que l'HCQ se dépose 2,5 fois moins dans les tissus que la CQ[101]. (suite page 1094)	En raison de la très longue demi-vie de l'HCQ (30 à 50 jours), l'arrêt en début de grossesse ne permet pas de prévenir l'exposition du fœtus à ce médicament. De plus, l'arrêt de l'HCQ est associé à un risque augmenté de rechute du LED (2-2,5 fois) dans les 6 mois[97,105]. Dans ce contexte, il est recommandé de poursuivre l'HCQ durant la grossesse chez les patientes dont le LED est bien maîtrisé par cette molécule. Les bénéfices de commencer l'HCQ durant la grossesse ne sont toutefois pas démontrés[106]. Un test ophtalmologique chez le nouveau-né 3 à 4 mois après la naissance permettra d'évaluer la toxicité rétinienne. En ce qui concerne la PAR, les avantages de poursuivre l'HCQ pendant la grossesse sont moins évidents. Il faut peser les risques et les avantages de poursuivre ou de commencer le traitement durant la grossesse.

HYDROXY-CHLOROQUINE (HCQ) **CHLOROQUINE** (CQ) (suite)	• 1 revue systématique incluant des études sur les effets oculaires d'une exposition *in utero* à la CQ ou à l'HCQ et portant sur un total de 588 enfants (388 exposés à l'HCQ pour le traitement d'une maladie rhumatismale et 251 à la CQ dans la prophylaxie de la malaria) : aucune anomalie observée chez les enfants ayant eu une évaluation clinique entre 10 mois et 19 ans (n=251). Un test d'acuité visuelle a été effectué à 1 an chez 251 enfants et aucune différence avec un groupe témoin n'a été notée. Un électrorétinogramme a été effectué chez 31 enfants et a donné 6 tests anormaux chez des enfants de 3 à 7 mois. Ces enfants ont eu un examen du fond de l'œil normal à 4 ans[103]. • 1 revue des études publiées sur une période de 15 ans indique que l'utilisation de l'HCQ durant la grossesse n'est pas associée à une augmentation du risque d'anomalie congénitale, d'AS, de mortinaissance ou de prématurité[102]. • 1 étude cas-témoins évoque un possible bénéfice de l'exposition *in utero* à l'HCQ chez des enfants de mères traitées pour le LED sur la survenue de manifestations cardiaques de lupus néonatal[104]. Une étude de cohortes récente a trouvé une diminution du risque de lupus néonatal avec atteinte cardiaque chez des enfants dont les mères ont été traitées par HCQ pendant la grossesse et qui avaient déjà eu un enfant atteint de cette pathologie[145]. • La CQ est également utilisée à des doses préventives antipaludéennes en schémas hebdomadaires ou mensuels (voir le chapitre 37 « Paludisme »).	
LÉFLUNOMIDE	• T½ : jusqu'à 96 jours ; l'élimination complète du médicament pourrait donc prendre jusqu'à 2 ans après l'arrêt du traitement[17]. • Le léflunomide est embryotoxique (retards de croissance et létalité) et tératogène (malformations de la tête, de la colonne vertébrale, des côtes et des membres, microphtalmie et anophtalmie) chez les animaux à des doses inférieures ou équivalentes aux doses humaines. Le léflunomide est carcinogène chez la souris, mais pas chez le rat[17]. • 1 série rétrospective de 10 grossesses (moment d'exposition inconnu) provenant d'un questionnaire sur les habitudes de pratique envoyé à 600 rhumatologues rapporte 6 issues connues sans preuve de malformation[77]. • Série de 5 cas dont 3 exposés en début de grossesse (2 IVG et 1 enfant normal né à 36 semaines) et 2 ayant conçu dans les 2 ans suivant l'arrêt du léflunomide (1 IVG et 1 enfant normal né à terme). Aucune de ces femmes n'avait suivi la procédure d'élimination rapide du médicament[107].	Vu son potentiel tératogène chez les animaux, le manque de données concernant son innocuité durant la grossesse et l'existence d'autres options de traitement efficaces, le léflunomide n'est pas recommandé durant la grossesse. Si la patiente planifie une grossesse ou si une grossesse non planifiée survient et que la patiente désire la poursuivre, le fabricant suggère l'utilisation d'une procédure d'élimination rapide du léflunomide (8 g de cholestyramine 3 fois par jour pendant 11 jours)[47,77,112,113]. On doit ensuite s'assurer que le taux plasmatique du métabolite actif est inférieur à 0,02 mg/L[112,113]. Le traitement au léflunomide devrait s'accompagner d'une méthode de contraception efficace.

Léflunomide (suite)	• Les données du fabricant publiées dans une revue de traitement font état de 428 expositions durant la grossesse (165 issues connues ; moment d'exposition inconnu) : pas d'augmentation du risque d'AS ou de malformation majeure. L'article rapporte aussi 246 grossesses exposées au léflunomide dans une étude en cours (moment d'exposition non précisé) : aucune différence dans les taux d'AS et d'anomalies structurelles par rapport à un groupe non exposé[47]. • 1 cas d'exposition jusqu'à la 21e semaine : l'enfant présentait une paralysie cérébrale avec spasticité et cécité d'un oeil[108]. • 4 cas d'exposition en début de grossesse pour lesquels les mères avaient bénéficié de procédures d'élimination : 4 naissances normales[109,110]. • Étude de cohortes prospective contrôlée portant sur 64 femmes enceintes traitées avec le léflunomide au premier trimestre comparée à 2 groupes témoins. Taux d'AS, d'IVG et d'anomalies congénitales similaires dans les 3 groupes. Risque de prématurité et de faible poids de naissance plus élevé dans le groupe léflunomide comparativement au groupe non atteint de PAR, mais similaire au groupe atteint de PAR non exposé au léflunomide[111].	
Méthotrexate (MTX)	• T½ terminale : 8-15 heures, mais 5-35 % du MTX serait converti en dérivé polyglutamate au niveau du foie et emmagasiné dans les tissus pendant plusieurs mois, principalement dans le foie et les reins[114,115]. • L'aminoptérine et son dérivé méthyle, le MTX, ont été associés à un patron de malformations craniofaciales (incluant : craniosynostose, larges fontanelles, hydrocéphalie, ossification crânienne incomplète, fentes labiopalatines, anomalies des oreilles, rétrognathie ou micrognathie), cardiaques et squelettiques et de retards de croissance et du développement. Une atrésie pulmonaire a aussi été décrite dans quelques cas[116]. Dans la plupart des cas d'anomalies, les mères prenaient des doses élevées de MTX pour le traitement du psoriasis, du cancer ou pour interrompre la grossesse[78]. • La période critique d'exposition suggérée se situe entre la 8e et la 10e semaine suivant la date des dernières menstruations et la dose critique est supérieure ou égale à 10 mg par semaine mais quelques exceptions ont été décrites[78,116]. • Les auteurs d'une revue récente des données ont émis l'hypothèse que l'exposition à une dose élevée avant 6 semaines de grossesse comme dans les cas de grossesses ectopiques ou d'IVG pourrait entraîner un patron d'anomalies distinct (malformations cardiaques, entre autres)[116]. • L'exposition aux deuxième et troisième trimestres peut être associée à une toxicité et une mortalité fœtales accrues[17,78].	Le MTX est contre-indiqué pendant la grossesse. Il est difficile de déterminer l'incidence de l'embryopathie au méthotrexate à la suite d'une exposition en début de grossesse puisque les données publiées proviennent de notifications de cas, des séries de cas et petites études. Chez les femmes en âge de procréer, sa prescription devrait s'accompagner d'une contraception adéquate. Une femme qui a été traitée au MTX pendant sa grossesse devrait être avisée des risques possibles et être prise en charge pour un dépistage prénatal ainsi qu'une échographie de morphologie détaillée. Si la durée sécuritaire entre l'arrêt du médicament et la conception n'est pas établie, il semble toutefois raisonnable d'attendre 3 mois après l'arrêt du méthotrexate pour minimiser les risques[47,106,113,115]. La supplémentation en acide folique utilisée pendant le traitement devrait être poursuivie après l'arrêt du traitement et pendant toute la grossesse[47]. La dose d'acide folique à utiliser avant la conception et durant le premier trimestre n'est pas précisée, mais, en pratique, l'utilisation d'une dose de 5 mg par jour semble raisonnable.

MÉTHOTREXATE (MTX) (suite)	• Un article de revue récent a cumulé 122 grossesses exposées (notifications, petites séries de cas et petites études) : 17 AS, 12 IVG, 24 cas d'embryopathie au MTX[116]. • Une étude rapporte 28 expositions en début de grossesse (incluses dans les 122 cas ci-haut) : 5 IVG, 4 AS (incluant 2 des 24 cas d'embryopathie au MTX), 19 bébés dont un avait des malformations qui n'étaient pas typiques de l'exposition *in utero* au MTX. 16 femmes avaient cessé leur traitement dans les 4 premières semaines de grossesse et 10 d'entre elles l'ont poursuivi jusqu'à la 8e semaine (dose moyenne de 10,5 mg par semaine)[122]. Une série rétrospective de 38 grossesses (moment d'exposition inconnu) provenant d'un questionnaire sur les habitudes de pratique envoyé à 600 rhumatologues rapporte 7 AS, 8 IVG, 21 nouveau-nés à terme en bonne santé, 1 femme encore enceinte et 2 enfants et un fœtus nés avec des malformations congénitales non spécifiées[116]. • Quelques cas de retard mental sont rapportés. Toutefois, on observe un développement intellectuel et physique normal pour un suivi de 11,5 années en moyenne chez 5 enfants[124]. • 1 étude de suivi à long terme (3-19 ans) d'enfants exposés *in utero* à plusieurs agents cytotoxiques dont le MTX : développement physique, neurologique, psychologique et fonction immunitaire normaux[47]. • Dans une étude de cohortes rétrospective portant sur 125 femmes traitées avec le MTX pour des grossesses ectopiques, les taux de malformations étaient similaires selon que la conception avait eu lieu dans les 6 mois suivant l'injection ou plus tard[125].	
MOFÉTIL-MYCOPHÉNOLATE (MMF) **ACIDE MYCOPHÉNOLIQUE** (AMP)	• Effet tératogène observé chez 2 espèces animales à des doses inférieures aux doses thérapeutiques humaines : chez le rat (anophtalmies, agnathies, hydrocéphalies) et le lapin (hernies ombilicales et diaphragmatiques, anomalies rénales, anomalies de fermeture de la paroi thoracique)[126]. • Patron malformatif identifié chez 21 enfants exposés durant le premier trimestre (incluant 3 IVG). Les anomalies décrites incluent des anomalies des oreilles, notamment des microties modérées à sévères ou des anoties (17/21, dont 13 ayant une atrésie ou, plus rarement, une absence de canal auditif externe), des fentes labiales ou palatines (9/21), des micrognathies (8/21), des anomalies ophtalmiques (8/21, dont 6 colobomes et 1 cas de cataracte), des hypertélorismes oculaires (5/21), des malformations cardiaques (8/21, dont 6 anomalies conotroncales ou de l'arc aortique), des atrésies de l'œsophage (2/21), des anomalies rénales (3/21), des agénésies du corps calleux (2/21), des anomalies des doigts (4/21, phalanges plus courtes, hypoplasie des ongles, polydactylie)[16,90,127,128].	Chez les femmes en âge de procréer, l'utilisation de MMF ou d'AMP devrait s'accompagner d'une méthode de contraception efficace[47]. Le MMF ou l'AMP devrait être remplacé par un autre immunosuppresseur durant la grossesse. Le fabricant recommande d'attendre 6 semaines avant de concevoir (quoique l'élimination du médicament se fasse plus rapidement). Un délai plus long pourrait être suggéré afin de permettre la maîtrise adéquate de la maladie avant la conception. Si le MMF ou l'AMP doit être poursuivi durant la grossesse, une surveillance échographique accrue (échographie précoce, échographie morphologique détaillée, échocardiographie fœtale) est suggérée[128].

Mofétil-mycophénolate (MMF) **Acide mycophénolique** (AMP) (suite)	Les données concernant le développement psychomoteur de ces enfants sont très limitées et incomplètes, mais elles ne montrent pas de preuve d'une atteinte du développement (évaluation souvent réalisée en très bas âge). • Il est difficile de déterminer le risque d'avoir un enfant ayant l'embryopathie au MMF, car les cohortes publiées incluent souvent des cas rapportés rétrospectivement (dénominateur non connu). Le fabricant rapporte 77 issues de grossesse connues incluant 25 AS et 14 nouveaunés présentant des malformations majeures dont 6 anomalies des oreilles (chevauche probablement les cas ci-haut)[128]. Le registre nord-américain des patients greffés rapporte 97 grossesses chez 68 femmes greffées : 49 % d'AS, 2 mortinaissances incluant un fœtus ayant des anomalies multiples et 11 malformations majeures sur 48 naissances vivantes[90]. Parmi les anomalies structurelles, on rapporte entres autres 4 anomalies des oreilles (2 incluses dans les notifications de cas ci-haut), 2 fentes labiopalatines, 2 anomalies des doigts, 3 anomalies cardiaques et 1 hernie diaphragmatique. • 1 étude prospective portant sur 57 femmes enceintes traitées durant le premier trimestre, dont 75 % ont cessé le traitement avant 8 semaines de gestation et 2 l'ont poursuivi pendant toute la grossesse : 16 AS, 12 IVG (incluant 2 arrêts thérapeutiques pour anomalies multiples compatibles avec l'embryopathie au MMF), 29 naissances vivantes incluant 6 malformations majeures dont 2 cas d'atrésie du canal auditif externe avec ou sans microtie et 1 cas d'atrésie trachéo-oesophagienne[130]. Pas de myélosuppression observée chez les nouveaunés, mais 4 d'entre eux seulement étaient exposés en fin de grossesse. • 2 séries prospectives portant sur 15 cas exposés au premier trimestre : 5 AS, 2 IVG, 8 naissances sans anomalie ; développement normal chez 4 enfants évalués entre 1 et 7 ans[127,131]. • 1 notification de cas d'un bébé ayant eu une anémie fœtale avec *hydrops fœtalis* secondaire (rapidement résolu par des transfusions) possiblement attribuée à l'exposition *in utero* au MMF. • La période critique d'embryopathie au MMF reste à déterminer, mais tous les cas à ce jour ont été exposés au moins durant les 8 premières semaines de gestation, à l'exception d'un cas de traitement de 4 jours durant la 7e semaine[113,130].	

RITUXIMAB	• Passage placentaire documenté pour une administration durant le troisième trimestre (objectivé par la présence de rituximab dans le sang de cordon et au niveau sérique chez les enfants)[129]. • Aucun effet tératogène observé chez le singe, mais diminution transitoire des lymphocytes B chez le foetus[17]. • Un article cumulant les données du fabricant et les notifications de cas publiées rapporte 153 issues de grossesse : 33 AS, 28 IVG (dont 1 trisomie 13), 1 mortinaissance, 1 décès maternel et 90 naissances vivantes dont 68 (76 %) à terme. Les 22 enfants prématurés sont nés entre 30 et 37 semaines et l'un d'eux, né à 33 semaines, est décédé d'une cause inconnue à 6 semaines de vie. L'administration du rituximab a eu lieu avant la grossesse dans 66 cas (42 plus de 3 mois avant la grossesse et 24 dans les 3 mois précédant la grossesse), pendant le premier trimestre dans 6 cas et durant les deuxième et troisième trimestres dans 19 cas. 2 malformations congénitales ont été rapportées (1 pied bot et 1 malformation cardiaque). 11 enfants avaient des cytopénies à la naissance qui ont été réversibles et n'ont pas entraîné de complications infectieuses. 3 infections néonatales ont été rapportées (infection virale, infection à cytomégalovirus et bronchiolite). Il est à noter que, dans plusieurs cas, les mères étaient aussi traitées avec des agents à potentiel tératogène ou avec des agents chimiothérapeutiques[129].	Il est préférable de privilégier d'autres traitements de la PAR ou du LED en grossesse, car les données sur l'innocuité du rituximab sont très limitées. Certains auteurs recommandent d'attendre 12 mois avant de concevoir[129]. Certains recommandent d'éviter l'administration de vaccins vivants aux enfants exposés *in utero* dans les 6 premiers mois de vie[21].
AURANOFINE **AUROTHIOMALATE DE SODIUM** (sels d'or)	• Passage transplacentaire documenté[132]. • Étude portant sur 119 femmes ayant été traitées au premier trimestre, dont 26 durant toute la grossesse : 2 anomalies observées (1 dislocation de la hanche et 1 *acétabulum aplati*)[17,133]. • Aucune donnée à long terme sur le développement et la carcinogenèse n'a été retracée.	Les sels d'or étaient autrefois utilisés pour modifier l'évolution de la PAR, mais ils ne le sont presque plus aujourd'hui. Les données, bien que rassurantes, sont cependant insuffisantes pour conclure à leur innocuité pour le fœtus.
TACROLIMUS (FK 506)	• 1 revue portant sur 100 grossesses chez 84 femmes greffées traitées avec le tacrolimus : 70 naissances vivantes (suivies de 2 morts néonatales), dont 4 malformations majeures sans patron d'anomalies. Dans cette revue, 59 % des naissances étaient prématurées, mais 90 % des poids de naissance étaient appropriés à l'âge gestationnel. On mentionne aussi la survenue d'effets néonatals transitoires tels que l'hypoxie, l'hyperkaliémie et la dysfonction rénale[134]. • 2 études (l'une rétrospective et l'autre prospective) rapportent 70 naissances vivantes et 1 mortinaissance à la suite d'une exposition au tacrolimus après une transplantation d'organe[135,136]. Près de 70 % des naissances sont survenues à plus de 36 semaines d'âge gestationnel et seulement 2 nouveau-nés présentaient des anomalies congénitales. Il est à noter que ces données recoupent en partie les données rapportées dans la première revue de la littérature médicale[134].	Le tacrolimus devrait être réservé aux patientes qui présentent une détérioration de la néphrite lupique ou qui sont atteintes de PAR grave et ne répondent pas aux autres traitements[47]. Le tacrolimus demeure un immunosuppresseur de première intention durant la grossesse chez les patientes greffées. Un suivi plus serré des concentrations sériques est recommandé durant la grossesse. À la naissance, un suivi de la kaliémie et de la fonction rénale du bébé est recommandé dans les 48 premières heures de vie.

Tacrolimus (FK 506) (suite)	• Le registre nord-américain des transplantations rapporte 352 cas d'exposition au tacrolimus[90]. Un risque accru de prééclampsie (31 %) et de prématurité (54 %, âge gestationnel moyen de 35 semaines) est noté, mais sans preuve de différence pour ces issues, ni pour l'incidence de complications néonatales, en comparaison de femmes traitées par cyclosporine durant leur grossesse. • 1 revue anglaise rapporte 71 grossesses chez 45 femmes greffées dont 43 traitées avec le tacrolimus : aucune anomalie congénitale observée parmi les 29 naissances vivantes[89]. On remarque une augmentation du risque de prématurité et de RCIU lorsque la grossesse survient dans l'année suivant la transplantation. • 2 séries de cas portant sur 53 grossesses exposées aux inhibiteurs de la calcineurine (cyclosporine ou tacrolimus) : 16 enfants petits pour leur âge gestationnel, 20 naissances prématurées et 1 décès attribué à l'extrême prématurité. Les RCIU pouvaient aussi s'expliquer par la présence fréquente d'HTA[91,137]. • Il est difficile d'évaluer si la prématurité et les RCIU sont dus à l'exposition au tacrolimus ou à la maladie de base de la mère.	
Immunoglobulines non spécifiques (IgG)	• Le transfert placentaire des IgG dépend de la dose utilisée et de l'âge gestationnel. Il est observé à partir du deuxième trimestre et augmente ensuite graduellement (5 à 10 % des concentrations maternelles à 17-22 semaines) pour atteindre, à terme, des niveaux allant jusqu'à 3 fois les concentrations maternelles[55]. • Aucun effet néfaste décrit chez des bébés exposés *in utero* à des immunoglobulines pour différentes indications[17,47].	Les IgG intraveineuses peuvent être utilisées pendant la grossesse pour des indications bien précises (par ex., le traitement des avortements à répétition chez les femmes lupiques souffrant du syndrome des antiphospholipides, la thrombocytopénie immune et le traitement du bloc cardiaque congénital causé par les anti-Ro et les anti-La).

AS : avortement spontané ; HTA : hypertension artérielle ; IVG : interruption volontaire de grossesse ; IgG : immunoglobulines ; MII : maladie inflammatoire de l'intestin ; PM : poids moléculaire ; QI : quotient intellectuel ; RCIU : retard de croissance intra-utérine

Données sur l'innocuité des médicaments utilisés pour traiter le LED et la PAR durant l'allaitement

Les données d'innocuité des AINS et des narcotiques durant l'allaitement sont présentées dans le chapitre 40 « Douleur ». Les données d'innocuité des corticostéroïdes, de l'azathioprine et de la sulfasalazine sont abordées dans le chapitre 20 « Maladies inflammatoires de l'intestin » et celles de l'héparine, dans le chapitre 25 « Anticoagulation ».

Tableau VI
Données sur l'innocuité des médicaments utilisés pour traiter le LED et la PAR durant l'allaitement

Médicament	Données d'innocuité	Recommandations, commentaires
Anti-IL1		
ANAKINRA	• Données pharmacocinétiques[22,138] : - PM : 17 300 daltons ; - T½ : 4-6 heures. • Passage dans le lait inconnu. • L'anti-IL1 endogène est un constituant normal du lait maternel[139]. • 1 enfant allaité avec une prise de poids et un développement normaux[139].	Malgré l'absence de données, on ne s'attend pas à une exposition significative pour le nourrisson vu les propriétés pharmacocinétiques de l'anakinra (PM élevé, absorption gastro-intestinale chez l'enfant probablement faible ou absente) et la présence d'anti-IL1 endogène dans le lait maternel. Si la molécule est utilisée pendant l'allaitement, surveiller l'apparition d'une sensibilité particulière aux infections chez l'enfant.
Anti-IL6		
TOCILIZUMAB	• Données pharmacocinétiques[22] : - PM : 148 000 daltons ; - T½ : 6,3-13 jours. • Aucune donnée humaine n'a été retracée. • Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé recombinant de type IgG1k[53]. De façon générale, le transfert des IgG dans le lait maternel est faible et se fait surtout dans le colostrum et, dans une moindre mesure, dans le lait sécrété dans les 2 semaines suivant l'accouchement[140]. La biodisponibilité orale des immunoglobulines est inconnue, mais elle est estimée à environ 10 %[140].	Malgré l'absence de données, on ne s'attend pas à une exposition significative pour le nourrisson vu les propriétés pharmacocinétiques du tocilizumab (PM élevé, absorption gastro-intestinale par l'enfant probablement très faible). Si ce médicament est utilisé pendant l'allaitement, surveiller l'apparition d'une sensibilité particulière aux infections chez l'enfant. Il n'y a pas de ligne de conduite claire pour l'administration de vaccins vivants aux enfants allaités ; une évaluation au cas par cas est recommandée.
Anti-TNFα		
ADALIMUMAB	• Données pharmacocinétiques[22,138] : - PM : 148 000 daltons ; - LPP : nulle ; - T½ : 10-18 jours. • 5 cas de femmes traitées avec l'adalimumab pendant l'allaitement (et au moins un cas durant la grossesse également) : aucun effet indésirable rapporté chez les nourrissons ; croissance et développement normaux pour 4 enfants suivis selon les cas jusqu'à 6 à 15 mois[139]. • Dosage dans le lait de 3 femmes traitées avec des doses de 40 mg[123,139]. Quantité ingérée par l'enfant estimée au maximum à 10 % de la DMAP (exposition probablement surestimée). • Dosage sérique chez un nourrisson où l'adalimumab n'était pas décelable[123].	L'adalimumab, le golimumab et l'infliximab sont des anticorps monoclonaux humanisés recombinants de type IgG1, l'étanercept est une protéine de fusion dimère formée des ligands au récepteur p75 du TNF et couplée au domaine Fc d'une IgG1 et le certolizumab est le fragment F' d'un anticorps monoclonal humanisé[17]. De façon générale, le transfert des IgG dans le lait maternel est faible et se fait surtout dans le colostrum et, dans une moindre mesure, dans le lait sécrété dans les 2 semaines suivant l'accouchement[140]. La biodisponibilité orale des immunoglobulines est inconnue, mais elle est estimée à environ 10 %[140]. On ne s'attend pas à une forte exposition du nourrisson vu les propriétés pharmacocinétiques de ces médicaments (PM élevé, absorption gastro-intestinale par l'enfant probablement très faible). L'infliximab est la molécule pour laquelle on dispose du plus grand nombre de données, suivie de l'étanercept et de l'adalimumab.

Certolizumab	• Données pharmacocinétiques[17,22] : - PM : 91 000 daltons ; - T½ : 14 jours. • 1 notification de cas de femme traitée pendant la grossesse et l'allaitement avec 400 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines (dernière dose reçue 1 semaine avant l'accouchement) : molécule indécelable dans tous les échantillons de lait prélevés pendant le post-partum et dans les 6 jours suivant la première dose post-partum (5 échantillons au total entre 1 et 4 semaines post-partum)[139]. • Le bébé de la patiente ci-haut avait une concentration plasmatique de 0,84 µg/mL à 4 semaines de vie (7 jours post-dose), soit environ 3,7 % de la concentration plasmatique maternelle. L'exposition *in utero* pourrait expliquer ce résultat[142].	Si ces médicaments sont utilisés pendant l'allaitement, surveiller l'apparition d'une sensibilité particulière aux infections chez l'enfant. Il n'y a pas de ligne de conduite claire pour l'administration de vaccins vivants aux enfants allaités ; une évaluation au cas par cas est recommandée
Étanercept	• Données pharmacocinétiques[22] : - PM : 150 000 daltons ; - T½ : 3,8-12,5 jours. • Dosage dans le lait de 4 mères traitées avec 25 à 50 mg 1 à 2 fois par semaine (dont une mère non allaitante, dosage non retenu pour les calculs). La dose théorique ingérée par un bébé exclusivement allaité est estimée au maximum à 1 % de la dose pédiatrique[17,138,139]. • Concentrations sériques mesurées chez 2 des bébés aussi exposés *in utero* : décelable à la naissance, puis diminution rapide jusqu'à devenir indécelable au suivi (à 6 semaines de vie pour l'un et à 12 semaines pour l'autre) malgré la poursuite de l'allaitement[17,139]. • 1 enfant allaité jusqu'à 6 mois et en bonne santé à l'âge de 3 ans[139,141].	
Golimumab	• Données pharmacocinétiques[22] : - PM : 150 000 à 151 000 daltons ; - T½ : 2 semaines. • Aucune donnée sur son utilisation durant l'allaitement n'a été retracée.	
Infliximab	• Données pharmacocinétiques[22] : - PM : 149 100 daltons ; - T½ : 8-10 jours. • Concentrations indécelables dans le lait de 15 mères traitées avec 5 ou 10 mg/kg d'infliximab pendant l'allaitement[17,138,139]. • Concentrations décelables dans le lait maternel de 6 mères ; dose reçue par l'enfant allaité estimée au maximum à 0,03 mg/kg/jour (exposition probablement surestimée vu la diminution attendue des concentrations dans le lait avec le temps), alors que la dose pédiatrique usuelle de maintien est de 5 mg/kg administrée aux 8 semaines[123,139].	

INFLIXIMAB (suite)	- Concentrations plasmatiques mesurées chez 5 de ces bébés : indécelable chez 3 bébés, similaire à la concentration plasmatique maternelle à 6 semaines de vie chez un autre, mais diminution malgré la poursuite de l'allaitement (contribution probable de l'exposition *in utero*), et de 2 % des concentrations maternelles chez l'autre bébé à 4 mois de vie. À noter que ce bébé n'a pas été exposé pendant la grossesse[17,123]. • Aucun effet indésirable rapporté chez 22 enfants allaités dont les mères étaient traitées avec l'infliximab[123, 139]. Au moins 8 de ces enfants ont été suivis pendant des périodes allant de presque 1 an à 27 mois : développement normal, sans susceptibilité accrue aux infections ou mauvaise réponse à la vaccination rapportée.	
Sels d'or		
AURANOFINE	• Données pharmacocinétiques[22] : - PM : 679 daltons ; - BD orale : 25 % ; - LPP : 60 % ; - T½ : 80 jours. • Aucune donnée humaine sur le transfert dans le lait maternel n'a été retracée. • 4 cas d'enfant allaités dont les mères prenaient des sels d'or : œdème du visage chez un des enfants (18 mois) dont la mère avait arrêté le traitement depuis 3 mois[139].	L'excrétion dans le lait des sels d'or n'a pas été bien étudiée, mais il arrive qu'on en retrouve dans le lait maternel et dans les urines des bébés allaités. L'association avec des effets toxiques n'est pas bien documentée. Les sels d'or devraient être évités durant l'allaitement, car leur accumulation (rendue possible par leurs longues demi-vies d'élimination) pourrait avoir des effets toxiques pour l'enfant.
AURO-THIOMALATE DE SODIUM	• Données pharmacocinétiques[22] : - PM : 390 + 368 daltons ; - LPP : 95 % ; - T½ : 5 jours. • Correspond à un mélange d'aurothiomalates mono- et disodiques. • Le passage dans le lait maternel a été évalué chez 4 femmes traitées avec des doses variables. La quantité retrouvée dans le lait maternel était variable et l'exposition estimée jusqu'à 20 % de la DMAP pour le nourrisson allaité exclusivement (difficile à évaluer du fait de la variabilité des posologies)[139]. • Le sel d'or a été décelé dans les urines de 2 enfants allaités après l'administration de plusieurs doses aux mères[139]. • Voir les données de l'auranofine pour les effets sur les nourrissons.	

Autres médicaments		
Abatacept	• Données pharmacocinétiques[22,139] : - PM : 92 000 daltons ; - T½ : 8-25 jours. • Aucune donnée sur son passage dans le lait maternel n'a été retracée.	Malgré l'absence de données, on ne s'attend pas à une exposition significative pour le nourrisson vu les propriétés pharmacocinétiques de l'abatacept (PM élevé, absorption gastro-intestinale par l'enfant probablement très faible). Si ce médicament est utilisé pendant l'allaitement, surveiller l'apparition d'une sensibilité particulière aux infections chez l'enfant.
Belimumab	• Données pharmacocinétiques[22] : - PM : 147 000 daltons ; - T½ : 19,4 jours. • Aucune donnée humaine sur le passage dans le lait maternel n'a été retracée. • Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé recombinant de type IgG1. De façon générale, le transfert des IgG dans le lait maternel est faible et se fait surtout dans le colostrum et, dans une moindre mesure, dans le lait sécrété dans les 2 semaines suivant l'accouchement[140]. La biodisponibilité orale des immunoglobulines est inconnue, mais elle est estimée à environ 10 %[140].	Malgré l'absence de données, on ne s'attend pas à une exposition significative pour le nourrisson vu les propriétés pharmacocinétiques du belimumab (PM élevé, absorption gastro-intestinale par l'enfant probablement très faible). Si ce médicament est utilisé pendant l'allaitement, surveiller l'apparition d'une sensibilité particulière aux infections chez l'enfant. Il n'y a pas de ligne de conduite claire pour l'administration de vaccins vivants aux enfants allaités ; une évaluation au cas pas car est recommandée.
Cyclophosphamide	• Données pharmacocinétiques[22] : - PM : 279 daltons ; - BD orale : 75 % ; - LPP : 24 % ; - T½ : 1,3-16 heures. • Passage dans le lait maternel objectivé, mais les concentrations n'ont pas été mesurées[139]. • 1 notification de cas de neutropénie, anémie et thrombocytopénie chez un enfant allaité de 23 jours et 1 notification de cas de neutropénie chez un enfant allaité de 4 mois dont les mères étaient traitées avec le cyclophosphamide (après 3 doses quotidiennes et 6 doses hebdomadaires respectivement)[17,138,139].	L'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement en raison de la toxicité potentielle importante du médicament. Certains auteurs recommandent l'arrêt de l'allaitement jusqu'à 72 heures après la fin du traitement[138].
Cyclosporine	• Données pharmacocinétiques[22] : - PM : 1 203 daltons ; - BD orale : 10-89 % ; - LPP : 90 % ; - T½ : 5-27 heures selon la forme utilisée (variabilité interindividuelle). • Les données publiées cumulent 52 femmes traitées avec la cyclosporine au moment de l'accouchement qui ont allaité leur bébé pendant des périodes allant de quelques jours à 2 ans. Parmi ces cas : - Concentrations sériques mesurées chez 21 nourrissons : indécelable (pour des seuils de détection compris entre 3 et 30 µg/L) ou faiblement décelable (18-21 µg/L)[17,138,139].	L'allaitement d'un enfant en bonne santé n'est pas contre-indiqué pendant le traitement, car le passage de la cyclosporine dans le lait maternel est faible dans la plupart des cas. Si un suivi de l'état de santé général de l'enfant peut être suffisant, il peut être utile de procéder à un suivi plus serré incluant la mesure des concentrations sériques de cyclosporine et d'électrolytes (magnésium, potassium) et l'évaluation de la fonction rénale de l'enfant. Il convient en effet de rappeler qu'une notification de cas rapportait des concentrations sériques presque thérapeutiques chez un nourrisson.

CYCLOSPORINE (suite)	Chez un nourrisson toutefois, concentrations sériques à 4 semaines de vie correspondant à 50-78 % des concentrations maternelles (117-131 µg/L, concentrations quasi-thérapeutiques)[143]. Aucun effet indésirable observé chez ce bébé, mais l'allaitement a été cessé à 4 semaines de vie. - Concentration mesurée dans le lait de 22 mères traitées avec des doses allant jusqu'à 600 mg par jour : la dose reçue par l'enfant est estimée au maximum à 3 % de la dose pédiatrique de maintien à la suite d'une transplantation (ou à moins de 10 % de la dose pédiatrique si on la compare aux doses plus faibles utilisées pour certaines maladies auto-immunes)[138,139]. - Aucun effet indésirable rapporté chez les bébés allaités[17,90,138,139].	
HYDROXY-CHLOROQUINE (HCQ) **CHLOROQUINE** (CQ)	• Données pharmacocinétiques de l'HCQ[138] : - PM : 336 daltons ; - BD orale : 74 % ; - LPP : 63 % ; - T½ : 40 jours. • Mesures prises dans le lait maternel de 12 femmes traitées avec des doses de 200 ou 400 mg par jour : la dose reçue par l'enfant exclusivement allaité est estimée au maximum à 5 à 7 % de la dose pédiatrique[139]. • Aucun effet indésirable rapporté chez 1 enfant allaité dont la mère prenait 400 mg de HCQ[139]. • Aucune anomalie de la vision observée chez 21 enfants allaités[139]. • Aucune anomalie de l'audition observée chez 16 enfants allaités[139]. • Aucune anomalie de la rétine observée chez 13 enfants allaités suivis pendant 12 mois ; croissance et développement moteur normaux (parmi ces 13 enfants, 8 étaient inclus dans l'étude citée précédemment)[139]. • Voir chapitre 37 « Paludisme » pour les données sur la chloroquine.	L'allaitement peut être envisagé pendant le traitement. Par mesure de prudence, un examen du fond de l'œil peut être fait 3 à 4 mois après le début de l'allaitement afin de s'assurer de l'absence de dépôts rétiniens chez l'enfant, en particulier s'il a été exposé *in utero*.
LÉFLUNOMIDE	• Données pharmacocinétiques[22] : - PM : 270 daltons ; - LPP : 99,3 % (fraction libre plus importante pour le métabolite actif) ; - T½ : 11 jours (métabolite actif, varie de 4 à 28 jours). • Aucune donnée humaine sur son utilisation durant l'allaitement n'a été retracée.	L'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement en raison de la toxicité potentielle importante du médicament (notamment immunosuppression, hématotoxicité, hépatotoxicité).

Méthotrexate (MTX)	• Données pharmacocinétiques[22,138] : - PM : 454 daltons ; - BD orale : 17-90 % selon la dose ; - LPP : 34-50 % ; - T½ : 8-15 heures. • À partir des concentrations mesurées dans le lait maternel d'une femme dans les 3 jours suivant l'administration d'une dose de 22,5 mg, on estime qu'un nourrisson allaité est exposé à environ 1 % de la dose pédiatrique[138]. • Concentrations dans le lait maternel indécelables jusqu'à 24 heures après une injection de MTX 65 mg pour une grossesse ectopique[139].	L'allaitement n'est pas conseillé pendant le traitement en raison de la toxicité potentielle du médicament (notamment hématotoxicité, hépatotoxicité et néphrotoxicité) et du manque de données disponibles. S'il semble raisonnable de recommencer l'allaitement 24 heures après l'administration d'une dose de méthotrexate pour une grossesse ectopique, certains auteurs recommandent plutôt d'attendre 4 jours[138].
Mofétilmycophénolate (MMF) **Acide mycophénolique** (AMP)	• Données pharmacocinétiques[22,138] : - PM : 433 daltons ; - BD orale : 72-94 % ; - LPP : 97 % ; - T½ : 16 à 18 heures. • Aucune donnée humaine sur son utilisation durant l'allaitement n'a été retracée.	L'utilisation du MMF et de l'AMP devrait être évitée pendant l'allaitement en raison de l'absence de données et du risque potentiel d'immunosuppression chez l'enfant allaité.
Rituximab	• Données pharmacocinétiques[22] : - PM : 145 000 daltons ; - T½ : 5-77 jours. • Aucune donnée sur son utilisation durant l'allaitement n'a été retracée.	Malgré l'absence de données, on ne s'attend pas à une exposition significative pour le nourrisson vu les propriétés pharmacocinétiques du rituximab (PM élevé, absorption gastro-intestinale par l'enfant probablement très faible). Néanmoins, puisqu'aucune donnée n'a confirmé le degré d'exposition du nourrisson par le lait maternel, et considérant l'association reconnue du rituximab avec la leucoencéphalopathie multifocale progressive, un effet indésirable rare mais grave, il est probablement raisonnable d'envisager d'autres options de traitement chez la femme qui allaite ou de retarder le début du traitement après le sevrage de l'enfant. Si le rituximab est utilisé pendant l'allaitement, surveiller l'apparition d'une sensibilité particulière aux infections chez l'enfant. Il n'y a pas de ligne de conduite claire pour l'administration de vaccins vivants aux enfants allaités ; une évaluation au cas par cas est recommandée.
Tacrolimus	• Données pharmacocinétiques[22] : - PM : 822 daltons ; - BD orale : 14-32 % ; - LPP : 99 % ; - T½ : 8,7-11,3 heures. • À partir des concentrations mesurées dans le lait maternel de 13 femmes traitées avec des doses comprises entre 0,05 et 0,1 mg/kg/jour ou entre 9,8 et 10,3 mg par jour, on estime qu'un nourrisson exclusivement allaité est exposé à moins de 1 % de la dose pédiatrique[17,138,139].	Bien que limitées, les données sur l'innocuité du tacrolimus sont rassurantes à ce jour. L'allaitement peut être envisagé chez une mère qui prend du tacrolimus et dont l'enfant est en bonne santé. Un suivi de l'état général de santé de l'enfant est généralement suffisant. La mesure des concentrations sériques de tacrolimus et de potassium et l'évaluation de la fonction rénale de l'enfant pourra être effectuée au besoin, si l'on doit éliminer une toxicité médicamenteuse chez l'enfant.

TACROLIMUS (suite)	• Les concentrations sériques mesurées chez 8 bébés allaités (5 inclus dans les cas ci-haut) varient de non décelable à 1,2 µg/L (limite de détection : 1 µg/L)[17,138,139]. • 48 enfants allaités par des mères traitées avec le tacrolimus pour des transplantations rénales ou hépatiques : aucun problème rapporté chez l'ensemble des enfants[17,90,138,139].	
IMMUNO-GLOBULINES	• Les immunoglobulines ont un poids moléculaire très élevé[138]. • De façon générale, le transfert des immunoglobulines endogènes se fait surtout dans le colostrum et, dans une moindre mesure, dans le lait sécrété dans les 2 semaines suivant l'accouchement ; le passage est ensuite minime[140]. La biodisponibilité orale des immunoglobulines est inconnue, mais elle est estimée à environ 10 %[140]. • Taux d'IgG normal ou augmenté et taux d'IgM normal ou diminué dans le colostrum et le lait (prélevé 7 jours post-partum) de 2 femmes traitées avec des immunoglobulines intraveineuses jusqu'à 700 mg/kg/mois[139]. • Au moins une centaine d'enfants allaités par des mères ayant reçu des immunoglobulines par voie intraveineuse sans effet indésirable rapporté, hormis un enfant ayant eu un rash transitoire le lendemain du traitement[139].	Les immunoglobulines sont compatibles avec l'allaitement.

BD : biodisponibilité ; DMAP : dose maternelle ajustée au poids ; LPP : liaison aux protéines plasmatiques ; PM : poids moléculaire ; T½ : demi-vie d'élimination

Références

1. Venables PJW, Maini RN. *Clinical Features of Rheumatoid Arthritis.* www.uptodate.com [consulté le 11 août 2011]
2. Hochberg MC. « Adult and juvenile rheumatoid arthritis : current epidemiologic concepts ». *Epidemiol Rev* 1981 ; 3 : 27-44.
3. Spector TD. « Rheumatoid arthritis ». *Rheum Dis Clin North Am* 1990 ; 16 : 513-37.
4. Creasy RK, Resnik R. *Maternal-Fetal Medicine.* 4th ed. Philadelphia : PA : W.B Saunders ; 1999.
5. Ostensen M, Forger F, Nelson JL, Schuhmacher A, Hebisch G, Villiger PM. « Pregnancy in patients with rheumatic disease : anti-inflammatory cytokines increase in pregnancy and decrease post partum ». *Ann Rheum Dis* 2005 ; 64 : 839-44.
6. Ostensen M, Sicher P, Forger F, Villiger PM. « Activation markers of peripheral blood mononuclear cells in late pregnancy and after delivery : a pilot study ». *Ann Rheum Dis* 2005 ; 64 : 318-20.
7. Persellin RH. « The effect of pregnancy on rheumatoid arthritis ». *Bull Rheum Dis* 1977 ; 27 : 922-7.
8. Ostensen M. « Sex hormones and pregnancy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus ». *Ann N Y Acad Sci* 1999 ; 876 : 131-43 ; discussion 44.
9. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman A. « Breast-feeding and postpartum relapse in women with rheumatoid and inflammatory arthritis ». *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 1 010-5.
10. Brennan P, Silman A. « Breast-feeding and the onset of rheumatoid arthritis ». *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 808-13.

11. Brun JG, Nilssen S, Kvale G. « Breast feeding, other reproductive factors and rheumatoid arthritis. A prospective study ». *Br J Rheumatol* 1995 ; 34 : 542-6.
12. Jawaheer D, Zhu JL, Nohr EA, Olsen J. « Time to pregnancy among women with rheumatoid arthritis ». *Arthritis Rheum* 2011 ; 63 : 1517-21.
13. Kaplan D, Diamond H. « Rheumatoid arthritis and pregnancy ». *Clin Obstet Gynecol* 1965 ; 17 : 286-303.
14. Wolfberg AJ, Lee-Parritz A, Peller AJ, Lieberman ES. « Association of rheumatologic disease with preeclampsia ». *Obstet Gynecol* 2004 ; 103 : 1190-3.
15. Reed SD, Vollan TA, Svec MA. « Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis in Washington State ». *Matern Child Health J* 2006 ; 10 : 361-6.
16. Anderka MT, Lin AE, Abuelo DN, Mitchell AA, Rasmussen SA. « Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen : case report and review of the literature ». *Am J Med Genet A* 2009 ; 149A : 1241-8.
17. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation* 9th ed. Philadelphia, PA : Lippincott Williams & Wilkins ; 2011.
18. Jones MA, Silman AJ, Whiting S, Barrett EM, Symmons DP. « Occurrence of rheumatoid arthritis is not increased in the first degree relatives of a population based inception cohort of inflammatory polyarthritis ». *Ann Rheum Dis* 1996 ;55:89-93.
19. Schur PH, Moreland LW. *General Principles of Management of Rhumatoïd Arthritis in Adults.* www.uptodate.com [consulté le 11 août 2011]
20. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. « Guidelines for the management of rheumatoid arthritis : 2002 Update ». *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 328-46.
21. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, et al. « The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation : pregnancy and pediatrics ». *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 : 214-23 ; quiz 24.
22. Thomson Reuters. *DRUGDEX® System (version électronique)*. Greenwood Village, Colorado. www.thomsonhc.com [consulté le 7 mai 2012]
23. Hochberg MC. « Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus ». *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 1725.
24. Hahn BH. « Systemic lupus erythematosus ». In : *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York : McGraw Hill ; 2005 : 1960-7.
25. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. « Systemic lupus erythematosus ». *Lancet* 2007 ; 369 : 587-96.
26. Wechsler B, Le Thi Huong D, Piette JC. « Grossesse et lupus érythémateux systémique ». *Ann Med Interne* (Paris) 1999 ; 150 : 408-18.
27. Abu-Shakra M, Mader R, Langevitz P, et al. « Quality of life in systemic lupus erythematosus : a controlled study ». *J Rheumatol* 1999 ; 26 : 306-9.
28. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. « A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis ». *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 2060-8.
29. Khamashta MA, Ruiz-Irastorza G, Hughes GR. « Systemic lupus erythematosus flares during pregnancy ». *Rheum Dis Clin North Am* 1997 ; 23 : 15-30.
30. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Gordon C, et al. « Measuring systemic lupus erythematosus activity during pregnancy : validation of the lupus activity index in pregnancy scale ». *Arthritis Rheum* 2004 ; 51 : 78-82.
31. Julkunen H. « Pregnancy and lupus nephritis ». *Scand J Urol Nephrol* 2001 ; 35 : 319-27.
32. Urowitz MB, Gladman DD, Farewell VT, Stewart J, McDonald J. « Lupus and pregnancy studies ». *Arthritis Rheum* 1993 ; 36 : 1392-7.
33. Moroni G, Quaglini S, Banfi G, et al. « Pregnancy in lupus nephritis ». *Am J Kidney Dis* 2002 ; 40 : 713-20.
34. Huong DL, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Beaufils H, Lefebvre G, Piette JC. « Pregnancy in past or present lupus nephritis : a study of 32 pregnancies from a single centre ». *Ann Rheum Dis* 2001 ; 60 : 599-604.
35. Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Paredes F, Casellas M, Castillo F, Vilardell-Tarres M. « Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus : a prospective study of 103 pregnancies ». *Rheumatology* (Oxford) 2002 ; 41 : 643-50.

36. Georgiou PE, Politi EN, Katsimbri P, Sakka V, Drosos AA. « Outcome of lupus pregnancy : a controlled study ». *Rheumatology* (Oxford) 2000 ; 39 : 1014-9.

37. Rosene-Montella K. « Systemic lupus erythematosus ». In : Lee R, K. Rosene-Montella K, Barbour LA. Garner, PR. Keely, E., ed. *Medical Care of the Pregnant Patient.* Philadelphia : American College of Physicians ; 2000 : 522-30.

38. Chakravarty EF, Colon I, Langen ES, et al. « Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus ». *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 192 : 1897-904.

39. Clowse ME, Magder LS, Petri M. « The clinical utility of measuring complement and anti-dsDNA antibodies during pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus ». *J Rheumatol* 2011 ; 38 : 1012-6.

40. Kleinman D, Katz VL, Kuller JA. « Perinatal outcomes in women with systemic lupus erythematosus ». *J Perinatol* 1998 ; 18 : 178-82.

41. Mascola MA, Repke JT. « Obstetric management of the high-risk lupus pregnancy ». *Rheum Dis Clin North Am* 1997 ; 23 : 119-32.

42. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. « Clinical predictors of fetal outcome in systemic lupus erythematosus ». *Journal Rheumatol* 1998 ; 25 : 1526-30.

43. Khamashta MA. « Systemic lupus erythematosus and pregnancy ». *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006 ; 20 : 685-94.

44. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. « International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome : report of an international workshop ». *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 1309-11.

45. Tseng CE, Buyon JP. « Neonatal lupus syndromes ». *Rheum Dis Clin North Am* 1997 ; 23 : 31-54.

46. Lockshin MD, Sammaritano LR. « Lupus pregnancy ». *Autoimmunity* 2003 ; 36 : 33-40.

47. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. « Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction ». *Arthritis Res Ther* 2006 ; 8 : 209.

48. Ghaussy NO, Sibbitt W, Jr., Bankhurst AD, Qualls CR. « Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus ». *Journal Rheumatol* 2003 ; 30 : 1215-21.

49. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. « Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults ». *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 1785-96.

50. Dhar JP, Sokol RJ. « Lupus and pregnancy : complex yet manageable ». *Clin Med Res* 2006 ; 4 : 310-21.

51. Janssen NM, Genta MS. « The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation ». *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 610-9.

52. Cordoba O, Llurba E, Cortes J, et al. « Complete pathological remission in a patient with hormone-receptor positive and c-erbB-2 expression-negative breast cancer treated with FAC chemotherapy during pregnancy ». *Tumori* 2010 ; 96 : 629-32.

53. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, Chambers C. « Tocilizumab ». In : *Drugs in Pregnancy an Lactation : Update.* Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins ; 2012 : 7-8.

54. Olsen NJ, Stein CM. « New drugs for rheumatoid arthritis ». *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2 167-79.

55. Kane SV, Acquah LA. « Placental transport of immunoglobulins : a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy ». *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 : 228-33.

56. Cush JJ. « Biological drug use : US perspectives on indications and monitoring ». *Ann Rheum Dis* 2005 ; 64 Suppl 4 : iv18-23.

57. Verstappen SM, King Y, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL. « Anti-TNF therapies and pregnancy : outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register ». *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 823-6.

58. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, et al. « Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy ». *Inflamm Bowel Dis* 2011 ; 17 : 1846-54.

59. Vinet E, Pineau C, Gordon C, Clarke AE, Bernatsky S. « Biologic therapy and pregnancy outcomes in women with rheumatic diseases ». *Arthritis Rheum* 2009 ; 61 : 587-92.

60. Ostensen M, Forger F. « Treatment with biologics of pregnant patients with rheumatic diseases ». *Curr Opin Rheumatol* 2011 ; 23 : 293-8.

61. Berthelsen BG, Fjeldsoe-Nielsen H, Nielsen CT, Hellmuth E. « Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding ». *Rheumatology* (Oxford) 2010 ; 49 : 2225-7.

62. Hemmati I, Stephanie E, Shojania K. « Coarctation of the aorta in an infant exposed to etanercept in utero ». *J Rheumatol* 2009 ; 36 : 2848.

63. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB. « A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy : a review of the Food and Drug Administration database ». *J Rheumatol* 2009 ; 36 : 635-41.

64. Johnson D, Jones KL, Chambers C, The OTIS Collaborative Research Group. *Pregnancy Outcomes in Women Exposed to Etanercept : the OTIS Autoimmune Diseases in Pregnancy Project*. 2008.

65. Viktil K, Engeland A, Furu K. « Outcomes after anti-rheumatic drug use before and during pregnancy : a cohort study among 150 000 pregnant women and expectant fathers ». *Scand J Rheumatol* 2012 ; 41:196-201.

66. Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N, Barry M, Targan SR, Dubinsky MC. « Case report : evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn ». *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 ; 4 : 1255-8.

67. Kane S, Ford J, Cohen R, Wagner C. « Absence of infliximab in infants and breast milk from nursing mothers receiving therapy for Crohn's disease before and after delivery ». *J Clin Gastroenterol* 2009 ; 43 : 613-6.

68. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. « Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis ». *Am J Gastroenterol* 2004 ; 99 : 2385-92.

69. Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ, et al. « Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease ». *Aliment Pharmacol Ther* 2005 ; 21 : 733-8.

70. Tursi A. « Effect of intentional infliximab use throughout pregnancy in inducing and maintaining remission in Crohn's disease ». *Dig Liver Dis* 2006 ; 38 : 439-40.

71. James RL, Pearson LL. « Successfull treatment of pregnancy-triggered Crohn's disease complicated by severe recurrent life-threatening gastrointestinal bleeding ». *The American College of Gastroenterology 66th annual meeting*. Las Vegas 22-24 octobre 2001, poster P761.

72. Berthelot JM, De Bandt M, Goupille P, et al. « Exposition to anti-TNF drugs during pregnancy : outcome of 15 cases and review of the literature ». *Joint Bone Spine* 2009 ; 76 : 28-34.

73. Correia LM, Bonilha DQ, Ramos JD, Ambrogini O, Miszputen SJ. « Inflammatory bowel disease and pregnancy : report of two cases treated with infliximab and a review of the literature ». *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 22 : 1260-4.

74. Puig L, Barco D, Alomar A. « Treatment of psoriasis with anti-TNF drugs during pregnancy : case report and review of the literature ». *Dermatology* 2010 ; 220 : 71-6.

75. Kinder AJ, Edwards J, Samanta A, Nichol F. « Pregnancy in a rheumatoid arthritis patient on infliximab and methotrexate ». *Rheumatology* (Oxford) 2004 ; 43 : 1195-6.

76. Joven BE, Garcia-Gonzalez AJ, Ruiz T, et al. « Pregnancy in women receiving Anti-TNF-alpha therapy : experience in Spain » (résumé). *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : S349.

77. Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM. « The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age : a survey of practice patterns and pregnancy outcomes ». *J Rheumatol* 2003 ; 30 : 241-6.

78. Chambers CD, Tutuncu ZN, Johnson D, Jones KL. « Human pregnancy safety for agents used to treat rheumatoid arthritis : adequacy of available information and strategies for developing post-marketing data ». *Arthritis Res Ther* 2006 ; 8 : 215.

79. Mahadevan U. « Pregnancy and inflammatory bowel disease ». *Gastroenterol Clin North Am* 2009 ; 38 : 629-49.

80. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. « Case report : Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease ». *J Crohns Colitis* 2010 ; 4 : 603-5.

81. El Mourabet M, El-Hachem S, Harrison JR, Binion DG. « Anti-TNF antibody therapy for inflammatory bowel disease during pregnancy : a clinical review ». *Curr Drug Targets* 2010 ; 11 : 234-41.
82. GlaxoSmithKline Inc. *Monographie : Benlysta (belimumab).* Missisauga, Ontario. www.gsk.ca/french/docs-pdf/product-monographs/Benlysta.pdf [consulté le 20 avril 2011]
83. Gupta R, Gupta S, Khera V. « Dexamethasone cyclophosphamide pulse therapy in systemic lupus erythematosus : a case report ». *J Dermatolog Treat* 2009 ; 20 : 55-8.
84. Sharma JB, Pushparaj M, Kumar S, Roy KK, Raina V, Malhotra N. « Successful pregnancy outcome with 5-flurouracil, epirubicin, cyclophosphamide chemotherapy, and hemostatic radiotherapy with abdominal shielding for metastatic invasive intraductal breast carcinoma ». *Arch Gynecol Obstet* 2009 ; 279 : 415-7.
85. Cardonick E, Iacobucci A. « Use of chemotherapy during human pregnancy ». *Lancet Oncol* 2004 ; 5 : 283-91.
86. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. « Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy : a meta-analysis ». *Transplantation* 2001 ; 71 : 1051-5.
87. Lamarque V, Leleu MF, Monka C, Krupp P. « Analysis of 629 pregnancy outcomes in transplant recipients treated with Sandimmun ». *Transplant Proc* 1997 ; 29 : 2480.
88. Dei Malatesta MF, Rossi M, Rocca B, et al. « Pregnancy after liver transplantation : report of 8 new cases and review of the literature ». *Transpl Immunol* 2006 ; 15 : 297-302.
89. Christopher V, Al-Chalabi T, Richardson PD, et al. « Pregnancy outcome after liver transplantation : a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients ». *Liver Transpl* 2006 ; 12 : 1138-43.
90. Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, et al. « Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR) : outcomes of pregnancy after transplantation ». *Clin Transpl* 2010 : 65-85.
91. Oliveira LG, Sass N, Sato JL, Ozaki KS, Medina Pestana JO. « Pregnancy after renal transplantation a five-yr single-center experience ». *Clin Transplant* 2007 ; 21 : 301-4.
92. Branche J, Cortot A, Bourreille A, et al. « Cyclosporine treatment of steroid-refractory ulcerative colitis during pregnancy ». *Inflamm Bowel Dis* 2009 ; 15 : 1044-8.
93. Shaheen FA, al-Sulaiman MH, al-Khader AA. « Long-term nephrotoxicity after exposure to cyclosporine in utero ». *Transplantation* 1993 ; 56 : 224-5.
94. Grimer M. The CARI guidelines. « Calcineurin inhibitors in renal transplantation : pregnancy, lactation and calcineurin inhibitors ». *Nephrology* (Carlton) 2007 ; 12 Suppl 1 : S98-S105.
95. Nulman I, Sgro M, Barrera M, Chitayat D, Cairney J, Koren G. « Long-term neurodevelopment of children exposed in utero to ciclosporin after maternal renal transplant ». *Paediatr Drugs* 2010 ; 12 : 113-22.
96. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Aymard G, et al. « Evidence of transplacental passage of hydroxychloroquine in humans ». *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 1123-4.
97. Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. « Hydroxychloroquine in lupus pregnancy ». *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 3640-7.
98. Motta M, Tincani A, Faden D, et al. « Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation ». *J Perinatol* 2005 ; 25 : 86-9.
99. Sperber K, Hom C, Chao CP, Shapiro D, Ash J. « Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases ». *Pediatr Rheumatol Online J* 2009 ; 7 : 9.
100. Diav-Citrin O, Blyakhman S, Shechtman S, Ornoy A. « Pregnancy outcome after in-utero exposure to hydroxychloroquine : a prospective controlled cohort study » (résumé). *Birth Defects Research* (Part A) 2009 ; 85 : 483-98.
101. Borden MB, Parke AL. « Antimalarial drugs in systemic lupus erythematosus : use in pregnancy ». *Drug Saf* 2001 ; 24 : 1055-63.
102. Abarientos C, Sperber K, Shapiro DL, Aronow WS, Chao CP, Ash JY. « Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis and its safety in pregnancy ». *Expert Opin Drug Saf* 2011 ; 10 : 705-14.
103. Osadchy A, Ratnapalan T, Koren G. « Ocular toxicity in children exposed in utero to antimalarial drugs : review of the literature ». *J Rheumatol* 2011 ; 38 : 2504-8.
104. Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, et al. « Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine ». *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 1827-30.

105. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Huong DL, Lechat P, Piette JC. « Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. Review of the literature ». *Autoimmun Rev* 2005 ; 4 : 111-5.

106. Vroom F, de Walle HE, van de Laar MA, Brouwers JR, de Jong-van den Berg LT. « Disease-modifying antirheumatic drugs in pregnancy : current status and implications for the future ». *Drug Saf* 2006 ; 29 : 845-63.

107. De Santis M, Straface G, Cavaliere A, Carducci B, Caruso A. « Paternal and maternal exposure to leflunomide : pregnancy and neonatal outcome ». *Ann Rheum Dis* 2005 ; 64 : 1096-7.

108. Neville CE, McNally J. « Maternal exposure to leflunomide associated with blindness and cerebral palsy ». *Rheumatology* (Oxford) 2007 ; 46 : 1506.

109. Hajdyla-Banas I, Banas T, Rydz-Stryszowska I, et al. « Pregnancy course and neonatal outcome after exposure to leflunomide--2 cases report and review of literature ». *Przegl Lek* 2009 ; 66 : 1069-71.

110. Heine K, Poets CF. « A pair of twins born after maternal exposure to leflunomide ». *J Perinatol* 2008 ; 28 : 841-2.

111. Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, et al. « Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy ». *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 1494-503.

112. Brent RL. « Teratogen update : reproductive risks of leflunomide (Arava) ; a pyrimidine synthesis inhibitor : counseling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child ». *Teratology* 2001 ; 63 : 106-12.

113. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL. « Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation ». *Semin Arthritis Rheum* 2005 ; 35 : 112-21.

114. Ostensen M, Hartmann H, Salvesen K. « Low dose weekly methotrexate in early pregnancy. A case series and review of the literature ». *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 1872-5.

115. Donnenfeld AE, Pastuszak A, Noah JS, Schick B, Rose NC, Koren G. « Methotrexate exposure prior to and during pregnancy ». *Teratology* 1994 ;49:79-81.

116. Hyoun SC, Obican SG, Scialli AR. « Teratogen update : Methotrexate ». *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2012 ; 94 :187-207.

117. Buckley LM, Bullaboy CA, Leichtman L, Marquez M. « Multiple congenital anomalies associated with weekly low-dose methotrexate treatment of the mother ». *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 971-3.

118. Del Campo M, Kosaki K, Bennett FC, Jones KL. « Developmental delay in fetal aminopterin/methotrexate syndrome ». *Teratology* 1999 ; 60 : 10-2.

119. Krahenmann F, Ostensen M, Stallmach T, Huch A, Chaoui R. « In utero first trimester exposure to low-dose methotrexate with increased fetal nuchal translucency and associated malformations ». *Prenat Diagn* 2002 ; 22 : 489-90.

120. Nguyen C, Duhl AJ, Escallon CS, Blakemore KJ. « Multiple anomalies in a fetus exposed to low-dose methotrexate in the first trimester ». *Obstet Gynecol* 2002 ; 99 : 599-602.

121. Corona-Rivera JR, Rea-Rosas A, Santana-Ramirez A, Acosta-Leon J, Hernandez-Rocha J, Miguel-Jimenez K. « Holoprosencephaly and genitourinary anomalies in fetal methotrexate syndrome ». *Am J Med Genet A* 2010 ; 152A : 1741-6.

122. Lewden B, Vial T, Elefant E et al. « Low dose methotrexate in the first trimester of pregnancy : Results of a French Collaborative Study and the French Network of Regional Pharmacovigilance Centers » *J Rheumatol* 2004 ;31:2360-5.

123. Fritzsche J, Pilch A, Mury D et al. « Infliximab and adalimumab use during breastfeeding ». *J Clin Gastroenterol* 2012 ;46:718-9.

124. Kozlowski RD, Steinbrunner JV, MacKenzie AH, Clough JD, Wilke WS, Segal AM. « Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease ». *Am J Med* 1990 ; 88 : 589-92.

125. Svirsky R, Rozovski U, Vaknin Z, Pansky M, Schneider D, Halperin R. « The safety of conception occurring shortly after methotrexate treatment of an ectopic pregnancy ». *Reprod Toxicol* 2009 ; 27 : 85-7.

126. Le Jeunne C. « Risques des médicaments anti-inflammatoires et immunosuppresseurs au cours de la grossesse ». *Rev Med Interne* 2011 ; 32 Suppl 1 : S31-5.

127. Klieger-Grossmann C, Chitayat D, Lavign S, et al. « Prenatal exposure to mycophenolate mofetil : an updated estimate ». *J Obstet Gynaecol Can* 2010 ; 32 : 794-7.

128. Merlob P, Stahl B, Klinger G. « Tetrada of the possible mycophenolate mofetil embryopathy : a review ». *Reprod Toxicol* 2009 ; 28 : 105-8.

129. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. « Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab ». *Blood* 2011 ; 117 : 1499-506.

130. Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, et al. « Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services ». *Am J Med Genet A* 2012 ; 158A : 588-96.

131. Ortiz E, Torralba K, Evelyn C, Quismario F. « Fetal and maternal outcomes with mycophenolate mofetil (MMF) exposure during first trimester of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus » (résumé). *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 1587.

132. Cohen DL, Orzel J, Taylor A. « Infants of mothers receiving gold therapy ». *Arthritis Rheum* 1981 ; 24 : 104-5.

133. Miyamoto T, Miyaji S, Horiuchi Y, Hara M, Ishihara K. « [Gold therapy in bronchial asthma with special emphasis upon blood level of gold and its teratogenicity (traduction de l'auteur)] ». *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1974 ; 63 : 1190-7.

134. Kainz A, Harabacz I, Cowlrick IS, Gadgil SD, Hagiwara D. « Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus ». *Transplantation* 2000 ; 70 : 1718-21.

135. Jain AB, Reyes J, Marcos A, et al. « Pregnancy after liver transplantation with tacrolimus immunosuppression : a single center's experience update at 13 years ». *Transplantation* 2003 ; 76 : 827-32.

136. Jain AB, Shapiro R, Scantlebury VP, et al. « Pregnancy after kidney and kidney-pancreas transplantation under tacrolimus : a single center's experience ». *Transplantation* 2004 ; 77 : 897-902.

137. Jabiry-Zieniewicz Z, Kaminski P, Pietrzak B, et al. « Outcome of four high-risk pregnancies in female liver transplant recipients on tacrolimus immunosuppression ». *Transplant Proc* 2006 ; 38 : 255-7.

138. Hale TW. *Medications and Mothers'Milk.* 14th ed. Amarillo : Hale Publishing ; 2010.

139. Anderson PO, Sauberan J. *LactMed (Drugs and Lactation Database).* http://toxnet.nlm.nih.gov/lactmed [consulté le 16 août 2012]

140. Lawrence R, Lawrence R. *Breastfeeding. A guide for the medical profession.* 7th ed. Maryland Heights, Missouri : Mosby, Elsevier ; 2011.

141. Keeling S, Wolbink GJ. « Measuring multiple etanercept levels in the breast milk of a nursing mother with rheumatoid arthritis ». *J Rheumatol* 2010 ; 37 : 1551.

142. Wolf D, Mahadevan U. « Certolizumab pegol use in pregnancy : low levels detected in cord blood » (résumé). *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 718.

143. Moretti ME, Sgro M, Johnson DW, et al. « Cyclosporine excretion into breast milk ». *Transplantation* 2003 ; 75 : 2144-6.

144. Cimaz R, Brucato A, Meregalli E, Muscara M, Sergi P. « Electroretinograms of children born to mothers treated with hydroxychloroquine during pregnancy and breast-feeding : comment on the article by Costedoat-Chalumeau et al ». *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 : 3056-7 ; réponse de l'auteur 7-8.

145. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, Khamashta MA, Kim MY, Saxena A, et al. « Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus ». *Circulation* 2012 ; 12 : 76-82.

146. De Man YA, Hazes JM, Vander Hiede H, Willlemsen SP, de Groot CJ, Steegers EA, et al. « Association of higher rheumatoïd arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight ; results of a national prospective study ». *Arthritis Rheum* 2009;60(11):3196-206.

147. Tincani A, Danieli E, Nuzzo M, Scarsil M, Motta M, Cimz R, et al. « Impact of in utero environment on the offspring of lupus patients ». *Lupus.* 2006;(15):801-7.

Chapitre 49

Problèmes obstétriques

Isabelle Boucoiran, Emeline Maisonneuve,
Sandrine Wavrant et Ema Ferreira

Généralités

Définition

La naissance prématurée est définie comme l'accouchement avant 37 semaines d'aménorrhée. La limite inférieure à partir de laquelle on parle d'accouchement prématuré est variable, mais elle est généralement définie en fonction de la viabilité fœtale (23-24 semaines) ou du poids fœtal estimé (≥ 500 g).

La prématurité spontanée (PS) ou l'accouchement prématuré peut être dû à un travail préterme (TPT), à une rupture prématurée préterme des membranes (RPPM) ou à une incompétence cervico-isthmique (ICI). Ces pathologies peuvent être isolées ou associées. La PS se différencie des accouchements prématurés indiqués pour une condition maternelle ou fœtale.

La RPPM avant 24 semaines nécessite une réflexion multidisciplinaire en relation avec le couple et doit être prise en charge au cas par cas ; elle ne sera donc pas abordée dans ce chapitre.

Définitions
Rupture prématurée préterme des membranes (RPPM)
Rupture spontanée des membranes avant 37 semaines d'aménorrhée sans travail spontané[2].
Travail préterme (TPT)
Association d'une modification cervicale avec des contractions utérines douloureuses et régulières avant 37 semaines.
Incompétence cervico-isthmique (ICI)
Incapacité du col utérin à retenir une grossesse en l'absence de contractions utérines[3].

Épidémiologie

Le taux d'accouchements prématurés, qui était de 7,6 % en 2000 au Canada, de 6,4 % en France et de plus de 12 % aux États-Unis en 2004[4-6], croît depuis le début des années 1980. Cette évolution paraît liée à l'augmentation du nombre de grossesses multiples due aux techniques de procréation médicalement assistée, à la modification des caractéristiques maternelles et aux interventions médicales visant à diminuer le taux de mortinaissance[4,5]. Environ 5 % des accouchements prématurés surviennent avant 28 semaines, 15 % entre 28 et 31 semaines, 20 % entre 32 et 33 semaines et 60-70 % entre 34 et 36 semaines[5].

Environ un tiers des accouchements prématurés sont dus à une pathologie maternelle ou fœtale conduisant à une décision de naissance (déclenchement ou césarienne), 40 à 45 % à un travail spontané préterme et 25 à 30 % à une RPPM[5].

La prévalence de l'ICI est difficile à évaluer du fait du manque de critères diagnostiques clairs. Il existe, dans certains cas, une continuité entre l'ICI et le TPT.

Physiopathologie

Le col de l'utérus est une structure anatomique dynamique principalement constituée de collagène et qui joue un rôle de barrière entre l'espace intra-utérin et le vagin. En prélude à l'accouchement, le collagène est dégradé et le col devient souple, ce qui permet son effacement et sa dilatation.

Si la physiopathologie de la RPPM et du TPT est encore mal comprise, deux types de causes sont cependant envisagés :

- **Causes mécaniques** : toutes les causes de surdistension utérine peuvent entraîner une RPPM et un TPT, comme le polyhydramnios ou une grossesse multiple[5]. L'amniocentèse peut également entraîner une RPPM (1-1,2 %) ; dans ce cas, le pronostic est meilleur qu'en cas de RPPM spontanée conduisant le plus souvent à la restauration du volume amniotique (perte fœtale : 0,06 %)[2]. Lors d'une incompétence cervico-isthmique (ICI), les propriétés mécaniques du col de l'utérus sont anatomiquement ou fonctionnellement affaiblies et la résistance résiduelle du col peut être insuffisante[7].

- **Causes infectieuses** : des micro-organismes peuvent rejoindre la cavité amniotique par la voie ascendante (col), le plus souvent, par la voie hématogène de manière iatrogène lors d'une procédure invasive ou encore par la voie rétrograde via les trompes[5]. Les micro-organismes les plus fréquemment retrouvés dans la cavité amniotique sont *Mycoplasma spp.* et *Ureaplasma urealyticum*. Ces germes de faible virulence expliquent le caractère le plus souvent chronique et subclinique de l'infection intra-utérine. L'invasion bactérienne conduit à une réponse inflammatoire locale avec sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par la caduque et les membranes. Par le biais d'une cascade de réactions, celles-ci entraînent la dégradation de la matrice extracellulaire des membranes menant à une RPPM et/ou la sécrétion de prostaglandines menant à un TPT. L'infection peut être la cause, mais aussi la conséquence de la RPPM. En effet, en l'absence de traitement antibactérien, jusqu'à 60 % des cas de RPPM déclarent une infection intra-utérine faisant suite à une invasion bactérienne ascendante[8].

Étiologie et facteurs de risque

Les facteurs de risque de RPPM ou de TPT sont[2,5] :

- Ethnie afro-américaine ou afro-caribéenne ;
- Faible niveau socio-économique, faible niveau éducatif, mère célibataire ;
- Âges maternels extrêmes ;
- Tabagisme maternel ;
- Consommation d'alcool, de cocaïne ou d'héroïne ;
- Indice de masse corporelle inférieur à 20 kg/m^2 avant la grossesse ;
- Carences nutritionnelles (fer, folate, zinc, vitamine C, cuivre) ;
- Connectivites ou collagénoses (par ex., lupus érythémateux disséminé) ;
- Grossesses rapprochées (si délai inférieur à six mois, risque multiplié par deux) ;
- Malformation utérine ;
- Antécédent de conisation du col utérin ;
- Antécédent d'accouchement prétermе ;
- Maladie pulmonaire pendant la grossesse ;
- Grossesse multiple ;
- Métrorragies du premier et du deuxième trimestre ;
- Oligo ou polyhydramnios ;
- Col court (longueur cervicale inférieure à 25 mm au deuxième trimestre à l'échographie) ;
- Stress ou anxiété avant 20 semaines[9].

De plus, le TPT ou le fait d'avoir des contractions utérines symptomatiques est un facteur de risque de RPPM[10].

Les facteurs de risque de l'ICI sont, en premier lieu, les traumatismes du col de l'utérus, qu'ils soient chirurgicaux (conisation, électrocoagulation, dilatation cervicale) ou obstétricaux[3]. Des anomalies congénitales (exposition *in utero* au diéthylstilbestrol), des collagénoses et des anomalies mullériennes sont aussi associées à l'ICI.

Conséquences pour la mère et l'enfant

La conséquence fœtale de toutes ces pathologies est la prématurité, qui est associée à un risque de décès néonatal et de morbidité à court terme (détresse respiratoire, septicémie, entérocolite nécrosante, hémorragie intraventriculaire, rétinopathie) et à long terme (dysplasie bronchopulmonaire, paralysie cérébrale, troubles du comportement et de l'apprentissage, asthme, etc.) inversement proportionnel à l'âge gestationnel[11].

L'ICI est plus spécifiquement associée aux pertes fœtales au deuxième trimestre et aux accouchements prématurés au début du troisième trimestre.

Quarante pour cent des accouchements prématurés spontanés surviennent dans un contexte d'infection intra-utérine[8]. L'infection périnatale est un facteur de risque indépendant de leucomalacie périventriculaire, de paralysie cérébrale et de maladie pulmonaire chronique[12,13].

Plus la RPPM survient tôt au cours de la grossesse, plus la phase de latence (délai jusqu'à l'accouchement) est longue[2]. Environ la moitié des patientes accouchent dans la semaine qui suit la RPPM et les trois quarts dans les 15 jours. Chez environ 5 % des patientes, l'évolution est spontanément favorable avec un arrêt des pertes de liquide amniotique (LA) et une restauration du volume amniotique. Les risques immédiats associés à la RPPM sont le prolapsus du cordon, la compression du cordon, le décollement placentaire et, à moyen et long termes, la chorioamniotite. Les présentations anormales du fœtus sont plus fréquentes en cas de RPPM. L'hypoplasie pulmonaire et les déformations fœtales qui sont associées à l'oligoamnios secondaire à la RPPM sont des complications rares lorsque la rupture des membranes survient après 24 semaines.

Chez la mère, l'accouchement prématuré spontané est associé à un risque accru d'endométrite (2-13 %). Les séquelles maternelles à long terme sont rares[2].

Le risque de récurrence d'accouchement prématuré varie entre 10 % chez les femmes avec une longueur cervicale inférieure à 35 mm et un test à la fibronectine négatif, et plus de 60 % chez les femmes avec une longueur cervicale inférieure à 25 mm et un test à la fibronectine positif[14].

Outils d'évaluation

Diagnostic

L'anamnèse et l'examen clinique sont fondamentaux pour le diagnostic de TPT, de RPPM et d'ICI.

Le TPT est diagnostiqué en cas de contractions utérines, consécutives, douloureuses, palpables et durant plus de 30 secondes toutes les 5 minutes pendant plus de 30 minutes, associées à une modification de la position, de la consistance, de la longueur et/ou de la dilatation du col[10]. Traditionnellement, la dilatation cervicale est ≥ 2 centimètres avec un effacement ≥ 80 %. Les symptômes maternels incluent une pesanteur pelvienne, une pression vaginale, des douleurs lombo-dorsales et des crampes menstruelles.

Échographie endovaginale

Une mesure du col par voie endovaginale inférieure à 25 mm est un marqueur de risque d'accouchement prématuré[15]. Si cet examen présente une grande spécificité et une bonne valeur prédictive positive entre 24 et 28 semaines, sa sensibilité est cependant limitée (37-49 %). L'échographie permet également de déterminer s'il y a ouverture de l'os interne cervical (signe de l'entonnoir) et présence de boue intra-amniotique (débris, ou *sludge* en anglais), deux éléments prédictifs d'un risque d'accouchement prématuré[2].

La présence de boue amniotique est un critère subjectif dont la prévalence chez les grossesses à terme est de 1 %. Elle correspond à des débris flottants dans le liquide amniotique et témoigne d'une inflammation et/ou d'une invasion microbienne de la cavité amniotique[2,16]. Sa prévalence chez les patientes asymptomatiques qui présentent des facteurs de risque d'accouchement prématuré est de 23,5 % entre 23 et 29 semaines de grossesse. La boue amniotique est un facteur de risque indépendant pour le travail prématuré, la rupture prématurée des membranes et la chorioamniotite clinique et histologique.

Fibronectine fœtale (fFN)

La fibronectine fœtale est une glycoprotéine sécrétée par les membranes fœtales de la jonction choriodéciduale et responsable de l'adhérence cellulaire. Le niveau présent dans les sécrétions cervicovaginales est fortement associé au travail préterme (potentiel ou présent) et à l'accouchement prématuré. Ce test (prélèvement dans le cul-de-sac postérieur vaginal) a une haute valeur prédictive négative (99 %) d'accouchement prématuré dans les deux semaines chez les patientes qui présentent une dilatation cervicale ≤ 3 cm et des contractions utérines. Sa sensibilité est de 93 %.

Chez les patientes qui présentent des contractions utérines ou une RPPM, l'association fibronectine et longueur cervicale par mesure échographique permet une bonne prédiction du risque d'accouchement dans les 14 jours[17]:

- Col > 30 mm et fFN + : 14 %
- Col < 30 mm et fFN + : 53 %
- Col < 15 mm et fFN + : 75 %

En cas de RPPM, l'anamnèse peut retrouver un écoulement brutal de liquide amniotique (LA). La visualisation d'un écoulement de liquide provenant du canal cervical lors d'un examen au spéculum stérile peut confirmer la RPPM[2]. Cet examen a cependant 12 % de faux négatifs[18]. Le toucher vaginal augmente le risque infectieux et réduit l'intervalle rupture-accouchement[19]. Il devrait donc **être évité** dans tous les cas où la patiente ne présente pas de signes de début de travail.

Il existe différents examens complémentaires pour le diagnostic de RPPM[20]. Ils prennent la forme de prélèvements dans le cul-de-sac vaginal postérieur et sont fondés sur la différence entre les propriétés biochimiques des sécrétions vaginales et du LA. Les données des principaux tests utilisés en clinique sont détaillées dans le tableau I.

Tableau I
Performances des principaux tests pour le diagnostic de rupture des membranes (prélèvements vaginaux) – moyenne en % (intervalle)[20]

Test	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP
pH et test à la nitrazine	90,2 (81,3-100,0)	79,3 (16,0-100,0)	77,6 (66,6-100,0)	71,8 (0-100,0)
Cristallisation (*fern test*)	90,8 (62,0-98,5)	95,3 (88,2-100,0)	95,6 (87,1-98,8)	95,3 (88,2-100,0)
Diamine oxydase	88,9 (83,0-100,0)	98,3 (95,0-100,0)	97,5 (93,0-100)	98,3 (95,0-100,0)
Insulin growth factor binding protein-1 (Promtest[MD])	84,9 (74,4-100,0)	92,8 (71,4-98,2)	95,3 (60,8-100,0)	92,7 (71,4-98,2)

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive

Aucun de ces tests n'est parfaitement fiable à cause de l'influence de la présence de sang et de sperme, de l'âge gestationnel au moment de la rupture et du délai de réalisation du test par rapport au moment de la rupture (un intervalle de temps supérieur à deux heures induit une forte augmentation du taux de faux négatifs)[1]. L'association de plusieurs tests peut augmenter leur pouvoir discriminant[21]. Les injections intra-amniotiques d'indigo carmin (1 mL de colorant dans 9 mL de normal salin) permettent un diagnostic certain de RPPM avec la visualisation d'un écoulement vaginal coloré. Il s'agit cependant d'une méthode effractive qui doit être réservée à certaines situations très spécifiques.

L'évaluation de l'index de LA ne semble pas jouer un rôle déterminant pour le diagnostic de RPPM[20].

Il n'existe pas de critère strict pour établir le diagnostic d'ICI. Ce diagnostic se base donc sur un faisceau d'arguments anamnestiques et sur la découverte, au deuxième trimestre, d'un col court et/ou dilaté à l'examen clinique ou à l'échographie endovaginale en l'absence de contractions utérines ressenties[3].

Évaluation complémentaire

Après le diagnostic de TPT, de RPPM ou d'ICI, il est nécessaire de réaliser systématiquement un dépistage des infections des voies urinaires (analyse et culture d'urine) et des infections vaginales (prélèvement vaginal) et de vérifier le statut de porteuse de streptocoques du groupe B (prélèvements vaginal et anal)[2,8,22]. La réalisation systématique d'un prélèvement endocervical pour dépister les infections transmissibles sexuellement (*Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*) peut être envisagée si elle n'a pas déjà été faite en début de grossesse ou si la femme présente des facteurs de risque d'infection. Elle est recommandée par l'American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)[2] et la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC)[8]. L'intérêt de ce dépistage dépend en fait de la prévalence de l'infection dans la population générale. En cas de symptômes urinaires, un prélèvement du premier jet d'urine améliore la détection de ces agents infectieux[23].

Un bilan sanguin doit être réalisé avec une formule sanguine complète et un groupage sanguin. L'intérêt de la recherche d'une élévation de la protéine C réactive (PCR) ou d'une leucocytose pour dépister l'infection intra-amniotique en cas de TPT ou de RPPM n'est pas prouvé, car ces marqueurs sont tardifs et peu performants[23-25].

Le prélèvement de LA par amniocentèse ou par recueil de l'écoulement vaginal pour examen bactériologique avec culture a été proposé par certains auteurs afin d'adapter la thérapeutique antibiotique. L'amniocentèse n'est cependant pas recommandée en cas de TPT[23,26].

Le bien-être fœtal doit être vérifié par une cardiotocographie et, si possible, par une échographie permettant d'évaluer la présentation du fœtus, sa morphologie, sa croissance, la position du placenta et l'index de LA[10].

La fréquence optimale de surveillance maternofœtale (cardiotocographie, échographie, bilan sanguin, bactériologie du LA) n'est pas établie[2,23].

Le tableau II résume les tests recommandés lors de l'évaluation initiale et les évaluations recommandées pour le suivi des patientes ayant eu un diagnostic de RPPM, de TPT ou d'ICI.

Tableau II
Évaluation initiale et suivi suggérés pour les patientes ayant eu un diagnostic de RPPM, de TPT ou d'ICI*

Test/ évaluation	Évaluation initiale	Suivi		Commentaires
		TPT, ICI	RPPM	
Fibronectine	X	-	-	Seulement dans les cas de TPT ou de menace de TPT.
Test à la nitrazine ou test de « fern »	X	En fonction de l'évolution clinique.	-	Seulement s'il y a suspicion de rupture des membranes.
Analyse et culture d'urine, prélèvement vaginal et culture	X	En fonction de l'évolution clinique.	+/- hebdomadaire.	
Dépistage de colonisation par le streptocoque du groupe B	X	5 semaines après l'évaluation initiale si le résultat initial était négatif.		
Dépistage d'ITS	X	Seulement si le diagnostic est positif et si un traitement est reçu.		Attendre au moins 4 semaines après un traitement pour répéter le test de suivi.
Échographie	X	Si nécessaire pour évaluer la croissance fœtale.		
		-	+/- index de LA hebdomadaire.	
Formule sanguine complète (incluant les leucocytes)	X	Toutes les 3 semaines si la patiente est traitée pour anémie ferriprive.	+/- hebdomadaire.	La fiabilité de la leucocytose n'est pas suffisante pour diagnostiquer une infection intra-amniotique. Les corticostéroïdes administrés à la mère peuvent en effet entraîner une leucocytose.
Protéine C réactive (PCR)	+/-	Selon la clinique.	+/- hebdomadaire.	
Monitorage fœtal (cardiotocographie)	X	Quotidien à hebdomadaire selon la clinique.	Quotidien.	
Pouls fœtal et signes vitaux maternels	X	Selon la clinique.	4 fois par jour.	

*Le tableau ci-dessus contient des suggestions pour le suivi des patientes avec RPPM ou TPT. Il doit cependant être adapté en fonction de chaque cas puisque le niveau de preuve scientifique est faible et qu'il n'existe pas de recommandations claires.

ICI : incompétence cervico-isthmique ; RPPM : rupture prématurée préterme des membranes ; TPT : travail préterme ; ITS : infection transmissible sexuellement ; LA : liquide amniotique

Traitements recommandés pendant la grossesse

Une fois le diagnostic de RPPM, de TPT ou d'ICI posé, il faut s'assurer de la disponibilité des soins néonatals adaptés à l'âge gestationnel en collaboration avec l'équipe pédiatrique. Au besoin, un transfert *in utero* vers un centre offrant des soins intensifs néonatals peut être organisé.

Mesures non pharmacologiques non interventionnelles

Repos

L'intérêt de la restriction des activités en cas de menace de travail préterme, et notamment du repos au lit, n'a pas été prouvé[27,28]. En pratique toutefois, ces mesures sont conseillées par la plupart des médecins. Il faut toutefois éviter le repos strict, si possible, pour diminuer les risques de thrombo-embolie. L'intérêt de l'abstinence sexuelle n'a pas été démontré.

Prise en charge à domicile

Une fois le diagnostic de RPPM posé et le bilan réalisé au cours d'une hospitalisation de 48 à 72 heures, certains centres envisagent un retour à domicile s'il n'y a pas de signes d'infection maternofœtale ou d'autre pathologie, et si le domicile est situé à proximité de l'hôpital[29]. D'autres centres gardent les patientes sur place une fois que le diagnostic de RPPM a été posé.

La littérature médicale ne fournit pas d'élément satisfaisant pour décider des indications de sortie dans les cas de menace de TPT. Si l'enregistrement des contractions en ambulatoire et le suivi à domicile chez les patientes ayant été hospitalisées pour une menace de TPT ou une RPPM n'ont pas prouvé leur utilité pour diminuer le taux de prématurité, ils augmentent cependant nettement la satisfaction des patientes qui en bénéficient[29,30].

Hydratation

Les données de la littérature médicale sont insuffisantes pour justifier l'utilisation de l'hydratation par voie intraveineuse comme traitement spécifique pour les femmes qui présentent un risque de TPT, sauf en cas de signes cliniques ou biologiques de déshydratation[31].

Mesures non pharmacologiques interventionnelles

Cerclage du col utérin

Un cerclage d'urgence du col utérin avant 24 semaines peut être envisagé si le diagnostic d'ICI est posé avant que le terme de la viabilité fœtale ne soit atteint. L'indication sera discutée avec le couple en fonction du tableau clinique et des possibilités techniques (col restant). Selon la littérature médicale, la réalisation d'un cerclage d'urgence permet à 60 % des enfants de naître après 28 semaines

de grossesse avec une survie néonatale de 70 %[32]. Un cerclage préventif à la fin du premier trimestre est proposé aux patientes qui ont des antécédents d'ICI[3].

En cas de RPPM, l'ablation du fil ou de la bandelette et leur examen bactériologique sont recommandés[2,23]. La présence du cerclage est en effet associée à une augmentation du risque infectieux (tendance) sans qu'un bénéfice en termes d'issue néonatale ait été prouvé[2].

Amnio-infusion

Un index de LA diminué (< 5 cm) a été associé à un risque augmenté de morbidité néonatale en cas de RPPM[2]. L'intérêt de l'amnio-infusion en cas d'oligohydramnios est cependant discuté[33,34].

Déclenchement du travail

En cas de suspicion de chorioamniotite, de décollement placentaire, de compression du cordon ou d'état fœtal non rassurant liés à une RPPM, il faut considérer la nécessité d'un accouchement (déclenchement ou césarienne). Cette possibilité doit être évaluée régulièrement et faire l'objet de discussions avec les futurs parents ainsi qu'avec l'équipe pédiatrique.

Les recommandations de l'ACOG[2], de la SOGC[8] et de la Haute Autorité de Santé française (HAS)[23] en cas de RPPM sont :

- **Avant 32 semaines** : une prise en charge conservatrice (antibiothérapie et tocolyse au besoin) est recommandée pour diminuer les complications fœtales liées à la prématurité ;
- **Entre 32 et 34 semaines** : lorsque l'étude biochimique du surfactant dans le LA documente la maturité pulmonaire fœtale, l'accouchement est suggéré, car la prise en charge conservatrice entraîne un risque augmenté de chorioamniotite sans augmenter significativement l'âge gestationnel à l'accouchement[35]. Si la maturité pulmonaire fœtale ne peut être prouvée, il est recommandé de poursuivre la prise en charge conservatrice jusqu'à 34 semaines et d'envisager ensuite un déclenchement de l'accouchement. Les recommandations françaises sont les mêmes pour toutes les RPPM, incluant celles qui surviennent entre 32 et 34 semaines d'aménorrhée[23] ;
- **Après 34 semaines** : la prise en charge conservatrice est associée à une hausse du risque de chorioamniotite et à une baisse du pH artériel moyen du cordon ombilical au moment de l'accouchement, sans atténuation significative des complications périnatales associées à la prématurité ; l'accouchement est donc suggéré si possible, selon l'expertise du milieu en néonatalogie.

Ces stratégies de prise en charge sont à nuancer, car certaines études ont montré un bénéfice de prolonger la grossesse jusqu'à 35 semaines (diminution de la durée d'hospitalisation en soins intensifs néonatals) et souligné la morbidité de la prématurité tardive[36, 37].

Traitements pharmacologiques

Antibiothérapie

L'antibiothérapie systématique autre que l'antibioprophylaxie antistreptococcique n'est pas recommandée en cas de TPT[23,26]. En effet, une méta-analyse récente n'a mis en évidence aucun bénéfice quel que soit le schéma thérapeutique testé[38]. Il faut toutefois signaler que cette méta-analyse ne prenait pas en compte plusieurs études qui ont montré les bénéfices significatifs de l'utilisation d'une prophylaxie par érythromycine (250 à 400 mg toutes les 6 heures par voie orale pendant 10 jours) pour prolonger la grossesse en cas de TPT à membranes intactes[38].

L'antibiothérapie par macrolide au deuxième trimestre chez les femmes à risque de PS (antécédent de PS, poids maternel inférieur à 50 kg, infection urogénitale à mycoplasme, test à la fibronectine positif) est associée à une diminution du taux de naissance préterme (RC : 0,72 ; IC95 % : 0,56-0,93)[39]. Cependant, les données de la littérature médicale sont contradictoires et ne soutiennent pas une antibioprophylaxie systématique dans ces indications en dehors d'essais cliniques[40]. De même, la présence de boue amniotique est associée à un risque augmenté d'accouchement prématuré et pourrait indiquer une inflammation et/ou une infection intra-amniotique infraclinique[2, 41]. Les données de la littérature médicale sont cependant insuffisantes pour recommander une antibiothérapie dans cette indication.

Tableau III
Recommandations de traitement en cas de rupture prématurée préterme des membranes

Condition	Médicament et posologie	Recommandations, commentaires
RPPM	• Ampicilline 2 g toutes les 6 heures et érythromycine 250 mg toutes les 6 heures par voie intraveineuse pendant 2 jours, puis amoxicilline 250 à 500 mg et érythromycine 333 mg 3 fois par jour par voie orale pendant 5 jours. En cas d'allergie aux pénicillines : • Érythromycine 250 mg 4 fois par jour par voie orale pendant 10 jours. OU • Remplacer l'ampicilline et l'amoxicilline par la clindamycine 900 mg par voie intraveineuse toutes les 8 heures pour 6 doses, puis 450 mg 3 fois par jour par voie orale pendant 5 jours.	Si l'antibiothérapie n'a pas démontré de bénéfice sur la mortalité maternelle et la mortalité périnatale par rapport au placebo, elle est cependant associée à une diminution de la morbidité néonatale : chorioamniotite (RR : 0,66 ; IC95 % : 0,46-0,96), naissance dans les 48 heures (RR : 0,71 ; IC95 % : 0,58-0,87), naissance dans les 7 jours (RR : 0,79 ; IC95 % : 0,71-0,89), infection néonatale (RR : 0,67 ; IC95 % : 0,52-0,85), hémocultures néonatales positives (RR : 0,79 ; IC95 % : 0,63-0,99), traitement avec du surfactant (RR : 0,83 ; IC95 % : 0,72-0,96) et oxygénothérapie (RR : 0,88 ; IC95 % : 0,81-0,96)[42] ; pas de différence après 7 ans de suivi[43]. Les données sur l'innocuité des antibiotiques sont détaillées dans le chapitre 28 « Anti-infectieux durant la grossesse ». En France, l'amoxicilline seule est recommandée en première intention et l'érythromycine en deuxième intention en cas d'allergie[23].

Prévention de l'infection néonatale au streptocoque du groupe B	• Pénicilline G 5 millions d'unités par voie intraveineuse, puis 2,5 millions d'unités toutes les 4 heures. • Si allergie à la pénicilline : - Céfazoline 2 g par voie intraveineuse, puis 1 g toutes les 8 heures (risque d'anaphylaxie faible) ; - En cas de résistance : vancomycine 1 g par voie intraveineuse toutes les 12 heures.	Il est important d'évaluer la nécessité de commencer une antibiothérapie antistreptococcique dès qu'il y a un risque d'accouchement prématuré (TPT, menace de travail prématuré, RPPM). En présence d'un dépistage positif du streptocoque B, d'un antécédent d'infection néonatale ou d'une bactériurie à streptocoque B, une antibioprophylaxie doit être commencée le plus précocement possible au cours du travail, car son efficacité n'est optimale qu'à partir de la deuxième injection, et poursuivie jusqu'à l'accouchement[22,23,44]. Si les résultats d'un dépistage datant de moins de 5 semaines sont négatifs, l'antibioprophylaxie n'est pas nécessaire. Si les résultats d'un dépistage datant de moins de 5 semaines ne sont pas disponibles, la prophylaxie doit être préconisée en cas de prématurité (< 37 semaines) et de rupture des membranes de plus de 18 heures[22,23,44].

RR : risque relatif, IC95 : intervalle de confiance à 95 %

CORTICOSTÉROÏDES

Les corticostéroïdes (bétaméthasone ou dexaméthasone) administrés à la mère agissent sur les pneumocytes de type II du nouveau-né (qui apparaissent entre 24 et 28 semaines au niveau pulmonaire fœtal) en augmentant la production de surfactant endogène et la compliance pulmonaire. Ils sont proposés dès le début de la période de la viabilité et jusqu'à 34 semaines de grossesse[45].

Tableau IV
Traitement recommandé pour prévenir la détresse respiratoire et les autres complications de la prématurité

Condition	Médicament et posologie	Recommandations, commentaires
Prévention de la détresse respiratoire et des autres complications de la prématurité	• Bétaméthasone : 12 mg par voie intramusculaire, 2 doses à 24 heures d'intervalle. • Dexaméthasone : 6 mg par voie intramusculaire, 4 doses à 12 heures d'intervalle.	Les corticostéroïdes diminuent la mortalité néonatale (RR : 0,59 ; IC95 % : 0,48-0,81), l'incidence de la détresse respiratoire du nouveau-né (RR : 0,66 ; IC95 % : 0,59-0,73), l'hémorragie intraventriculaire (RR : 0,54 ; IC95 % : 0,43-0,69), l'entérocolite nécrosante (RR : 0,46 ; IC95 % : 0,29-0,74), le besoin de support ventilatoire et l'admission en unité de soins intensifs néonatals (RR : 0,80 ; IC95 % : 0,65-0,99)[46,47]. La dexaméthasone est utilisée en deuxième intention lorsque la bétaméthasone n'est pas disponible, car elle a fait l'objet de moins d'études et elle nécessite un plus grand nombre d'injections.

Prévention de la détresse respiratoire et des autres complications de la prématurité (suite)		La conférence de consensus du National Institute of Health américain (NIH) de 2000, la SOGC et l'ACOG recommandent un seul traitement au lieu de cures répétées (par exemple : toutes les semaines)[48,49,50]. Un seul traitement est équivalent aux cures répétées quant à la diminution de la morbidité et de la mortalité ; toutefois, les cures répétées sont associées à une diminution du poids, de la taille et du périmètre crânien à la naissance. L'essai clinique canadien MACS de 2008 confirme ces recommandations[50]. Un traitement de sauvetage (bétaméthasone 12 mg par voie intramusculaire 2 doses à 24 heures d'intervalle) administré au plus tôt 14 jours après le premier traitement est recommandé depuis la publication des études de Garite, en 2009, et de McEvoy, en 2010 (2 essais cliniques qui montrent une diminution de la morbidité sans diminution du poids et du périmètre crânien à la naissance)[51,52]. Selon la revue Cochrane de 2012, les cures répétées de corticostéroïdes (≥ 1 cure au moins 7 jours après la première cure) sont associées à un risque plus faible de détresse respiratoire et de morbidité néonatale sévère par rapport à une cure unique. Elles pourraient aussi avoir un effet négatif sur la croissance fœtale, mais, dans la plupart des études, les mesures n'ont pas été ajustées sur l'âge gestationnel. Néanmoins, 4 essais n'ont pas signalé de différence dans le développement psychomoteur à 2-3 ans[53].

RR : risque relatif, IC95 : intervalle de confiance à 95 %

Tocolytiques

Le but du traitement est d'arrêter les contractions utérines (phase aiguë) et d'éviter leur récidive. Le tocolytique idéal est celui qui a une action sélective sur l'utérus, qui n'a que peu ou pas d'effets indésirables maternels et fœtaux et qui permet une prolongation de la grossesse (idéalement jusqu'à terme) et une amélioration significative du devenir néonatal. Malheureusement, ce tocolytique n'existe pas.

Un traitement tocolytique en phase aiguë est instauré entre 24 et 34 semaines de grossesse. Les contre-indications sont une pathologie maternelle ou fœtale avec risque de décès et qui ne permet pas la poursuite de la grossesse (prééclampsie sévère avec convulsions, coagulation intravasculaire disséminée, chorioamniotite, décollement placentaire aigu, mort *in utero*).

Différents traitements tocolytiques sont utilisés selon les pays : agonistes des récepteurs β-adrénergiques, bloqueurs des canaux calciques, inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (anti-inflammatoires non stéroïdiens), donneurs de monoxyde d'azote (NO) ou antagonistes des récepteurs de l'ocytocine. Selon la littérature médicale, le sulfate de magnésium n'est plus recommandé pour la tocolyse[45].

Au Canada, le traitement tocolytique de première intention est la nifédipine, qui est un inhibiteur calcique connu depuis les années 1980[54]. L'utilisation de l'indométhacine, un anti-inflammatoire non stéroïdien, peut aussi être considérée avant 32 semaines de grossesse pour certaines indications. Les autres traitements sont associés à des effets indésirables trop importants (agonistes β-adrénergiques) ou n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché au Canada (atosiban, un antagoniste des récepteurs de l'ocytocine).

Les inhibiteurs calciques bloquent le passage transmembranaire du calcium dans les cellules myométriales. Cependant, les inhibiteurs calciques ne sont pas spécifiques au muscle utérin et des effets sur les muscles lisses vasculaires et non vasculaires (gastro-intestinal, génito-urinaire, bronchique), sur les tissus non contractiles et sur le muscle cardiaque ont été décrits. La nifédipine agit sur les canaux calciques de type 2, ce qui a moins d'effet sur les cellules cardiaques[55]. La nifédipine est administrée par voie orale et absorbée rapidement. Sous forme de capsule à action rapide, sa demi-vie est de près de deux heures et sa durée d'action est limitée à six heures.

Tableau V
Traitements recommandés pour la tocolyse

Ligne thérapeutique	Médicament et posologie	Recommandations, commentaires
Première intention	• Nifédipine 30 à 40 mg par voie orale (donner 10 mg toutes les 20 minutes) suivie de 20 à 30 mg toutes les 8 à 12 heures. Administrer les comprimés à libération controlée aux 12 heures pendant 24 à 48 heures.	Entre 24 et 34 semaines. Rôle tocolytique permettant l'administration de bétaméthasone et, si nécessaire, le transfert de la mère vers un centre tertiaire offrant des soins néonatals appropriés. Méta-analyse de Simhan concluant à la diminution significative de la morbidité néonatale par rapport aux agonistes β-adrénergiques[57]. Efficacité sur le devenir néonatal et la prolongation de la grossesse similaire à celle du sulfate de magnésium[58]. Les effets indésirables décrits sont essentiellement maternels (hypotension artérielle, céphalées, bouffées de chaleur et nausées). Des complications plus sévères comme l'œdème pulmonaire aigu ou l'insuffisance cardiaque ont été rapportées. Les contre-indications à l'utilisation de la nifédipine sont l'hypersensibilité à ce médicament et la sténose aortique sévère. Les données sur son innocuité durant la grossesse sont abordées plus en détail dans le chapitre 11 « Hypertension artérielle ». Les formulations sous forme de capsules ou de comprimés à libération contrôlée peuvent être utilisées.

Deuxième intention	• Indométhacine 50 à 100 mg par voie orale ou intrarectale suivie de 25 à 50 mg par voie orale toutes les 6 heures pendant 48 heures.	Contre-indiquée après 32 semaines de grossesse. Les effets indésirables sont la fermeture précoce du canal artériel fœtal, l'oligohydramnios au niveau fœtal et des troubles digestifs (gastrite) au niveau maternel. Les contre-indications sont les retards de croissance intra-utérine, les anomalies rénales fœtales, les anomalies cardiaques fœtales, les oligohydramnios et les syndromes transfuseur-transfusé[55,59]. Les données sur l'innocuité de l'indométhacine durant la grossesse sont abordées plus en détail dans le chapitre 40 « Douleur ».

Progestérone

La progestérone est une hormone stéroïde qui agit sur les récepteurs musculaires et permet de diminuer le risque de contractions et de maintenir la quiescence utérine. Elle est donc recommandée pour prévenir l'accouchement prématuré et n'est pas employée dans la phase aiguë.

Elle peut être utilisée sous forme vaginale ou intramusculaire.

La progestérone est indiquée pour traiter les patientes qui présentent un risque d'accouchement prématuré (col modifié) ou qui ont des antécédents d'accouchement prématuré[60]. Le tableau VI décrit l'utilisation de la progestérone pour prévenir le travail préterme.

Tableau VI
Traitements recommandés pour la prévention d'un accouchement prématuré

Condition	Médicament et posologie	Recommandations, commentaires
Femmes ayant déjà eu un accouchement prématuré	• Progestérone 100 mg par voie vaginale 1 fois par jour. • *17-alpha-hydroxyprogestérone 250 mg par voie intramusculaire par semaine.	Ce traitement est recommandé par la SOGC ; selon l'ACOG, la progestérone est principalement indiquée pour le traitement des femmes qui ont des antécédents de TPT, mais elle peut également être envisagée en cas de col court (< 15 mm)[60,61]. Une méta-analyse a mis en évidence une réduction du risque d'accouchement avant 37 semaines (RR : 0,65 ; IC95 % : 0,54-0,79) et avant 34 semaines (RR : 0,15 ; IC95 % : 0,04-0,64) chez les patientes traitées. Les nouveau-nés des mères traitées avaient moins souvent un poids de naissance inférieur à 2 500 g (RR : 0,63 ; IC95 % : 0,49-0,81) ou une hémorragie intraventriculaire (RR : 0,25 ; IC95 % : 0,08-0,82)[62]. Différentes formulations et différents dosages ont été testés sans qu'il soit possible d'établir un schéma posologique optimal. L'intérêt de commencer le traitement avant 20 semaines n'a pas été prouvé[63].

Femmes avec un col « court » (< 15 mm)	• Progestérone 200 mg par voie vaginale 1 fois par jour.	La *17-alpha-hydroxyprogestérone peut être obtenue par l'intermédiaire du Programme d'accès spécial de Santé Canada. Les gélules de progestérone contiennent de l'huile d'arachide ; en cas d'allergie aux arachides, opter pour une autre formulation (gel, comprimé effervescent ou voie intramusculaire). Le traitement doit être poursuivi jusqu'à 34 semaines.

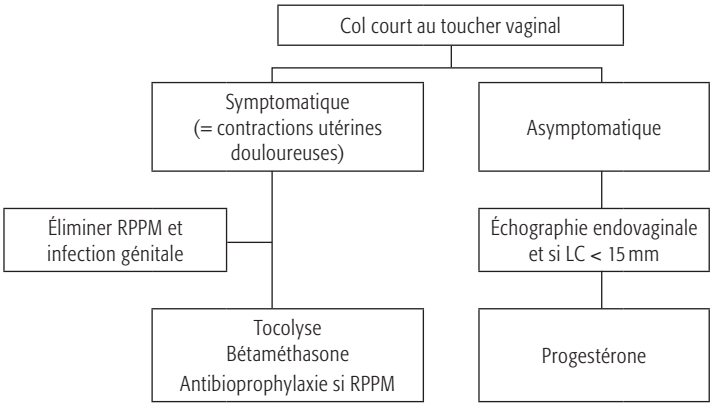
RR : risque relatif, IC95 : intervalle de confiance à 95 %

SULFALTE DE MAGNÉSIUM POUR LA NEUROPROTECTION

Même si le sulfate de magnésium par voie intraveineuse n'a plus d'indication pour la tocolyse, son utilisation pour la neuroprotection du fœtus suscite actuellement beaucoup d'intérêt. Les propriétés de stabilisation hémodynamique et neuronale, antioxydantes et anti-inflammatoires ont mené à plusieurs études chez les animaux et chez les femmes enceintes. Ces études ont permis de conclure que l'administration prénatale de sulfate de magnésium diminue les risques d'infirmité motrice cérébrale (paralysie cérébrale) et de décès[64]. L'administration est recommandée chez les femmes qui ont moins de 32 semaines de grossesse et dont l'accouchement est imminent. La tocolyse devrait être cessée en cas de recours au sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection. Les modalités pour le traitement sont[65] :

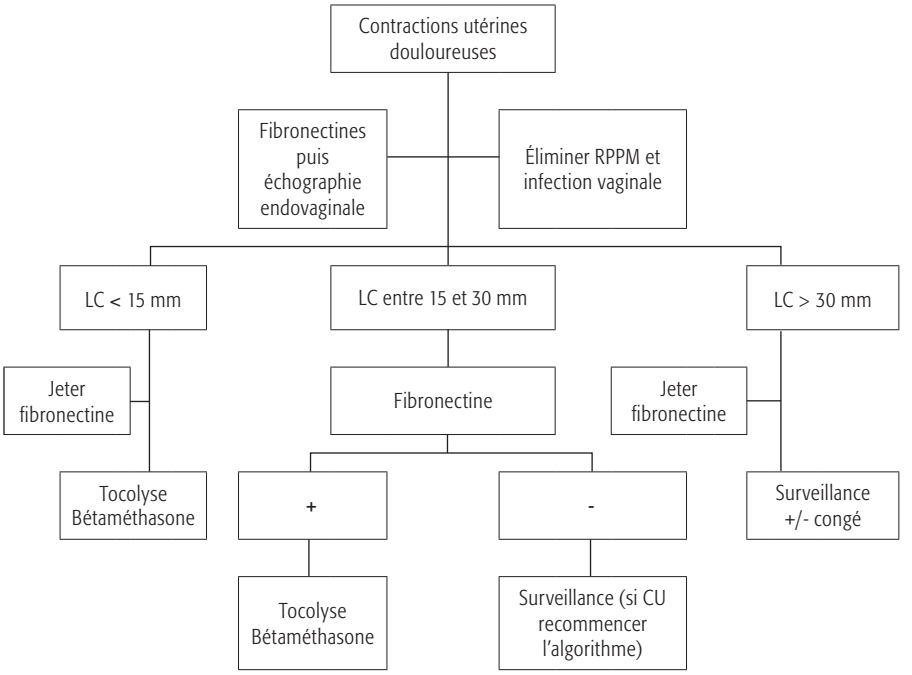
- Commencer idéalement le traitement au magnésium quatre heures avant l'accouchement ;
- Dose : 4 g par voie intraveineuse sur une période de 30 minutes suivie d'une perfusion de 1 g par heure jusqu'à l'accouchement ;
- Durée maximale de 24 heures ;
- Un seul traitement est recommandé ;
- Surveiller les effets indésirables périodiquement.

Figure 1
Prise en charge d'un col court entre 24 et 34 semaines[63]



LC : longueur cervicale ; RPPM : rupture prématurée préterme des membranes

Figure 2
Prise en charge des contractions utérines entre 24 et 34 semaines[1,15]



IC : longueur cervicale ; CU : contractions utérines.

Conclusion

Malgré l'évolution des techniques et l'amélioration de la prise en charge maternelle et néonatale, le taux d'accouchements prématurés spontanés ne diminue pas. L'utilisation des antibiotiques, des tocolytiques en phase aiguë, de la progestérone en prévention de l'accouchement prématuré et de la bétaméthasone pour la maturité pulmonaire ont cependant permis de diminuer la morbidité néonatale. Ces agents doivent toutefois être utilisés en respectant les indications et les pathologies.

Références

1. Di Renzo GC, Roura LC. « Guidelines for the management of spontaneous preterm labor ». *J Perinat Med* 2006 ;34:359-66.
2. Romero R, Kusanovic JP, Espinoza J, et al. « What is amniotic fluid 'sludge'? » *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007 ;30:793-8.
3. ACOG Practice Bulletin No. 48, November 2003. « Cervical Insufficiency ». *Int J Gynaecol Obstet* 2004 ;85:81-9.
4. Santé Canada. *Rapport sur la santé périnatale au Canada, 2003*. Ottawa : Santé Canada ; 2003.
5. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. « Epidemiology and causes of preterm birth ». *Lancet* 2008 ;371:75-84.
6. Vendittelli F, Rivière O, Crenn-Hébert C, et al. « Réseau sentinelle Audipog 2004-2005. Partie 1 : Résultats des principaux indicateurs périnatals ». *Gynecol Obstet Fertil* 2008 ;36:1091-100.
7. Lotgering F. « Clinical aspects of cervical insufficiency ». *BMC Pregnancy and Childbirth* 2007 ;7:S17.
8. Yudin MH, van Schalkwyk J, Van Eyk N, et al. « Antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes ». *J Obstet Gynaecol Can* 2009 ;31:863-7, 8-74.
9. Roy-Matton N, Moutquin JM, Brown C, Carrier N, Bell L. « The impact of perceived maternal stress and other psychosocial risk factors on pregnancy complications ». *J Obstet Gynaecol Can* 2011 ;33:344-52.
10. Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. « The Preterm Prediction Study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network ». *Am J Obstet Gynecol* 2000 ;183:738-45.
11. McCormick MC, Litt JS, Smith VC, Zupancic JAF. « Prematurity: An overview and public health implications ». *Annu Rev Public Health* 2011 ;32:367-79.
12. Dammann O, Leviton A, Gappa M, Dammann CE. « Lung and brain damage in preterm newborns, and their association with gestational age, prematurity subgroup, infection/inflammation and long term outcome ». *BJOG* 2005 ;112 Suppl 1:4-9.
13. Locatelli A, Ghidini A, Paterlini G, et al. « Gestational age at preterm premature rupture of membranes: A risk factor for neonatal white matter damage ». *Am J Obstet Gynecol* 2005 ;193:947-51.
14. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, et al. « The Preterm Prediction Study: Recurrence risk of spontaneous preterm birth ». *Am J Obstet Gynecol* 1998 ;178:1035-40.
15. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. « The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network ». *N Engl J Med* 1996 ;334:567-72.
16. Berghella V, Ness A, Bega G, Berghella M. « Cervical sonography in women with symptoms of preterm labor ». *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005 ;32:383-96.
17. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, et al. « Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery ». *N Engl J Med* 1991 ;325:669-74.
18. Ladfors L, Mattsson LA, Eriksson M, Fall O. « Is a speculum examination sufficient for excluding the diagnosis of ruptured fetal membranes? ». *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997 ;76:739-42.
19. Alexander JM, Mercer BM, Miodovnik M, et al. « The impact of digital cervical examination on expectantly managed preterm rupture of membranes ». *Am J Obstet Gynecol* 2000 ;183:1003-7.
20. El-Messidi A, Cameron A. « Diagnosis of premature rupture of membranes: inspiration from the past and insights for the future ». *J Obstet Gynaecol Can* 2010 ;32:561-9.
21. Friedman ML, McElin TW. « Diagnosis of ruptured fetal membranes. Clinical study and review of the literature ». *Am J Obstet Gynecol* 1969 ;104:544-50.
22. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. « Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010 ». *MMWR Recomm Rep* 2010 ;59:1-36.
23. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. *Recommandations pour la pratique clinique : Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce*. Paris : ANAES ; 2001.
24. Jung HJ, Park KH, Kim SN, et al. « Non-invasive prediction of intra-amniotic inflammation in women with preterm labor ». *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011 ;37:82-7.

25. van de Laar R, van der Ham DP, Oei SG, Willekes C, Weiner CP, Mol BWJ. « Accuracy of C-reactive protein determination in predicting chorioamnionitis and neonatal infection in pregnant women with premature rupture of membranes: A systematic review ». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009 ;147:124-9.

26. ACOG Practice Bulletin No 43, May 2003. « Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologist: Management of preterm labor ». *Obstet Gynecol* 2003 ;101:1039-47.

27. Sciscione AC. « Maternal activity restriction and the prevention of preterm birth ». *Am J Obstet Gynecol* 2010 ;202:232 e1-5.

28. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. « Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth ». *Lancet* 2008 ;371:164-75.

29. Abou El Senoun G, Dowswell T, Mousa HA. « Planned home versus hospital care for preterm prelabour rupture of the membranes (PPROM) prior to 37 weeks' gestation ». *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD008053.

30. Dreyfus M, Durin L. « Prise en charge à domicile de la menace d'accouchement prématuré ». *J Gynecol Obstet Biol Reprod* (Paris) 2002 ;31:5S57-65.

31. Stan C, Boulvain M, Hirsbrunner-Amagbaly P, Pfister R. « Hydration for treatment of preterm labour ». *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD003096.

32. Cockwell HA, Smith GN. « Cervical incompetence and the role of emergency cerclage ». *J Obstet Gynaecol Can* 2005 ;27:123-9.

33. Singla A, Yadav P, Vaid NB, Suneja A, Faridi MM. « Transabdominal amnioinfusion in preterm premature rupture of membranes ». *Int J Gynaecol Obstet* 2010 ;108:199-202.

34. Hofmeyr GJ. « Amnioinfusion for preterm rupture of membranes ». *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000942.

35. Mercer BM, Crocker LG, Boe NM, Sibai BM. « Induction versus expectant management in premature rupture of the membranes with mature amniotic fluid at 32 to 36 weeks: a randomized trial ». *Am J Obstet Gynecol* 1993 ;169:775-82.

36. Nold C, Hussain N, Smith K, Campbell W, Borgida A, Egan J. « Optimal time for delivery with preterm premature rupture of membranes from 32 to 36 6/7 weeks ». *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010.

37. Dimitriou G, Fouzas S, Georgakis V, et al. « Determinants of morbidity in late preterm infants ». *Early Hum Dev* 2010 ;86:587-91.

38. King J, Flenady V. « Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes ». *Cochrane Database Syst Rev* 2002 : CD00246.

39. Morency AM, Bujold E. « The effect of second-trimester antibiotic therapy on the rate of preterm birth ». *J Obstet Gynaecol Can* 2007 ;29:35-44.

40. Iams JD, Berghella V. « Care for women with prior preterm birth ». *Am J Obstet Gynecol* 2010 ;203:89-100.

41. Bujold E, Pasquier JC, Simoneau J, et al. « Intra-amniotic sludge, short cervix, and risk of preterm delivery ». *J Obstet Gynaecol Can* 2006 ;28:198-202.

42. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. « Antibiotics for preterm rupture of membranes ». *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD001058.

43. Kenyon S, Pike K, Jones DR, et al. « Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial ». *Lancet* 2008 ;372:1310-8.

44. Money DM, Dobson S. « The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease ». *J Obstet Gynaecol Can* 2004 ;26:826-40.

45. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. « Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour ». *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD001060.

46. Crowley PA. « Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994 ». *Am J Obstet Gynecol* 1995 ;173:322-35.

47. Roberts D, Dalziel S. « Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth ». *Cochrane Database Syst Rev* 2006 ;3:CD004454.

48. National Institutes of Health Consensus Development Panel. « Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. NIH Consensus Conference Statement, August 17-18, 2000 ». *Obstet Gynecol* 2001 ;98:144-50.

49. Crane J, Armson A, Brunner M, et al. « Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation ». *J Obstet Gynaecol Can* 2003 ;25:45-52.

50. Dolev J, Maurer T, Springer G, et al. « Incidence and risk factors for verrucae in women ». *AIDS* 2008 ;22:1213-9.

51. Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R. « Impact of a ‹rescue course› of antenatal corticosteroids : a multicenter randomized placebo-controlled trial ». *Am J Obstet Gynecol* 2009 ;200:248 e1-9.

52. McEvoy C, Schilling D, Peters D, et al. « Respiratory compliance in preterm infants after a single rescue course of antenatal steroids : a randomized controlled trial ». *Am J Obstet Gynecol* 2010 ;202:544 e1-9.

53. McKinlay CJ, Crowther CA, Middleton P, Harding JE. « Repeat antenatal glucocorticoids for women at risk of preterm birth: a Cochrane Systematic Review ». *Am J Obstet Gynecol* 2012 ;206:187-94.

54. Ulmsten U, Andersson KE, Wingerup L. « Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine ». *Arch Gynecol* 1980 ;229:1-5.

55. Tsatsaris V, Cabrol D, Carbonne B. « Pharmacokinetics of tocolytic agents ». *Clin Pharmacokinet* 2004 ;43:833-44.

56. Smith P, Anthony J, Johanson R. « Nifedipine in pregnancy ». *BJOG* 2000 ;107:299-307.

57. Simhan HN, Caritis SN. « Prevention of preterm delivery ». *N Engl J Med* 2007 ;357:477-87.

58. Lyell DJ, Pullen K, Campbell L, et al. « Magnesium sulfate compared with nifedipine for acute tocolysis of preterm labor: a randomized controlled trial ». *Obstet Gynecol* 2007 ;110:61-7.

59. Savage AH, Anderson BL, Simhan HN. « The safety of prolonged indomethacin therapy ». *Am J Perinatol* 2007 ;24:207-13.

60. Farine D, Mundle WR, Dodd J, et al. « The use of progesterone for prevention of preterm birth ». *J Obstet Gynaecol Can* 2008 ;30:67-77.

61. Chapman ML, Martinez-Borges AR, Mertz HL. « Lepirudin for treatment of acute thrombosis during pregnancy ». *Obstet Gynecol* 2008 ;112:432-3.

62. Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. « Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth ». *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD004947.

63. Farine D, Mundle WR, Dodd J, et al. « The use of progesterone for prevention of preterm birth ». *J Obstet Gynaecol Can* 2008 ;30:67-77.

64. Costantine MM, Drever N. « Antenatal exposure to magnesium sulfate and neuroprotection in preterm infants ». *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011 ;38:351-66, xi.

65. Magee L, Sawchuck D, Synnes A, von Dadelszen P. « SOGC Clinical Practice Guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection ». *J Obstet Gynaecol Can* 2011 ;33:516-29.

Chapitre 50

Difficultés liées à l'allaitement maternel

Andréanne Précourt, Josianne Malo,
Chantal Lemay et Marie-Claude Perreault

Introduction

De plus en plus de femmes québécoises allaitent leurs bébés. En effet, le taux d'allaitement maternel pendant le séjour à l'hôpital est passé de 48 % en 1993 à 85 % en 2005[1,2]. Toutefois, seulement 47 % des enfants sont encore allaités à 6 mois de vie et moins de 5 % des enfants bénéficient d'un allaitement exclusif à 6 mois de vie, tel que recommandé par de nombreuses instances officielles[2-4].

De nombreux facteurs influencent le maintien et la poursuite de l'allaitement maternel. La perception d'insuffisance de la production lactée et la douleur aux mamelons sont les deux raisons principales associées à un arrêt précoce de l'allaitement maternel chez 50 % des femmes qui allaitent[5].

Les professionnels de la santé ont un rôle essentiel à jouer auprès des mères afin de les guider et de les soutenir adéquatement dans leur expérience de l'allaitement. Ce chapitre vise à leur offrir des pistes de solutions. Leurs interventions doivent tenir compte de leurs compétences respectives et des besoins spécifiques de la mère et de l'enfant. En cas de doute, il est recommandé de consulter une personne qualifiée dans le domaine de la lactation afin de permettre la poursuite du projet d'allaitement de la mère.

Évaluation clinique de la dyade mère-enfant

L'évaluation clinique vise à identifier le problème ainsi que les éléments sous-jacents à cette condition afin de proposer des stratégies d'intervention appropriées. Les investigations suivantes sont utiles pour toute difficulté d'allaitement.

Contexte expérientiel

- S'intéresser à l'expérience de la patiente (grossesse, accouchement, allaitement, etc.) pour identifier les éléments pouvant être à l'origine du problème rencontré ;
- S'intéresser aux objectifs de la patiente en lien avec son projet d'allaitement.

Examen des seins

- Examiner systématiquement les deux seins et noter les particularités anatomiques ;
- En cas de douleur, évaluer l'intensité et le type de douleur ressentie par la femme au repos, lors de la prise initiale du mamelon, pendant et après la tétée.

Mise au sein

- Observer une tétée complète ;
- Évaluer la qualité de la prise du mamelon ; la bouche du bébé doit être grande ouverte, les lèvres tournées vers l'extérieur, le nez, les joues et le menton doivent toucher ou être près du sein[6] ;
- Identifier les signes de transfert de lait chez le bébé (succion rythmée, déglutition audible, pauses occasionnelles, membres détendus après le boire)[6] ;
- Identifier les signes de transfert de lait chez la mère (contractions utérines, augmentation des lochies durant le post-partum immédiat, assouplissement du tissu mammaire et allongement du mamelon après la tétée, écoulement de lait dans le sein opposé pendant la tétée, etc.)[6].

Si la femme utilise un tire-lait

- Observer une séance d'expression de lait, incluant les réglages de l'appareil (intensité et vitesse).

Engorgement

Définition

L'engorgement est habituellement défini comme une congestion accompagnée d'une tension des tissus par un liquide corporel[7]. Chez certaines femmes, l'engorgement est aussi associé à une augmentation du débit vasculaire et lymphatique et à un œdème interstitiel[7]. Le ou les seins engorgés sont durs, tendus et douloureux.

Épidémiologie

L'engorgement mammaire est un phénomène commun rencontré dans les premiers jours du post-partum. Selon certains auteurs, 72 % des femmes qui allaitent rapportent un engorgement mammaire et ressentent une sensibilité aux seins, particulièrement vers la cinquième journée suivant l'accouchement[8]. Les symptômes d'engorgement se manifestent 24 à 48 heures plus tard chez les femmes ayant accouché par césarienne[8]. L'engorgement présente un risque pour le maintien de la production lactée et menace la poursuite de l'allaitement.

Étiologie et facteurs de risque

L'engorgement des premiers jours du post-partum, souvent appelé montée laiteuse, est un phénomène normal lié au processus de la grossesse et de l'accouchement. Il s'agit d'une réponse physiologique qui se caractérise par une augmentation rapide de la sécrétion lactée afin de pouvoir répondre adéquatement aux besoins du bébé. L'engorgement mammaire peut aussi survenir à d'autres moments au cours de la période de lactation, et ce, dès qu'il y a une perturbation des mécanismes de transfert de lait (par ex., diminution de la fréquence des tétées ou de la quantité de lait retirée à chaque tétée)[9].

L'engorgement mammaire non résolu peut entraîner une diminution de la production de lait et une augmentation du risque d'infection[7,10]. En effet, l'augmentation de la pression dans le tissu mammaire peut provoquer une stase lymphatique, une diminution de l'activité immunitaire et une augmentation de la présence de bactéries dans la région atteinte[7].

Évaluation clinique

En plus de l'approche globale suggérée à la section « Évaluation clinique de la dyade mère-enfant », les éléments suivants doivent être considérés en cas d'engorgement :

Examen des seins

- Observer la ou les zones atteintes par l'engorgement (par ex., l'aréole, le sein au complet) et rechercher la présence de signes d'inflammation ou d'infection.

Mise au sein

- Valider l'accessibilité au sein (cohabitation ou séparation de la mère et du bébé) ;
- Valider la fréquence des tétées sur une période de 24 heures ;
- Évaluer les conditions maternelles pouvant affecter la fréquence des tétées (douleur, condition médicale, médication, etc.) et l'écoulement du lait (anatomie, seins volumineux, œdème, mamelons particuliers, etc.) ;
- Évaluer les conditions chez le bébé pouvant affecter la fréquence des tétées (douleur, condition médicale, exposition médicamenteuse en période prénatale

ou postnatale, etc.) et la consommation de lait (anatomie, habiletés de succion, somnolence, administration de lait de formule, etc.) ;

- Si la femme utilise un tire-lait, valider la fréquence et la durée des séances d'expression de lait.

Traitements recommandés

MESURES NON PHARMACOLOGIQUES

Plusieurs interventions sont proposées pour le traitement de l'engorgement des seins lors de l'allaitement. S'il est difficile de comparer ces méthodes, plusieurs d'entre elles peuvent offrir un certain soulagement à la patiente qui souffre d'engorgement des seins.

D'abord, il est essentiel d'assurer une mise au sein adéquate et d'encourager l'allaitement sans restriction afin que le sein se vide complètement et que les deux seins soient souples après chaque tétée[11-16]. Si le bébé ne peut être allaité pour une raison quelconque, encourager la mère à exprimer son lait fréquemment et efficacement[13].

Avant ou pendant la tétée, un massage du sein de la poitrine vers l'aréole peut offrir un certain soulagement et permettre une meilleure mise au sein en assouplissant l'aréole[11-13,16]. De plus, l'application de compresses chaudes et humides avant le boire, associée ou non au massage du sein, permettra de déclencher plus facilement l'éjection du lait. De trop longues périodes d'application de chaleur risquent toutefois d'exacerber l'enflure[15]. L'expression manuelle de lait sous une douche chaude avant l'allaitement peut aussi soulager l'engorgement et déclencher l'éjection du lait[15]. L'expression de lait avant la tétée (manuellement ou à l'aide d'un tire-lait) permet aussi de soulager l'engorgement et facilite la mise au sein[12,14-16].

Entre les tétées, l'application de froid (compresses, bloc réfrigérant, feuilles de chou crues froides) soulage la douleur et l'enflure[11-13,15,16]. L'utilisation de feuilles de chou dans un contexte d'engorgement a été évaluée dans quatre études et l'utilisation d'une crème à base d'extrait de feuilles de chou dans une autre étude[17-21]. Si les résultats sont souvent limités par le devis et la méthodologie des études, on note cependant une tendance à l'amélioration de l'engorgement, mais jamais de façon statistiquement significative. Selon une revue systématique du groupe Cochrane et d'autres auteurs, l'efficacité des feuilles de chou n'a pas été démontrée, mais il est peu probable que ce traitement soit nuisible à la mère ou à l'enfant[15,22]. En pratique, plusieurs patientes en font l'essai et obtiennent un certain soulagement. Il est difficile de déterminer si ce sont les propriétés du chou ou l'utilisation en compresses froides qui soulage les patientes.

Une étude a montré une amélioration des symptômes d'engorgement dans les jours suivant un traitement d'acupuncture, mais la puissance de l'étude était trop faible pour permettre de mettre en évidence une différence statistiquement

significative avec les résultats des soins de routine[22]. L'utilisation d'ultrasons a été évaluée et ne semble pas non plus offrir une différence significative pour le soulagement de l'engorgement[22]. Plusieurs vieilles études limitées par leur devis et leur méthodologie arrivent à des résultats contradictoires quant à l'efficacité de l'ocytocine dans la prévention et le traitement de l'engorgement durant le post-partum immédiat[23-29].

Traitements pharmacologiques

La prise d'analgésiques est recommandée pour soulager la douleur et l'inflammation liées à l'engorgement (voir tableau I)[11-16]. Les données d'innocuité des analgésiques pendant l'allaitement sont détaillées dans le chapitre 40 « Douleur ».

Tableau I
Traitements recommandés pour l'engorgement

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie	Recommandations, commentaires
Soulagement de la douleur			
Traitements recommandés	**Acétaminophène**	• 500 à 1 000 mg par voie orale toutes les 4 à 6 heures au besoin (maximum 4 000 mg par jour).	Analgésique de première intention chez les femmes qui allaitent.
	Ibuprofène	• 400 à 600 mg par voie orale 4 fois par jour au besoin.	Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) de première intention chez les femmes qui allaitent.

Blessures aux mamelons

Définition

Les blessures aux mamelons font référence à toute altération des tissus (épiderme, derme ou hypoderme) qui se manifeste par la présence d'un érythème, de vésicules, de gerçures, de fissures ou de saignements au niveau du mamelon ou de l'aréole[30].

Épidémiologie

Les blessures aux mamelons sont généralement accompagnées d'inconfort et de douleur. L'incidence varie considérablement et peut atteindre 96 % des femmes qui allaitent[31]. Jusqu'à un tiers des femmes cessent l'allaitement maternel dans les six premières semaines à cause de mamelons blessés ou endoloris[31]. La persistance des douleurs, des rougeurs, des craquelures ou des ulcères aux mamelons devrait être évaluée par une personne-ressource en allaitement et traitée selon les principes de traitement des plaies[11-13].

Étiologie et facteurs de risque

Lors de la tétée, l'intégrité de la peau du mamelon peut être compromise par différents facteurs mécaniques et répétitifs comme le frottement ou la succion[32,33]. D'autres facteurs peuvent entraîner des blessures aux mamelons, notamment un mauvais positionnement au sein, une succion inadéquate du bébé, un bris de succion inadéquat, un engorgement, une particularité anatomique du sein de la mère (mamelons plats ou invaginés) ou de la bouche du bébé (ankyloglossie, mandibule asymétrique, fente orale) ainsi qu'une mauvaise utilisation du tire-lait ou d'autres outils d'aide à l'allaitement[15,34,35]. Évidemment, la perte de l'épiderme procure une voie d'accès aux pathogènes et favorise l'infection bactérienne ou fongique.

Évaluation clinique

En plus de l'approche globale suggérée à la section « Évaluation clinique de la dyade mère-enfant », les éléments suivants doivent être considérés en cas de blessures aux mamelons :

EXAMEN DES SEINS

- Rechercher la présence d'un engorgement pouvant favoriser le développement de blessures ;
- Observer la ou les plaie(s) et noter leur site (en utilisant la position des aiguilles d'une montre), leur taille, leur profondeur et leurs caractéristiques ;
- Rechercher la présence de signes d'inflammation, d'eczéma et d'infection bactérienne ou fongique.

MISE AU SEIN

- Évaluer les conditions maternelles pouvant affecter la prise du mamelon ;
- Évaluer les conditions du bébé pouvant affecter la prise du mamelon ; examiner systématiquement la bouche du bébé ;
- Évaluer la technique de bris de succion ;
- Si la femme utilise un tire-lait, valider la taille des coupoles utilisées[15].

Traitements recommandés

MESURES NON PHARMACOLOGIQUES

La guérison des plaies aux mamelons chez les femmes qui allaitent est compliquée par le trauma répété à chaque succion de l'enfant[22]. Une optimisation de la mise au sein est à la base de la prise en charge des mamelons douloureux[11,12,16,22,36,37].

Les savons et autres agents nettoyants devraient être évités en raison de leur potentiel d'irritation ; un nettoyage quotidien à l'eau chaude est suffisant[16].

Les compresses doublées de plastique utilisées pour absorber les écoulements de lait entre les tétées empêchent les mamelons de sécher ; certains auteurs recommandent de les éviter ou de les changer fréquemment[13,16]. Le simple fait de laisser sécher les mamelons à l'air ambiant après chaque tétée peut aider à la guérison[15,38]. Plusieurs auteurs croient que l'utilisation d'air chaud risque d'empirer la condition en asséchant trop la plaie et la plupart s'entendent pour dire que la cicatrisation doit se faire en milieu humide[13,39,40].

Si la durée de l'allaitement n'a aucun effet sur les douleurs aux mamelons, le positionnement et la prise du sein sont cruciaux[12,41]. Afin d'éviter d'endommager les tissus fragiles du sein, on devrait enseigner aux mères qui allaitent à bien interrompre la succion avant de retirer le mamelon de la bouche du bébé[16]. Il suffit d'insérer un doigt propre dans le coin de la bouche du bébé et de le pousser entre ses gencives[13]. L'utilisation de téterelles pour préserver le mamelon pendant l'allaitement ou de boucliers pour protéger le mamelon de la friction entre les tétées devrait être encadrée par un expert en allaitement.

Les résultats des études sur l'efficacité de l'application d'une goutte de lait maternel sur le mamelon après la tétée pour prévenir ou traiter les mamelons douloureux sont très variables[30,40,42]. Alors que certaines études rapportent une meilleure efficacité de la goutte de lait par rapport à la lanoline, d'autres considèrent son efficacité comme équivalente à celle des autres traitements et une étude récente rapporte la supériorité de la lanoline[41,43-45]. Malgré ces résultats mitigés, plusieurs experts recommandent aux mères d'exprimer une goutte de lait à la fin de la tétée, de l'appliquer sur le mamelon et l'aréole et de laisser sécher à l'air[13,15]. En plus de pouvoir être utilisée plusieurs fois par jour, la goutte de lait maternel offre de nombreux avantages : elle est disponible facilement, elle est gratuite, non irritante et n'a aucun effet néfaste.

L'efficacité des compresses chaudes en prévention ou en traitement a été démontrée comme équivalente ou parfois supérieure à celle de la goutte de lait maternel, de la lanoline, des sachets de thé et de l'absence de traitement[30,38,42]. Pour les mêmes raisons (disponibilité, gratuité, etc.), les compresses chaudes peuvent être une solution intéressante pour certaines patientes.

L'application locale de sachets de thé n'est plus recommandée pour soulager la douleur aux mamelons. Dans une étude pilote, les femmes ayant utilisé des sachets de thé pour soulager la douleur aux mamelons ont rapporté plus de saignements et plus de mamelons craquelés[41]. De plus, cette pratique risque de changer l'odeur et le goût du mamelon[30,38].

La préparation des mamelons pendant la grossesse n'est plus recommandée, entre autres parce que la stimulation des mamelons pourrait augmenter le risque de contractions utérines (par la libération d'ocytocine) et que la friction persistante fait disparaître les huiles naturelles des mamelons et de l'aréole, ce qui prédispose à l'irritation[15,44].

TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

Puisque les études n'ont pas permis d'identifier clairement un traitement supérieur aux autres pour la prise en charge des mamelons douloureux, plusieurs traitements peuvent être recommandés aux patientes (voir tableau II)[15,16,38,42]. L'un des problèmes rencontrés dans plusieurs des études est que la femme est son propre témoin (traitement différent pour chaque sein)[15]. De plus, l'impossibilité de contrôler plusieurs facteurs confondants, les difficultés liées à l'évaluation de la nature et de l'intensité de la douleur, et le manque de sensibilité des outils utilisés biaisent les résultats de plusieurs études[30]. L'efficacité des différents agents utilisés est présentée dans le tableau III.

De façon générale, les crèmes ou les onguents appliqués sur les mamelons après la tétée ne doivent pas être nettoyés avant la prochaine tétée. Le frottement occasionné par le nettoyage risque d'endommager davantage la zone déjà fragilisée. Aussi, il est important de savoir qu'aucun onguent, gel ou crème ne guérira un mamelon qui est blessé de façon répétée par une mauvaise prise du sein ou un mauvais positionnement.

Tableau II
Traitements possibles pour les blessures aux mamelons

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie	Recommandations, commentaires
Soulagement de la douleur			
Traitements recommandés	**ACÉTAMINOPHÈNE**	• 500 à 1 000 mg par voie orale toutes les 4 à 6 heures au besoin (maximum 4 000 mg par jour).	Analgésique de première intention chez les femmes qui allaitent.
	IBUPROFÈNE	• 400 à 600 mg par voie orale 4 fois par jour au besoin.	AINS de première intention chez les femmes qui allaitent.
Cicatrisation des blessures			
Traitement recommandé	**ONGUENT DE LANOLINE**	• Application en petite quantité (grosseur d'un pois) sur les mamelons après les tétées.	Grand recul d'utilisation ; potentiel allergène minime. Difficulté d'application ; peut nuire à la mise au sein (en faisant glisser la bouche du bébé sur le mamelon) ; peut tacher les vêtements.

Autres traitements possibles	**All Purpose Nipple Ointment (APNO) ;** - Magistrale contenant 15 g d'onguent de mupirocine 2 %, 15 g d'onguent de bétaméthasone 0,1 % et de la poudre de miconazole pour une concentration finale de 2 %	• Application sur les mamelons après chaque tétée pendant 7 à 10 jours et réévaluer au besoin.	Utilisation initiée par le Dr Jack Newman et maintenant très répandue[46]. Aussi connu sous le nom d'onguent Newman. Cible plusieurs causes possibles des gerçures et crevasses. Adresser la patiente à un professionnel expérimenté en allaitement s'il n'y a pas d'amélioration après 10 jours.
	Hydrogels Par ex., - Tender Care[MD] (Medela), - Mothermates[MD] (Covidien), - ComfortGel[MD] (Ameda), - Soothies[MD] (Lansinoh)	• Recommandations variables selon les fabricants. • Les disques sont réutilisables pendant 1 à 7 jours (selon le produit), mais ils doivent être jetés lorsqu'ils s'opacifient ou deviennent collants. • Au moment de l'allaitement, le disque doit être retiré, rincé à l'eau tiède et séché dans un endroit propre (généralement son emballage) puis réappliqué après la tétée. • Certains fabricants recommandent de rincer le sein à l'eau tiède avant l'allaitement. • Pour obtenir un effet rafraîchissant, la mère peut ranger le disque dans le réfrigérateur.	Produits chers et peu pratiques lorsqu'on doit les utiliser à l'extérieur de la maison ; ne sont pas utiles pour les fuites de lait fréquentes lors de la montée laiteuse[47]. La pratique consistant à découper les disques pour réduire le coût devrait être évitée, car elle comporte des risques de suffocation pour l'enfant si la mère oublie de les retirer avant d'allaiter. L'IntraSite[MD] est déconseillé pour cette indication à cause de sa teneur en propylène glycol.
	Pansement absorbant • Mousse hydrophile avec technologie Safetac[MD] (Mepilex[MD])	• Couper le pansement de façon à ce qu'il couvre la plaie et le pourtour de celle-ci (environ 0,5 cm). • Changer le pansement à chaque tétée ou plus tôt si nécessaire (si trop humide à cause de l'écoulement de lait).	Très dispendieux ; utilisé en pratique chez les patientes ayant des plaies profondes.
	Sucralfate 6,7 % - Magistrale dans Glaxal Base[MD]	• Appliquer sur les mamelons après chaque tétée pendant 7 à 10 jours et réévaluer au besoin.	Forme une barrière adhésive et cytoprotectrice. Porter une attention particulière lors de la fabrication pour éviter qu'il ne reste de gros cristaux (serait alors abrasif).

Tableau III
Données sur l'efficacité et l'innocuité des traitements pour les blessures aux mamelons durant l'allaitement

Médicament	Données d'efficacité et d'innocuité	Recommandations, commentaires
ALL PURPOSE NIPPLE OINTMENT (APNO)	• Aucune différence entre les femmes traitées avec la lanoline et celles traitées avec l'APNO une semaine après le début du traitement de la douleur aux mamelons ; tendance vers une durée plus longue d'allaitement et d'allaitement exclusif dans le groupe lanoline[48].	Malgré le manque de données probantes sur son efficacité, l'APNO est fréquemment utilisé dans la pratique et peut permettre de venir en aide aux patientes qui souffrent de blessures aux mamelons.
CHLORHEXIDINE	• Une étude fait état de l'utilisation, à titre préventif, de chlorhexidine 0,2 % dans une base d'alcool en vaporisation sur les seins avant et après la tétée chez 100 femmes par rapport à un groupe de 100 femmes utilisant un vaporisateur d'eau distillée. Les auteurs ont noté une incidence moindre de trauma et d'inconfort aux mamelons dans le groupe traité et aucun effet indésirable chez les enfants[49]. • Bradycardies rapportées chez 1 nourrisson 48 heures après que la mère a commencé le traitement avec la chlorhexidine (430 mg/vaporisation) pour la prévention de la mastite ; amélioration de l'état de l'enfant quelques jours après l'arrêt de la chlorhexidine[50].	Étant donné le potentiel asséchant et irritant des antiseptiques topiques, ces agents ne sont pas utilisés dans la pratique.
GEL DE MENTHE POIVRÉE	• Chez des femmes allaitantes primipares, utilisation prophylactique associée à moins de mamelons craquelés comparé à un onguent de lanoline et à un onguent placebo[51].	Peu documenté et peu utilisé dans la pratique.
HYDROGELS	• En prévention des blessures aux mamelons, les hydrogels diminuent de façon significative le score de douleur par rapport à la lanoline et à la goutte de lait ; études financées par le fabricant[47,52]. • En traitement, les hydrogels diminuent de façon significative la douleur rapportée par les patientes, tout comme la lanoline associée à des boucliers, avec un effet plus important dans le groupe lanoline[53] ; étude randomisée contrôlée cessée prématurément à cause d'un taux d'infection significativement plus élevé dans le groupe hydrogel[53]. • Hydrogels aussi efficaces en traitement que la lanoline associée à des boucliers dans une autre étude ; tendance vers un taux de satisfaction plus élevé chez les mères utilisant les hydrogels ; taux d'infections non abordé[36]. • Enseignement sur les techniques d'allaitement et/ou interventions correctives par une consultante en allaitement dans chacun des groupes dans la majorité de ces études.	Les données sur l'efficacité des hydrogels sont variables, mais le confort et la sensation à l'application semblent plaire aux mères. L'incertitude quant au risque infectieux et le coût élevé des hydrogels n'en font pas des agents de première intention dans la pratique.

Onguent de lanoline	• Dans 3 études, la lanoline administrée en prévention à des femmes allaitantes durant le post-partum immédiat a démontré une efficacité équivalente à celle des autres traitements (goutte de lait, compresses chaudes, enseignement seul)[41,44,54]. Dans l'une de ces études, les compresses chaudes obtenaient le score de douleur le moins élevé[41]. • En prévention, score de douleur significativement inférieur avec les hydrogels par rapport à la lanoline ; étude financée par le fabricant des hydrogels[47]. Aucune infection rapportée dans le groupe hydrogels et 8 infections dans le groupe lanoline. Toutefois, taux d'infections dans le groupe lanoline similaire à l'incidence générale de mastite[47]. • Dans une étude expérimentale, la lanoline n'a pas démontré une efficacité statistiquement supérieure à celle du massage (chaque femme étant son propre témoin) pour diminuer la douleur du jour 1 à 5, mais elle a eu un effet significatif du jour 6 à 10 ; la lanoline serait donc plus efficace en traitement qu'en prévention[55]. • En traitement (femmes souffrant de blessures aux mamelons), la lanoline s'est révélée moins efficace que la goutte de lait et que l'enseignement seul (groupe contrôle) avec un temps de guérison plus long[43]. Dans une étude récente toutefois, la lanoline a démontré une efficacité supérieure par rapport à la goutte de lait (diminution plus rapide de la douleur, diminution des traumas du mamelon et meilleure guérison)[45]. • En traitement, la lanoline associée à des boucliers a démontré une plus grande efficacité que les hydrogels pour diminuer la douleur (les 2 traitements ont entraîné une diminution significative de la douleur) ; degré de guérison noté par le médecin significativement meilleur avec la lanoline[53]. Arrêt prématuré de l'étude à cause d'un taux élevé d'infections dans le groupe hydrogels[53]. La lanoline associée à des boucliers était aussi efficace en traitement que les hydrogels dans une autre étude ; taux d'infections non abordé[36]. • Enseignement sur les techniques d'allaitement et/ou interventions correctives par une consultante en allaitement dans chacun des groupes dans la majorité de ces études.	Bien que son efficacité soit difficile à évaluer et qu'elle ne soit pas toujours supérieure à celle des autres traitements, les nombreux avantages de la lanoline en font un traitement de première ligne. Le mythe répandu selon lequel la lanoline est associée à un risque élevé de réactions allergiques provient de vieilles études dans lesquelles la lanoline était utilisée pour traiter des patients hospitalisés souffrant d'eczéma[56]. Depuis ce temps, une diminution de la concentration en alcool libre de lanoline dans les préparations pharmaceutiques a ramené le risque de réaction allergique près de zéro, même chez les patientes qui souffrent d'eczéma.
Pansement absorbant - Mepilex[MD]	• 1 étude randomisée contrôlée sur l'utilisation du pansement absorbant en comparaison avec le traitement de routine est en cours et en balisera peut-être l'usage à l'avenir.	Utilisé dans certains centres pour le traitement des plaies profondes.

SUCRALFATE	• Dans une étude randomisée à double insu, l'application de sucralfate sur les mamelons a été associée à une diminution statistiquement significative du score de douleur au jour 9 par rapport au groupe contrôle (Glaxal Base[MD]) et non significative par rapport au groupe traité avec la lanoline[57]. Aucun effet indésirable n'a été rapporté ; le sucralfate est plus facile d'utilisation et mieux toléré que la lanoline[57].	Bien que peu étudié, le sucralfate en application topique se révèle utile pour traiter plusieurs patientes dans la pratique. Il est facile à fabriquer et à appliquer et comporte peu de risque pour la mère et le nouveau-né allaité (absorption orale < 5 %)[50]. L'aluminium contenu dans les comprimés de sucralfate est peu absorbé par voie gastro-intestinale ; il n'est donc pas nécessaire de nettoyer le mamelon avant la tétée.
VITAMINE E	• Aucune étude d'efficacité durant l'allaitement n'a été retracée. • Même après quelques jours seulement, l'application de vitamine E (huile prélevée d'une capsule) sur le mamelon et l'aréole a entraîné des niveaux sanguins augmentés de tocophérol (demeurant dans les écarts normaux) chez les nouveau-nés à terme allaités[58]. • Potentiel irritant en application topique.	Utilisation non recommandée pour cette indication.

Mastite

Définition

La mastite est une condition inflammatoire du sein qui s'accompagne ou non d'une infection. Elle se manifeste par la présence de sensibilité, de chaleur, de rougeur et d'œdème au niveau de la zone atteinte et par des symptômes de type grippal comme la fièvre, les frissons et un malaise généralisé[59]. La mastite peut être classifiée comme infectieuse ou non selon la concentration de bactéries et de leucocytes dans le lait ; ces tests biologiques sont cependant peu utilisés en clinique étant donné leur accès limité[59].

Épidémiologie

Selon les différentes définitions utilisées, la mastite touche entre 2 et 33 % des femmes qui allaitent[59]. Elle survient habituellement durant les premières semaines d'allaitement[59]. Si la présentation est généralement unilatérale, elle peut aussi être bilatérale. Environ 25 % des femmes qui allaitent identifient la mastite comme la cause principale de l'arrêt de l'allaitement maternel[59].

Étiologie et facteurs de risque

Les deux principales causes de la mastite sont la stase laiteuse et la présence sur le sein de lésions pouvant servir de porte d'entrée aux germes de la peau[59]. Lors d'une stase laiteuse, l'augmentation de la pression dans les alvéoles mammaires favorise le passage des composantes du lait vers l'espace interstitiel, ce qui déclenche une réponse inflammatoire[60]. De plus, le dommage tissulaire associé à

la réponse inflammatoire ou à la présence d'une blessure aux mamelons contribue à l'invasion bactérienne du tissu mammaire[60]. Les pathogènes associés à la mastite sont le *Staphylococcus spp.* ou, plus rarement, l'*Escherichia coli* et le *Candida spp.*[59].

La mastite infectieuse peut entraîner la formation d'un abcès mammaire qui se manifeste par la présence d'une masse palpable, douloureuse et chaude[60].

Évaluation clinique

En plus de l'approche globale suggérée à la section « Évaluation clinique de la dyade mère-enfant », les éléments suivants doivent être considérés en cas de mastite :

Évaluation de la mère

- Rechercher la présence d'éléments associés à une mastite (antécédent de mastite, symptômes pseudo-grippaux comme la fièvre, les frissons et un malaise généralisé)[59].

Examen des seins

- Rechercher la présence de sensibilité, de chaleur, de rougeur et d'œdème ;
- Rechercher la présence de plaies ou de blessures ayant pu provoquer une mastite ;
- Rechercher la présence d'une infection bactérienne ou fongique.

Mise au sein

- Évaluer les éléments pouvant provoquer une stase laiteuse (se référer à la section « Engorgement » du présent chapitre).

Traitements recommandés

Mesures non pharmacologiques

Le repos au lit ainsi qu'une hydratation et une alimentation adéquates sont des mesures essentielles, mais les conseils les plus importants sont ceux qui visent à favoriser l'écoulement du lait et à corriger la stase laiteuse[61,62]. En effet, l'interruption du drainage du sein atteint risque d'entraîner une aggravation de la stase laiteuse et l'apparition d'un abcès[61,63]. Il est recommandé de poursuivre l'allaitement et, si nécessaire, de s'adresser à une consultante en lactation pour améliorer les techniques d'allaitement[46,61,63]. L'application de compresses chaudes avant la tétée, l'allaitement fréquent en commençant par le côté atteint, l'orientation du nez ou du menton du nourrisson vers la zone affectée, le massage du sein (de la zone atteinte vers le mamelon) durant l'allaitement et l'expression du lait après l'allaitement permettent un drainage efficace du sein[46,61]. Des compresses froides peuvent être utilisées après l'allaitement pour réduire la douleur et l'enflure[61]. Les femmes qui décident de cesser l'allaitement devraient exprimer leur lait manuellement ou à l'aide d'un tire-lait.

Malgré une concentration en bactéries augmentée dans le lait maternel, la poursuite de l'allaitement durant une mastite infectieuse n'a pas été associée à une augmentation des risques pour le nourrisson[61,63]. La mère et l'enfant sont colonisés par les mêmes germes, et certaines composantes anti-inflammatoires et protectrices du lait sont plus abondantes durant la mastite[46,63].

L'application locale de tranches de pommes de terre crues et humides ainsi que l'utilisation d'une brosse à dents électrique pour masser la zone atteinte sont des pratiques qui n'ont pas été évaluées scientifiquement et qui ne sont pas conseillées[46].

TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

Puisque la douleur peut nuire au réflexe d'éjection, les patientes sont encouragées à utiliser un analgésique au besoin[61]. L'efficacité des analgésiques chez la femme atteinte d'une mastite n'a pas été étudiée, mais on peut supposer qu'un AINS comme l'ibuprofène est plus intéressant que l'acétaminophène pour soulager ce type de douleur[46,61,62].

Il n'existe pas de consensus sur les indications de l'antibiothérapie, l'agent à utiliser, le meilleur moment pour commencer l'antibiotique et la durée du traitement. Selon une revue systématique du groupe Cochrane, les données disponibles sont insuffisantes pour évaluer l'effet de l'antibiothérapie sur la mastite[62]. Si les symptômes sont légers et présents depuis moins de 24 heures, les mesures non pharmacologiques seules peuvent être suffisantes. Si la présentation est aiguë ou que les symptômes ne s'améliorent pas dans les 12 à 24 heures, un traitement antibiotique devrait être administré[46,61]. Une antibiothérapie ciblant les pathogènes typiquement en cause est recommandée, et la durée du traitement est habituellement de 10 à 14 jours (voir tableau IV)[46,61,63]. Les données d'innocuité des antibiotiques sont présentées dans le chapitre 29 « Anti-infectieux durant l'allaitement ».

La mère devrait observer une amélioration de ses symptômes dans les 48 heures suivant le début d'un traitement adéquat[61,62]. En cas d'échec, une culture du lait maternel est recommandée et le traitement est réévalué afin d'obtenir une couverture empirique contre le *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM) et le *S. epidermidis*[61]. D'autres diagnostics peuvent également être envisagés.

Un groupe de chercheurs a récemment publié deux études cliniques sur la supplémentation orale en probiotiques pour le traitement de la mastite[64,65]. Ces études suggèrent une efficacité de *L. fermentum*, *L. gasseri* et *L. salivarius* pour normaliser la concentration lactée en staphylocoques et soulager les symptômes maternels. Les probiotiques seuls offrent un profil de tolérance favorable comparativement aux antibiotiques. D'autres études sont cependant nécessaires pour mieux comprendre le mécanisme d'action des probiotiques et recommander leur utilisation pour le traitement de la mastite.

L'identification d'une collection liquidienne à l'échographie permet de diagnostiquer un abcès[61,63]. Le pus est idéalement drainé par aspiration, mais une incision peut parfois être nécessaire selon la présentation[61,63]. La poursuite de l'allaitement est encouragée, à moins qu'une incision complique la mise au sein[61,63]. Le lait devrait alors être drainé par une autre méthode. L'antibiothérapie devrait couvrir un potentiel SARM et être adaptée en fonction des résultats de culture de pus[61].

Tableau IV
Traitements recommandés pour la mastite durant l'allaitement

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie	Recommandations, commentaires
Soulagement de la douleur			
Traitements recommandés	**Acétaminophène**	• 500 à 1 000 mg par voie orale toutes les 4 à 6 heures au besoin (maximum 4 000 mg par jour).	Analgésique de première intention chez les femmes qui allaitent.
	Ibuprofène	• 400 à 600 mg par voie orale 4 fois par jour au besoin.	AINS de première intention chez les femmes qui allaitent.
Traitement de l'infection			
Première intention	**Cloxacilline**	• 500 mg par voie orale 4 fois par jour pendant 10 à 14 jours.	
	Céphalexine	• 500 mg par voie orale 4 fois par jour pendant 10 à 14 jours.	
Autres traitements par voie orale	**Amoxicilline/ clavulanate**	• 875/125 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 10 à 14 jours.	
	Triméthoprime/ sulfaméthoxazole	• 1 comprimé DS (160/800 mg) par voie orale 2 fois par jour pendant 10 à 14 jours.	En cas de résistance bactérienne aux autres options de traitement ou d'allergie aux pénicillines ou aux céphalosporines.
	Clindamycine	• 300 mg par voie orale 4 fois par jour pendant 10 à 14 jours.	En cas de résistance bactérienne aux autres options de traitement ou d'allergie aux pénicillines ou aux céphalosporines.
Traitements par voie intraveineuse	**Cloxacilline**	• 1 à 2 g par voie intraveineuse toutes les 4 à 6 heures*.	En cas d'infection grave justifiant un traitement intraveineux, favoriser d'autres agents couvrant le *S. epidermidis* et le SARM.
	Céfazoline	• 1 à 2 g par voie intraveineuse toutes les 8 heures*.	En cas d'infection grave justifiant un traitement intraveineux, favoriser d'autres agents couvrant le *S. epidermidis* et le SARM.

Traitements par voie intraveineuse (suite)	**CLINDAMYCINE**	• 600 mg par voie intraveineuse toutes les 8 heures*.	En cas d'infection grave justifiant un traitement intraveineux, de résistance bactérienne aux autres options de traitement ou d'allergie aux pénicillines ou aux céphalosporines.
	VANCOMYCINE	• 1 g par voie intraveineuse toutes les 12 heures*.	En cas d'infection grave justifiant un traitement intraveineux, de résistance bactérienne aux autres options de traitement ou d'allergie aux pénicillines ou aux céphalosporines.

*Continuer jusqu'à 48 heures afébrile puis compléter avec un traitement par voie orale pour un total de 10 à 14 jours

Candidose mammaire

Définition

La candidose mammaire est une infection fongique généralement causée par le *Candida albicans*[15,46,66]. Elle peut se manifester par des changements cutanés (peau luisante, desquamation, rougeur), de la douleur et une sensation de coup de poignard ou de brûlure au niveau du sein, de l'aréole ou du mamelon[9,66]. Peu d'études ont évalué la correspondance entre la symptomatologie et la présence de *Candida albicans*[9]. Si certains auteurs considèrent qu'une combinaison de ces symptômes offre une bonne valeur prédictive de la présence d'une candidose mammaire, d'autres remettent en question ces indicateurs cliniques[9,66].

Épidémiologie

Bien que peu documentée, l'incidence de la candidose mammaire est estimée à environ 20 % des femmes qui allaitent entre deux et neuf semaines du post-partum[66]. Le risque de sevrage précoce est deux fois plus élevé chez les femmes atteintes de candidose mammaire[66].

Étiologie et facteurs de risque

Le *Candida albicans* est un organisme normalement présent sur la peau, dans le système gastro-intestinal et au niveau génito-urinaire[15]. En présence d'une barrière épithéliale intacte, la croissance de ce pathogène est équilibrée par la flore environnante. Toutefois, la présence d'une réaction inflammatoire comme la mastite peut favoriser l'infection des tissus par cet organisme[60]. Les facteurs de risque identifiés sont la présence d'une candidose vulvovaginale ou d'un diabète, la prise d'antibiotiques par la mère, les blessures aux mamelons et l'utilisation de sucettes d'amusement[9,15,67,68]. Le bébé atteint d'une candidose peut transmettre l'infection à sa mère.

Il est historiquement reconnu que la candidose mammaire est causée par le *Candida albicans*[15,46,66]. Aujourd'hui toutefois, l'étiologie de cette condition est

controversée, car le *Candida albicans* n'est pas toujours retrouvé dans le lait des mères qui présentent les symptômes classiques de la candidose mammaire[69-71]. Il est possible que des germes de la peau, comme le *S. epidermidis*, soient impliqués dans cette condition[69,72]. Le diagnostic de la candidose mammaire se fait par l'exclusion des autres causes possibles de douleur au sein et l'évaluation de la symptomatologie de la mère et de la réponse au traitement.

Évaluation clinique

En plus de l'approche globale suggérée à la section « Évaluation clinique de la dyade mère-enfant », les éléments suivants doivent être considérés en cas de candidose mammaire :

Évaluation de la mère

- Identifier les éléments pouvant prédisposer la mère à une candidose mammaire ;
- Questionner la mère sur le type de douleur ressentie.

Examen des seins

- Rechercher la présence de changements cutanés (peau luisante, desquamation et rougeur) ;
- Rechercher la présence de plaies ou de blessures aux mamelons pouvant provoquer une candidose.

Évaluation du bébé

- Examiner systématiquement la bouche du bébé et rechercher la présence de plaques blanches sur la langue, les lèvres, le palais et les joues ; les plaques ont une apparence de lait caillé et ne disparaissent pas lorsqu'on les frotte ;
- Rechercher la présence d'une infection d'allure fongique à des sites autres que la bouche (fesses, aines, aisselles, etc.).

Traitements recommandés

Mesures non pharmacologiques

Les mesures suivantes visent à éliminer le réservoir de micro-organismes, à favoriser la guérison et à réduire le risque d'infection chronique ou récurrente :

- Garder les mamelons au sec en exposant les seins à l'air lorsque possible[73,74] ;
- Faire bouillir quotidiennement durant 20 minutes les articles qui entrent en contact avec les seins de la mère (boucliers, pièces du tire-lait, etc.) ou la bouche du bébé (tétines, sucettes, jouets de dentition, etc.)[46,73,74] ;
- Laver quotidiennement les soutiens-gorge, les serviettes et les débarbouillettes à l'eau chaude et savonneuse puis sécher à haute température[15,73,74] ;
- Si des compresses d'allaitement sont utilisées, changer de compresses à chaque mise au sein et éviter celles qui sont doublées de plastique[73,74] ;

- Se laver les mains avant et après chaque boire et après chaque changement de couche[73,74].

TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

En cas de douleur associée à la candidose mammaire, les patientes sont encouragées à utiliser un analgésique au besoin. Un AINS comme l'ibuprofène est probablement plus intéressant que l'acétaminophène pour soulager ce type de douleur[46].

Le traitement de la candidose mammaire n'a pas été étudié adéquatement. Parmi les traitements possibles figurent des régimes anecdotiques et empiriques[15,74]. Un sondage effectué auprès d'experts membres de l'Academy of Breastfeeding Medicine illustre une pratique clinique qui varie selon l'expérience et suggère des pistes de traitement (voir tableau V)[75]. Les données d'efficacité des traitements possibles sont résumées dans le tableau VI.

En raison de leur grande proximité lors de l'allaitement, la mère et l'enfant sont une source de recolonisation l'un pour l'autre. Il est donc primordial de les traiter simultanément en cas de candidose mammaire ou de muguet. Le traitement simultané est recommandé même en l'absence de preuve clinique d'infection chez l'un des membres de la dyade d'allaitement[15,63,74]. Les infections fongiques concomitantes comme la dermite de couche et la candidose vulvovaginale doivent également être traitées[15]. Le lait exprimé ne peut être conservé pour une utilisation future à moins qu'il ne soit d'abord pasteurisé[15,73].

En cas d'échec, une culture du lait maternel peut être envisagée ainsi qu'une couverture empirique contre le *S. epidermidis*. D'autres diagnostics peuvent également être envisagés.

Tableau V
Traitements recommandés pour la candidose mammaire avec ou sans muguet chez le nourrisson

Ligne thérapeutique	Traitement de la mère	Traitement du nourrisson	Recommandations, commentaires
Soulagement de la douleur maternelle			
Traitements recommandés	• Acétaminophène 500 à 1 000 mg par voie orale toutes les 4 à 6 heures au besoin (maximum 4 000 mg par jour).		Analgésique de première intention chez les femmes qui allaitent.
	• Ibuprofène 400 à 600 mg par voie orale 4 fois par jour au besoin.		AINS de première intention chez les femmes qui allaitent.

Traitements recommandés pour la candidose mammaire superficielle			
Première intention	• Clotrimazole crème 1 % ou miconazole crème 2 % en application en couche mince sur le mamelon et l'aréole après chaque tétée jusqu'à 1 semaine après la résolution des symptômes.	**Nourrisson sans muguet :** • Nystatine 100 000 à 200 000 unités en badigeonnage buccal 4 fois par jour après la tétée. **Nourrisson avec muguet :** • Nystatine 100 000 à 200 000 unités en badigeonnage buccal 4 fois par jour après la tétée. ou • Clotrimazole crème 1 % ou miconazole crème 2 % en application buccale en couche mince 4 fois par jour après la tétée.	Il est déconseillé d'enlever l'excédent de crème sur le sein de la mère avant la prochaine tétée[46]. Dans la pratique, les crèmes vaginales d'azoles topiques sont utilisées pour l'application sur le sein de la mère et la muqueuse buccale du bébé. Pour le nourrisson, la suspension orale de nystatine est simple à utiliser étant donné sa formulation liquide. Le nourrisson doit être traité pendant la même période que la mère.
Autre traitement possible	• Violet de gentiane solution 0,25 à 0,5 % en badigeonnage 1 à 2 fois par jour pendant 3 à 7 jours (maximum 7 jours) ; appliquer d'abord dans la bouche du bébé à l'aide d'un coton-tige ; mettre ensuite l'enfant au sein, après quoi les aréoles de la mère devraient être violettes (si ce n'est pas le cas, la mère peut appliquer une quantité supplémentaire sur les aréoles et les mamelons après la tétée) ; il est aussi possible de peindre les mamelons et l'aréole avant de mettre le bébé au sein[15,46,50,63,73,76,77].		Choisir un produit sans méthanol[76] ; préférer si possible les préparations sans éthanol (les solutions en contenant jusqu'à 10 % peuvent être utilisées)[46,50]. Si nécessaire, la solution peut être diluée avec de l'eau pour obtenir la concentration désirée. Les parents devraient surveiller la bouche du nourrisson durant le traitement et cesser l'utilisation en présence d'ulcération ou d'irritation[46,76].
Traitements recommandés pour la candidose mammaire grave			
Première intention	• Clotrimazole crème 1 % ou miconazole crème 2 % en application en couche mince sur le mamelon et l'aréole après chaque tétée jusqu'à 1 semaine après la résolution des symptômes. ou • Fluconazole 200 à 400 mg par voie orale pour une dose puis 100 à 200 mg par voie orale 1 fois par jour jusqu'à 1 semaine après la résolution des symptômes (durée totale d'environ 2 à 3 semaines)[15,46]. Des doses plus faibles sont parfois utilisées[78].	**Nourrisson sans muguet :** • Nystatine 100 000 à 200 000 unités en badigeonnage buccal 4 fois par jour après la tétée. • Les azoles topiques ou le fluconazole oral (voir ci-après) peuvent être envisagés au cas par cas si la candidose mammaire persiste.	Il est déconseillé d'enlever l'excédent de crème sur le sein de la mère avant la prochaine tétée[46]. Dans la pratique, les crèmes vaginales d'azoles topiques sont utilisées pour l'application sur le sein de la mère et la muqueuse buccale du bébé. Pour le nourrisson, la suspension orale de nystatine est simple à utiliser étant donné sa formulation liquide. Le nourrisson doit être traité pendant la même période que la mère. Le fluconazole est utilisé si le traitement topique est inefficace ou si la dyade est gravement affectée.

Première intention (suite)		**Nourrisson avec muguet :** • Nystatine 100 000 à 200 000 unités en badigeonnage buccal 4 fois par jour après la tétée. ou • Clotrimazole crème 1 % ou miconazole crème 2 % en application buccale en couche mince 4 fois par jour après la tétée. ou • Fluconazole 6 mg/kg par voie orale pour 1 dose puis 3 mg/kg par voie orale 1 fois par jour pendant la même période de traitement que la mère.	Dans les cas où le fluconazole est efficace, les patientes observent un soulagement après 3 ou 4 jours[46]. Le traitement est souvent poursuivi jusqu'à 1 semaine après la résolution des symptômes (minimum 2 semaines). En l'absence d'amélioration après 10 jours, le traitement peut être cessé, car il ne fonctionnera probablement pas[46].
Autre traitement possible	• Violet de gentiane solution 0,25 à 0,5 % en badigeonnage 1 à 2 fois par jour pendant 3 à 7 jours (maximum 7 jours) ; appliquer d'abord dans la bouche du bébé à l'aide d'un coton-tige ; mettre ensuite l'enfant au sein, après quoi les aréoles de la mère devraient être violettes (si ce n'est pas le cas, la mère peut appliquer une quantité supplémentaire sur les aréoles et les mamelons après la tétée) ; il est aussi possible de peindre les mamelons et l'aréole avant de mettre le bébé au sein[15,46,50,63,73,76,77].		Choisir un produit sans méthanol[76] ; préférer si possible les préparations sans éthanol (les solutions en contenant jusqu'à 10 % peuvent être utilisées)[46,50]. Si nécessaire, la solution peut être diluée avec de l'eau pour obtenir la concentration désirée. Les parents devraient surveiller la bouche du nourrisson durant le traitement et cesser l'utilisation en présence d'ulcération ou d'irritation[46,76].

Tableau VI
Données sur l'efficacité et l'innocuité des traitements pour la candidose mammaire durant l'allaitement

Médicament	Données d'efficacité et d'innocuité	Recommandations, commentaires
CLOTRIMAZOLE **MICONAZOLE** **NYSTATINE** - Antifongiques topiques	Efficacité : • Les azoles topiques sont supérieurs à la nystatine pour le traitement de la candidose mammaire[15,46,74]. • En plus de leurs propriétés antifongiques, les azoles topiques agissent contre le *S. aureus* et le *S. epidermidis*[79].	Puisque la nystatine est disponible en solution orale, cet agent est souvent préféré pour traiter le nourrisson. Les crèmes de clotrimazole et de miconazole peuvent être appliquées dans la bouche du bébé au besoin. Les azoles topiques constituent le premier choix de traitement pour la mère. Dans le contexte où l'étiologie de la candidose mammaire est remise en question, les propriétés antistaphylocoques des azoles topiques représentent un avantage.

Extrait de graines de pamplemousse	**Efficacité :** • Selon une étude *in vitro*, les effets antimicrobiens des extraits de graines de pamplemousse résultent des agents de conservation qu'ils contiennent[80].	En l'absence de données probantes, l'extrait de graines de pamplemousse n'est pas recommandé. Le Dr Jack Newman suggère une application sur les mamelons et l'aréole, une prise orale et un ajout à l'eau de lessive en présence de cas réfractaires[46].
Fluconazole	**Efficacité :** • Dans une étude observationnelle australienne, 96 femmes ont été traitées avec 150 mg par voie orale tous les 2 jours jusqu'à résolution de la douleur ; médiane de 6 doses requises (écart 1 à 29 doses)[78]. • Selon l'expérience clinique, une dose unique ou des doses de 50 mg par jour ne sont pas efficaces[63,69]. • Aucune étude n'a été retracée pour les doses utilisées dans la pratique. **Innocuité :** • Voir le chapitre 29 « Anti-infectieux durant l'allaitement ».	Peu documenté mais couramment utilisé. Le fluconazole se retrouve dans le lait maternel, mais la dose reçue par le nourrisson est insuffisante pour le traiter.
All Purpose Nipple Ointment (APNO)	**Efficacité :** • Aucune donnée n'a été retracée.	Cet onguent requiert une préparation magistrale en pharmacie. Il est possible que cette combinaison soit prescrite par téléphone sans examen préalable de la patiente et sans diagnostic, ce qui n'est pas souhaitable[15]. Le Dr Newman recommande cette combinaison en première ligne de traitement pour la mère[46] ; d'autres la considèrent en cas d'inflammation ou lorsqu'une surinfection bactérienne ne peut être exclue[74] ; d'autres encore la déconseillent parce qu'ils craignent qu'elle soit inefficace et que la patiente développe une résistance[15].
Probiotiques	**Efficacité :** • Aucune donnée n'a été retracée. **Innocuité :** • Voir le chapitre 7 « Produits de santé naturels ».	En l'absence de données probantes, il est difficile de recommander les probiotiques pour le traitement de la candidose mammaire. Certains cliniciens croient qu'il peut être utile d'augmenter sa consommation en probiotiques (*Lactobacillus acidophilus* et *Bifidobacterium spp.*)[15,46].
Violet de gentiane	**Efficacité :** • Antifongique traditionnellement utilisé pour le traitement de la candidose mammaire mais non étudié[15,76]. • Efficacité non documentée en allaitement ; effet comparable au kétoconazole oral et supérieur à la nystatine dans le traitement de la candidose oropharyngée[81]. • En plus de ses propriétés antifongiques, le violet de gentiane offre une couverture contre les staphylocoques[50,82].	En raison de son potentiel irritant et salissant, ce traitement est recommandé comme une alternative aux antifongiques conventionnels[15,63,73,76,86]. Dans le contexte où l'étiologie de la candidose mammaire est remise en question, les propriétés antistaphylocoques du violet de gentiane peuvent être un avantage. En l'absence d'amélioration des symptômes après 3 jours d'utilisation, le traitement peut être cessé, car il ne fonctionnera probablement pas. Si la candidose n'est pas complètement résolue après 3 jours, le traitement peut être poursuivi pour un maximum de 7 jours au total[46,50,73,76].

VIOLET DE GENTIANE (suite)	Innocuité : • Plutôt bien toléré ; coloration mauve de la bouche du nourrisson et des seins de la mère durant le traitement ; tache les vêtements ; sécheresse du mamelon rapportée[46,50,82]. • Notification de 12 cas de nourrissons ayant développé une irritation et une ulcération de la bouche durant le traitement avec une concentration de 0,5 à 2 % ; une concentration de 0,25 à 0,5 % est moins irritante qu'une concentration de 1 à 2 % et serait tout aussi efficace[77,82-85].	

Insuffisance de la production lactée

Définition

L'insuffisance de la production lactée fait référence à une production quotidienne de lait maternel qui ne répond pas aux besoins énergétiques du bébé.

Épidémiologie

L'incidence de l'insuffisance de production de lait est mal décrite. La coexistence entre la perception d'insuffisance et l'insuffisance réelle rend le phénomène complexe à étudier. En général, les femmes qui allaitent perçoivent une insuffisance de leur production de lait lorsque le bébé pleure après le boire, qu'il demande le sein pour de longues périodes ou qu'il présente un gain de poids insuffisant[87].

Dans une étude prospective menée auprès de mères allaitant exclusivement, 15 % des femmes percevaient une insuffisance de leur production de lait deux à trois semaines après l'accouchement[88]. Dans cette étude, plus des deux tiers des cas d'insuffisance de production lactée étaient liés à une gestion inefficace de l'allaitement plutôt qu'à une condition ou à une pathologie chez la mère. La perception d'un manque de lait est l'une des premières causes de sevrage précoce[87,89].

Étiologie et facteurs de risque

Plusieurs facteurs ont été associés à une production de lait insuffisante, notamment des conditions maternelles (fatigue, stress, pressions familiales, douleur, anémie, hypothyroïdie, troubles hypophysaires, rétention placentaire, nouvelle grossesse, chirurgie mammaire, insuffisance glandulaire, infections, etc.), des habitudes de vie (tabagisme, consommation d'alcool) et la prise de médicaments (agonistes dopaminergiques, clomiphène, inhibiteurs de monoamine oxydase, œstrogènes, pseudoéphédrine, vitamine B_6 à haute dose ; moins bien décrit pour les anticholinergiques et les diurétiques)[15,50,90]. Toute difficulté rencontrée pendant

l'allaitement peut, si elle n'est pas prise en charge adéquatement et rapidement, entraîner une diminution de la production lactée.

La perception d'insuffisance de la production de lait peut être associée à différents facteurs psychosociaux et physiologiques. Les habiletés de la mère et de l'enfant, la perception d'auto-efficacité de la mère et le type d'allaitement pratiqué (exclusif ou partiel) sont tous des facteurs associés à une perception d'insuffisance de la production lactée[91].

Évaluation clinique

En plus de l'approche globale suggérée à la section « Évaluation clinique de la dyade mère-enfant », les éléments suivants doivent être considérés en cas de production de lait insuffisante :

Évaluation de la mère

- Évaluer les conditions et les facteurs de risque prédisposant la mère à une production de lait insuffisante ;
- Questionner la mère sur les indices qui lui font croire qu'elle manque de lait.

Examen des seins

- Identifier les conditions pouvant nuire à l'allaitement maternel (blessures aux mamelons, mastite, candidose, vasospasme, etc.).

Mise au sein

- Évaluer l'accessibilité au sein (cohabitation ou séparation de la mère et du bébé) ;
- Évaluer la fréquence des tétées sur une période de 24 heures ;
- Évaluer les conditions maternelles pouvant affecter la fréquence des tétées (douleur, condition médicale, médication, etc.) et l'écoulement du lait (anatomie, seins volumineux, œdème, mamelons particuliers, etc.) ;
- Évaluer les conditions chez le bébé pouvant affecter la fréquence des tétées (douleur, condition médicale, exposition médicamenteuse en période prénatale et postnatale, etc.) et la consommation de lait (anatomie, habiletés de succion, somnolence, administration de lait de formule, etc.) ;
- Si la femme utilise un tire-lait, évaluer la fréquence et la durée des séances d'expression de lait.

Évaluation du bébé

- Noter le gain de poids et le nombre de couches souillées (mictions et selles) chaque jour, l'état de satiété du bébé après les boires et le recours au lait de formule.

Traitements recommandés

MESURES NON PHARMACOLOGIQUES

Après l'évaluation clinique de la patiente, les mesures non pharmacologiques constituent la pierre angulaire du traitement[46,92]. En voici quelques exemples :

- Recommander le contact peau à peau entre la mère et l'enfant, encourager le massage du sein et suggérer des techniques de relaxation pour faciliter le réflexe d'éjection et l'écoulement du lait ;
- Aider la mère et l'enfant à avoir une mise au sein optimale ;
- Effectuer une compression du sein pendant la tétée pour augmenter le débit de lait reçu par le bébé ;
- Soulager toute douleur aux seins et en traiter la cause ;
- Souligner l'importance de l'allaitement à la demande, sans restriction quant à la fréquence et à la durée ;
- Conseiller à la mère de diminuer ou de cesser l'utilisation du lait de formule en utilisant un dispositif adéquat pour supplémenter si nécessaire ;
- Pour les mères d'enfants malades ou prématurés, enseigner l'expression manuelle pour extraire le colostrum, recommander un tire-lait électrique double de niveau hospitalier et combiner les techniques d'expression manuelle au tire-lait électrique ;
- Si possible, cesser toute médication qui pourrait diminuer la production lactée.

TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

L'organisme international Academy of Breastfeeding Medicine a révisé ses lignes directrices sur les galactogogues en s'appuyant sur les nouvelles données disponibles et les principes de la médecine fondée sur la preuve. Si les recommandations antérieures accordaient une place importante à l'utilisation des galactogogues, les nouvelles recommandations mettent l'accent sur l'importance du soutien et des conseils sur les techniques d'allaitement[92].

Lorsqu'un galactogogue est envisagé, une prise en charge par une consultante en allaitement est recommandée pour l'évaluation initiale, l'optimisation des techniques d'allaitement et le suivi de l'efficacité. Il importe de connaître les ressources disponibles dans sa région afin de pouvoir orienter les mères adéquatement. Les traitements recommandés sont présentés dans le tableau VII et les données d'efficacité et d'innocuité des traitements possibles sont résumées dans le tableau VIII.

Tableau VII
Traitements recommandés pour l'insuffisance de la production lactée

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie	Recommandations, commentaires
Traitement recommandé	**Dompéridone**	• 10 à 20 mg par voie orale 3 fois par jour.	Si un galactogogue doit être utilisé, la dompéridone est privilégiée vu son profil d'innocuité favorable et son faible passage dans le lait maternel. Délai d'action de 48 heures souvent rapporté[93-95]. Certains cliniciens recommandent d'attendre 4 à 6 semaines avant de conclure à l'inefficacité du traitement, mais un tel délai peut paraître long[46]. Une diminution de la production lactée accompagne souvent l'arrêt du traitement et un sevrage graduel est recommandé (diminuer de 10 mg par semaine selon la réponse, avec un retour au palier précédent en cas de diminution de la production lactée)[46]. Une dose de 30 mg par jour suffit amplement pour atteindre des niveaux de prolactine (PRL) permissifs à l'allaitement[9,94,96,97]. Toutefois, des schémas posologiques plus agressifs (jusqu'à 40 mg 4 fois par jour durant plusieurs semaines, voire plusieurs mois) sont parfois utilisés dans la pratique[46]. La surveillance des interactions médicamenteuses potentielles est essentielle (effet additif avec les médicaments prolongeant l'intervalle QT, voir www.torsades.org ; augmentation des concentrations plasmatiques avec les médicaments inhibant le CYP 3A4).
Autres traitements	**Fenugrec**	• 3 capsules par voie orale 3 fois par jour.	À ce jour, aucun produit homologué par Santé Canada ne contient que du fenugrec comme ingrédient médicinal. Selon le Dr Jack Newman, le traitement est plus susceptible de fonctionner durant le postpartum immédiat et le délai d'action serait d'environ 12 à 24 heures[46]. En cas d'inefficacité, le traitement peut être cessé sans précaution particulière. Si le traitement fonctionne, il est possible de le cesser brusquement ou de faire un sevrage sur environ 1 semaine[46]. Le fenugrec pourrait théoriquement augmenter l'effet des médicaments hypoglycémiants, anticoagulants ou antiplaquettaires et diminuer l'absorption d'autres médicaments[98]. Risque d'allergie croisée avec les pois chiches et les arachides[98].

Autres traitements	**MÉTOCLOPRAMIDE**	• 10 mg par voie orale 3 fois par jour.	Peu utilisé en raison de son profil d'effets indésirables. Lorsque le médicament est jugé efficace, le délai d'action est de 2 à 5 jours suivant le début du traitement[99-101]. Selon certaines études, l'effet se poursuit plusieurs semaines après l'arrêt du traitement, alors que d'autres rapportent un effet limité à la durée du traitement[100-104]. Dans la pratique, une diminution de la production lactée accompagne souvent l'arrêt du traitement : un sevrage graduel est donc recommandé[9]. Si la mère répond bien au traitement, il peut être poursuivi durant 2 semaines puis cessé graduellement[9]. En cas d'inefficacité, le traitement peut être cessé sans précaution particulière.

Avant de survoler les différents galactogogues, il est suggéré de se familiariser avec la physiologie de la lactation, qui est abordée dans le chapitre 4 « Connaissances de base sur l'utilisation des médicaments au cours de l'allaitement ».

La grande majorité des galactogogues disponibles agissent en augmentant les niveaux circulants de PRL[9,92]. Cette hormone est d'ailleurs la principale responsable de la biosynthèse du lait. En son absence, la production de lait cesse[9]. Toutefois, il n'existe pas de corrélation entre les niveaux sanguins de PRL et la synthèse du lait à court terme[9,92,105]. L'important est d'avoir des niveaux de PRL permissifs à l'allaitement[105].

La PRL est essentielle à la production lactée, mais plusieurs autres hormones sont également importantes. C'est probablement ce qui explique que les galactogogues ne fonctionnent pas pour toutes les patientes.

Tableau VIII
Données sur l'efficacité et l'innocuité des traitements pour l'insuffisance de la production lactée

Médicament	Données d'efficacité et d'innocuité	Recommandations, commentaires
Antagonistes dopaminergiques		
CHLORPROMAZINE	**Efficacité :** • En psychiatrie, galactorrhée rapportée chez plus de 25 % des patientes selon la dose utilisée[106,107]. • Quelques notifications de cas d'utilisation de la chlorpromazine comme galactogogue[108,109]. **Innocuité :** • Voir le chapitre 46 « Maladie bipolaire et troubles psychotiques » pour les données d'innocuité en allaitement.	La chlorpromazine est un neuroleptique particulièrement sédatif et possède une longue demi-vie d'élimination. Son utilisation comme galactogogue n'est pas recommandée.

Dompéridone	**Efficacité :** • 1 publication souvent citée comme une preuve de l'efficacité de la dompéridone est limitée par sa petite taille ainsi que par l'absence d'information sur la randomisation, les caractéristiques démographiques maternelles, l'enseignement et le soutien[93]. • 3 études randomisées contre placebo et à double insu ont évalué la dompéridone chez des mères exprimant leur lait avec un tire-lait électrique pour un bébé prématuré. La première est de petite taille et limitée par un taux de perte au suivi de 36 % (4 patientes sur 11) dans le groupe dompéridone[94]. La seconde, avec un plan chassé-croisé, a montré une réponse pour 4 patientes sur 6[97]. La troisième, qui porte sur 46 femmes, a montré une augmentation supérieure de la production lactée avec une dose de 30 mg par jour de dompéridone (de 184 à 380 mL par jour, soit 267 %) comparativement au groupe placebo (de 218 à 250 mL par jour, soit 19 %, p=0,005)[95]. • Doses étudiées : 10 à 20 mg par voie orale 3 fois par jour durant 1 à 2 semaines[94,95,97]. Une étude suggère que les patientes qui répondent favorablement à une dose de 30 mg par jour peuvent répondre encore mieux à une dose de 60 mg par jour ; pas de bénéfices supplémentaires à augmenter la dose pour les non répondantes[97]. • Dans 2 études cliniques portant sur 17 femmes sous dompéridone, un effet persistant a été noté après l'arrêt du traitement[93]. Le résumé d'une étude observationnelle suggère également qu'un sevrage peut être effectué (par paliers sur 2 à 4 semaines) sans nuire à l'allaitement[110]. **Innocuité pour le nourrisson :** • Maximum 0,03 % de la dose pédiatrique (n=24 ; 20-60 mg par jour)[94,97,111,112]. • Aucun effet indésirable n'a été rapporté chez 37 nourrissons[93-95] ; bon recul clinique[46]. • Aucun effet observé sur la composition du lait maternel, mis à part une augmentation de la teneur en calcium[95]. **Innocuité pour la mère :** • La Food and Drug Administration (FDA) a mis les mères qui allaitent en garde contre le risque d'arythmie cardiaque associé à l'usage de la dompéridone ; avis basé sur l'administration de dompéridone par voie intraveineuse à des patients très malades ; la dompéridone n'est pas disponible sur le marché américain[113]. • Santé Canada a émis un avis recommandant l'utilisation de faibles doses de dompéridone au début du traitement et l'augmentation progressive de la posologie chez les patients qui présentent des facteurs de risque d'événements cardiaques[114].	Les études disponibles sur la dompéridone sont limitées par leur petite taille et leur courte durée. Ce galactogogue a été principalement étudié chez les mères d'enfants prématurés, mais il est utilisé pour d'autres populations dans la pratique. Des cliniciens recommandent de doser la PRL afin d'identifier les mères qui répondront au traitement, mais ce suivi est rarement effectué dans la pratique[9]. Les doses habituelles (10 à 20 mg par voie orale 3 fois par jour) posent peu de risques cardiovasculaires vu la faible prédisposition des patientes jeunes et en santé aux événements cardiaques graves. La vigilance est de mise afin de détecter toute interaction médicamenteuse au CYP 3A4 ou facteur de risque clinique qui pourrait allonger excessivement l'intervalle QT. Un suivi incluant un électrocardiogramme peut être recommandé pour les cas plus complexes où d'autres facteurs de risque d'arythmie sont présents. En cas d'inefficacité, le traitement peut être cessé sans précaution particulière. Si le traitement fonctionne, il peut être poursuivi pendant 2 semaines puis sevré graduellement. Il arrive fréquemment qu'on choisisse de diminuer la dose quotidienne de 10 mg chaque semaine selon la réponse et de retourner au palier précédent en cas de diminution de la production lactée[46].

MÉTOCLOPRAMIDE	**Efficacité :** • 2 études suggèrent qu'une dose de 30 mg par jour ne permet pas d'atteindre la pleine capacité de l'hypophyse à libérer la PRL, mais cette dose suffit amplement pour atteindre des niveaux de PRL permissifs à l'allaitement[102,103,115,116]. • Galactogogue qui a été le plus étudié ; la majorité des études sont limitées par le manque de rigueur de leur devis, l'absence d'enseignement des bonnes pratiques d'allaitement aux patientes ou l'utilisation de pratiques nuisibles à l'allaitement maternel[99-104,115-120]. • Dans une étude randomisée à double insu comparant le métoclopramide à un placebo chez 20 mères ayant tout juste accouché par césarienne, aucune différence n'a été observée entre les groupes quant au taux d'allaitement[121]. • Dans 2 autres études comparant le métoclopramide à un placebo chez 79 mères qui exprimaient leur lait avec un tire-lait électrique durant le post-partum immédiat pour leur bébé prématuré, aucune différence n'a été observée entre les groupes quant à la quantité de lait produite ou à la durée de l'allaitement[122,123]. • 2 études ont évalué l'efficacité du métoclopramide chez des mères dont l'allaitement était insuffisant ou dont le nourrisson avait un gain de poids ralenti ; les résultats n'ont pas permis de démontrer la supériorité du métoclopramide par rapport à l'enseignement maternel et aux encouragements[124,125]. • La dose la plus souvent étudiée est de 10 mg par voie orale 3 fois par jour durant 1 à 2 semaines[121-125]. Une étude suggère une relation dose-réponse : 15 mg par jour n'étant pas efficace, 30 et 45 mg par jour étant associés à une augmentation de la production lactée avec un début d'action plus rapide pour la dose la plus élevée[116]. **Innocuité pour le nourrisson :** • Maximum 3 à 6 % de la dose pédiatrique (n=50, 10-30 mg par jour)[115,121,122]. • Concentrations sériques détectables chez 1 nourrisson sur 5[90,115]. • Niveaux de PRL augmentés chez les bébés dans une étude, mais pas dans d'autres[115,119,120]. • Aucun effet indésirable n'a été rapporté chez près de 200 nourrissons, à part 2 cas d'inconforts abdominaux[99-104,116,117,119,121]. • Dans 1 étude menée durant le post-partum immédiat, aucun effet sur la composition du lait maternel n'a été observé à l'exception d'une modification du profil d'acides aminés ; selon les auteurs, le métoclopramide accélère la transition au lait mature[99].	Le métoclopramide n'est pas considéré comme un agent de première intention et devrait être réservé aux femmes qui présentent des risques d'arythmie ou à celles qui sont enceintes (vu les données limitées sur l'innocuité de la dompéridone durant la grossesse ; voir le chapitre 21 « Nausées et vomissements » pour plus de détails). Le métoclopramide n'a toutefois pas été étudié comme galactogogue durant la grossesse et n'est probablement pas efficace durant cette période. Puisque les femmes en post-partum sont plus à risque de dépression et que l'usage de ce médicament peut aggraver la situation, la durée du traitement devrait être limitée chez les mères qui allaitent. Cet agent devrait être évité chez les mères qui ont des antécédents de dépression[90]. Les patientes qui ne répondent pas à une dose de 30 mg par jour ont probablement déjà des niveaux de PRL adéquats[9].

Halopéridol **Pimozide** **Rispéridone** - Autres antagonistes dopaminergiques	• Leur utilisation comme galactogogues est limitée par l'absence d'études cliniques et la disponibilité d'options mieux tolérées[9]. • Voir le chapitre 46 « Maladie bipolaire et troubles psychotiques » pour les données d'innocuité en allaitement.	L'utilisation de ces agents durant l'allaitement devrait se limiter au traitement des conditions psychiatriques maternelles.
Hormones		
Hormone de croissance	**Efficacité :** • Augmentation de la production de lait supérieure à celle obtenue avec le placebo (26 % contre 10 %) chez 18 mères dont la production lactée était insuffisante ; la production initiale était cependant légèrement meilleure dans le groupe traité[126]. • 1 étude portant sur 16 femmes rapporte une dose minimale efficace de 0,2 unité/kg/jour et une augmentation de 36 % de la production de lait[127]. **Innocuité pour le nourrisson :** • Concentration en hormone de croissance dans le lait non affectée par l'administration exogène à la mère[128]. • Biodisponibilité orale minime pour le nourrisson[50]. • Aucun effet indésirable n'a été rapporté chez 33 nourrissons dans 3 études cliniques[126-128].	Effet possiblement médié par l'IGF-I[126-129]. En raison des données limitées, de l'absence de recul clinique, de l'administration par injection et de son coût élevé, l'utilisation de l'hormone de croissance comme galactogogue n'est pas recommandée. Si les données préliminaires sont intéressantes, elles doivent cependant être validées par des études cliniques additionnelles.
Ocytocine	**Efficacité :** • La majorité des études sur l'ocytocine sont limitées par le manque de rigueur de leur devis (absence de randomisation ou de groupe témoin, absence d'enseignement aux patientes et utilisation de pratiques nuisibles à l'allaitement maternel)[23,24,26-29,130-135]. • 2 études randomisées contre placebo et à double insu ont évalué l'efficacité de l'ocytocine chez des mères exprimant leur lait avec un tire-lait électrique pour leur bébé prématuré : la première a montré une augmentation de la production lactée avec l'ocytocine ; la seconde n'a pas démontré la supériorité de l'ocytocine[136,137]. • 1 notification de cas suggère que l'ocytocine pourrait jouer un rôle dans la stimulation du réflexe d'éjection chez les mères quadriplégiques qui ont perdu la connexion nerveuse entre leurs seins et l'hypothalamus[138]. **Innocuité pour le nourrisson :** • Aucune donnée sur le passage dans le lait maternel n'a été retracée, mais sa faible biodisponibilité orale est rassurante[50]. • Effets indésirables non rapportés dans les études cliniques.	Effet par induction du réflexe d'éjection. L'efficacité de l'ocytocine a été peu étudiée, mais son utilisation chez les mères quadriplégiques pourrait être intéressante. L'administration doit se faire juste avant la tétée ou l'expression de lait en raison de la pharmacocinétique de l'ocytocine. L'ocytocine nasale n'est plus offerte sur le marché canadien et la voie sous-cutanée n'est pas pratique.

Produits de santé naturels et aliments		
BIÈRE	**Efficacité :** • 2 vieilles études portant sur 18 femmes non allaitantes rapportent une augmentation de la PRL sérique à la suite de l'ingestion de 800 à 1 000 mL de bière alcoolisée ou non ; les substances efficaces sont probablement des polysaccharides issus de l'orge et du malt[139-141]. • Diminution de la consommation de lait de 23 % chez 12 nourrissons après que leur mère a consommé de la bière alcoolisée comparativement à de la bière sans alcool ; différence non perçue par les mères[142]. **Innocuité :** • Voir le chapitre 8 « Alcool » pour les données d'innocuité en allaitement.	Traditionnellement utilisée comme galactogogue[141,142]. Contrairement à la croyance populaire, la bière alcoolisée aurait un effet défavorable sur l'allaitement. L'effet passe inaperçu auprès des mères, ce qui explique probablement la persistance du mythe selon lequel la bière est bénéfique pour les mères qui allaitent. Les mères qui boivent de la bière pour stimuler leur production lactée devraient utiliser une bière sans alcool.
CHARDON-MARIE	**Efficacité :** • Une étude a comparé la silymarine (mélange de substances actives extraites du chardon-Marie) à un placebo chez 50 femmes ayant une production lactée marginale : résultats favorables mais limités par le devis et la méthodologie[143]. **Innocuité :** • Non détecté dans le lait maternel (n=5, 1 800 mg par jour de silymarine micronisée)[143]. • Généralement bien toléré[50,90,98,143].	Utilisé traditionnellement comme galactogogue[50,90,98]. Si les données préliminaires sont intéressantes, elles doivent cependant être validées par des études rigoureuses chez la femme qui allaite.
FENUGREC	**Efficacité :** • 2 études prospectives, randomisées et contrôlées ont été menées auprès de mères en santé qui allaitaient durant le post-partum immédiat. La première, qui portait sur 67 femmes, dont 23 traitées avec le fenugrec, a montré une production lactée moindre dans le groupe fenugrec comparativement à 2 groupes contrôles, mais les capsules utilisées étaient faiblement dosées[144]. La seconde, qui portait sur 66 femmes, dont 22 consommant au moins 3 thés de fenugrec par jour, a montré une meilleure production de lait et un retour au poids de naissance plus rapide pour les nourrissons dans le groupe traité comparativement à 2 groupes contrôles[145]. • 3 autres études limitées par leur devis et leur méthodologie, dont 2 disponibles sous forme de résumés seulement, arrivent à des résultats mitigés[90,146,147]. **Innocuité pour le nourrisson :** • Aucune donnée sur le passage dans le lait maternel n'a été retracée. • Environ 35 dyades mère-enfant dans des études cliniques sans effet indésirable rapporté ; 1 cas de saignement gastro-intestinal rapporté chez 1 nourrisson prématuré (30 semaines) dont la mère avait pris du fenugrec [50,145,147].	Traditionnellement utilisé pour faciliter l'accouchement et la production de lait[50,90,98]. Le fenugrec agirait en stimulant la sudation et le sein est une glande sudoripare modifiée[145]. Si les données préliminaires sont intéressantes, elles doivent cependant être validées par des études rigoureuses chez la femme qui allaite. L'utilisation du fenugrec est répandue dans la pratique.

Aneth **Chardon bénit** **Coriandre** **Cumin** **Feuilles de framboisier** **Guimauve** **Levure de bière** **Luzerne** **Ortie** **Spiruline**	• Traditionnellement utilisés comme galactogogues. • Aucune étude n'a été rapportée.	En l'absence de données probantes sur l'efficacité et l'innocuité de ces produits, il est difficile de recommander leur utilisation.
Anis **Carvi** **Fenouil** **Galéga officinal**	• Traditionnellement utilisés comme galactogogues. • Des études publiées en langue étrangère sont citées dans une base de données électronique, mais les résultats sont difficilement interprétables[90].	En l'absence de données probantes sur l'efficacité et l'innocuité de ces produits, il est difficile de recommander leur utilisation.

Vasospasme

Définition

Le vasospasme, une manifestation du syndrome de Raynaud, est une constriction temporaire et intermittente des artérioles affectant particulièrement les extrémités du corps (doigts, orteils, mamelons)[148]. La réduction du flot sanguin dans les tissus provoque une douleur intense, des engourdissements et une décoloration de la peau, tandis que le retour de la perfusion sanguine s'accompagne d'une douleur pulsatile[149]. Le changement de coloration de la peau, qui passe du blanc au bleu-mauve puis au rouge, est caractéristique du syndrome[148].

Épidémiologie

Le syndrome de Raynaud affecte environ 20 % des femmes en âge de procréer[148]. Chez les mères qui allaitent, cette pathologie est presque exclusivement décrite par des notifications de cas. Elle est d'ailleurs souvent confondue avec la candidose mammaire, et plusieurs femmes sont traitées pour une candidose mammaire pendant plusieurs semaines sans aucun résultat[148-151], ce qui pousse probablement certaines d'entre elles à cesser l'allaitement.

Étiologie et facteurs de risque

Le syndrome de Raynaud est associé à certaines conditions médicales comme l'arthrite rhumatoïde, le lupus et l'hypothyroïdie[148]. Dans les notifications de cas chez les femmes qui allaitent, cette pathologie semblait liée à un antécédent personnel ou familial de syndrome de Raynaud ainsi qu'à un antécédent personnel

de migraine[149,151]. Les symptômes de vasospasme surviennent à la suite d'une exposition au froid ou à d'autres vasoconstricteurs comme le tabac, la caféine et certains médicaments[15,16,40].

Évaluation clinique

En plus de l'approche globale suggérée à la section « Évaluation clinique de la dyade mère-enfant », les éléments suivants doivent être considérés en cas de vasospasme :

Évaluation de la mère

- Évaluer les antécédents personnels et les facteurs de risque prédisposant la mère au vasospasme ;
- Évaluer le contexte dans lequel se présentent les signes et symptômes (par ex., froid).

Examen des seins

- Observer un allaitement et rechercher les changements de coloration du mamelon après la tétée ;
- Rechercher la présence de plaies ou de blessures aux mamelons.

Traitements recommandés

Mesures non pharmacologiques

Puisque le vasospasme peut être associé à diverses causes (mauvaise prise du sein, infection fongique non traitée, etc.), une consultation auprès d'un professionnel en allaitement est de mise. L'arrêt tabagique et/ou l'évitement de la fumée secondaire font partie des premières mesures à prendre pour les femmes souffrant de vasospasme du sein[15,40]. Le dossier pharmacologique de la patiente devrait également être révisé afin d'éliminer d'éventuels traitements ayant des effets vasoconstricteurs[16]. La caféine, un autre vasoconstricteur, devrait être évitée[16,40].

Le maintien de la température ambiante fait aussi partie des mesures faciles à prendre[15]. L'application de chaleur sur le mamelon après la tétée est essentielle, car c'est généralement le retrait de la chaleur de la bouche du bébé qui provoque le vasospasme[13,46]. La mère peut simplement couvrir son mamelon avec sa main après la tétée ou à la sortie de la douche afin d'éviter le contact du mamelon avec le froid pendant qu'il sèche[46]. Certaines mères doivent maintenir une chaleur constante entre les allaitements. Elles peuvent utiliser des sacs chauffants[40].

Traitements pharmacologiques

Il existe peu d'études sur les traitements pharmacologiques du vasospasme dans la littérature scientifique. Les traitements recommandés sont présentés dans le tableau IX. Sauf pour la nifédipine, les données présentées ci-après se basent

essentiellement sur l'expérience clinique[46]. Les données d'efficacité et d'innocuité des traitements sont résumées dans le tableau X.

Tableau IX
Traitements recommandés pour le vasospasme

Ligne thérapeutique	Médicament	Posologie	Recommandations, commentaires
Soulagement de la douleur			
Traitements de première intention	**Acétaminophène**	• 500 à 1 000 mg par voie orale toutes les 4 à 6 heures au besoin (maximum 4 000 mg par jour).	Analgésique de première intention chez les femmes qui allaitent.
	Ibuprofène	• 400 à 600 mg par voie orale 4 fois par jour au besoin.	AINS de première intention chez les femmes qui allaitent.
Traitement du vasospasme			
Traitements de première intention	**Nifédipine**	• 30 mg de la formulation à libération progressive (XL) par voie orale 1 fois par jour.	Anderson considère que des résultats rapides sont nécessaires pour éviter l'arrêt de l'allaitement et que seule la nifédipine est en mesure d'offrir un soulagement rapide[148]. Le Dr Newman recommande de cesser le traitement après 2 semaines puis de le reprendre si la douleur revient, et ainsi de suite par blocs de 2 semaines jusqu'à ce que la douleur disparaisse[46]. En cas d'inefficacité, il est possible d'augmenter la dose à 60 mg (XL) par voie orale 1 fois par jour[46].

Tableau X
Données sur l'efficacité et l'innocuité des traitements pour le vasospasme durant l'allaitement

Médicament	Données d'efficacité et d'innocuité	Recommandations, commentaires
Calcium et magnésium	• Aucune étude d'efficacité pour le traitement du vasospasme n'a été retracée. • Option thérapeutique citée dans quelques notifications de cas[148,152].	Peu documentés mais parfois utilisés dans la pratique. Le Dr Jack Newman recommande des doses de magnésium qui dépassent les apports nutritionnels recommandés par Santé Canada. Comme le transfert du magnésium dans le lait maternel est régulé, il est peu probable que l'enfant allaité en soit affecté[50]. De plus, le magnésium est faiblement absorbé par voie orale[50,90]. Les doses de calcium suggérées se retrouvent dans la diète de la majorité des mères.

NIFÉDIPINE	• 2 notifications de cas et 2 séries totalisant 13 patientes traitées avec la nifédipine pour un vasospasme du mamelon : bonne réponse au traitement pour toutes les patientes ; effets indésirables notés chez 4 patientes (étourdissements, céphalées et tachycardie) ; doses et durées de traitement non évoquées dans certains cas, mais, pour la majorité, nifédipine 30 mg par jour pour une durée allant de 2 semaines à 11 mois[148-150,153,154]. • Les données d'innocuité de la nifédipine sont détaillées dans le chapitre 11 « Hypertension artérielle ». Les effets indésirables à surveiller chez la mère sont : céphalées, hypotension, étourdissements et bouffées de chaleur[148,150,154].	Option thérapeutique la mieux documentée pour la prise en charge du vasospasme du mamelon.
NITROGLYCÉRINE EN ONGUENT	• Aucune étude d'efficacité pour le traitement du vasospasme n'a été retracée ; selon l'expérience de certains cliniciens, efficace à 50 % seulement[46,149]. • Application associée à des céphalées sévères[46].	Non recommandé étant donné l'efficacité limitée et l'incidence élevée d'effets indésirables chez les mères.
PRODUITS DE SANTÉ NATURELS	• Aucune étude pour le traitement du vasospasme n'a été retrouvée ; huile de poisson et huile d'onagre recommandées par certains cliniciens pour le traitement de la mastalgie d'origine indéterminée[15]. • Les données d'innocuité se retrouvent au chapitre 7 « Produits de santé naturels ».	Ces produits ne sont pas des traitements de première intention.
PYRIDOXINE	• Aucune étude d'efficacité pour le traitement du vasospasme n'a été retracée. • Option thérapeutique discutée dans 1 série de cas[148]. Dans 1 notification de cas, une patiente a essayé la pyridoxine pendant 1 semaine sans amélioration des symptômes ; elle a cessé la pyridoxine par crainte de diminuer sa production de lait[151]. • Selon certains auteurs, des doses élevées de pyridoxine (600 mg par jour) supprimeraient la sécrétion de PRL et donc la production de lait, mais ceci est controversé[50]. • La quantité de pyridoxine retrouvée dans le lait maternel corrèle bien avec l'apport maternel[50].	Bien que non documentée dans la littérature scientifique, la pyridoxine, au sein d'un complexe de vitamines B ou non, est parfois proposée aux patientes souffrant de vasospasme.

Où adresser les patientes qui ont besoin d'aide

Plusieurs Centres de santé et de services sociaux (CSSS) offrent le service de halte allaitement où les mères peuvent rencontrer une infirmière. Ce service permet également aux mères de discuter entre elles de la réalité de l'allaitement.

Il existe aussi divers groupes communautaires qui offrent les services de marraines d'allaitement. La Ligue La Leche (1-866-allaiter ou 1-866-255-2483) et Nourri-Source (1-866-948-5160) en sont des exemples. Il est important

de connaître les ressources disponibles dans sa région pour pouvoir orienter adéquatement les mères.

Les consultantes en lactation IBCLC (International Board Certified Lactation Consultants) sont des intervenantes de la santé qui ont reçu une formation complète et reconnue. Elles ont les compétences et les connaissances indispensables pour apporter une aide de qualité aux bébés et aux mères dans le domaine de l'allaitement. Elles travaillent dans les hôpitaux, les CSSS, les organismes communautaires, les pharmacies, les cliniques spécialisées en allaitement, les cliniques privées et font également des visites à domicile. Pour trouver une consultante IBCLC ou pour tout autre détail supplémentaire, le lecteur peut consulter le site suivant : www.ibclc.qc.ca/

Références

1. Santé Canada, Institut canadien de la santé infantile. *Enquête sur les pratiques et les soins de routine dans les hôpitaux canadiens dotés d'un service d'obstétrique, 1995.* http://publications.gc.ca/collections/Collection/H39-318-1995F.pdf [consulté le 8 avril 2012]
2. Institut de la statistique du Québec. *Recueil statistique sur l'allaitement maternel au Québec, 2005-2006.* www.stat.gouv.qc.ca/publications/sante/pdf2006/recueil_allaitement06.pdf [consulté le 8 avril 2012]
3. Société canadienne de pédiatrie, Les diététistes du Canada, Santé Canada. *La nutrition du nourrisson né à terme et en santé - Énoncé du groupe de travail mixte suivant : Société canadienne de pédiatrie, Les diététistes du Canada et Santé Canada, 2005.* www.hc-sc.gc.ca/fn-an/pubs/infant-nourrisson/nut_infant_nourrisson_term-fra.php#vit-1 [consulté le 8 avril 2012]
4. Organisation mondiale de la Santé. *Données scientifiques relatives aux dix conditions pour le succès de l'allaitement, 1999.* http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO_CHD_98.9_fre.pdf [consulté le 8 avril 2012]
5. National Institute for Health and Clinical Excellence. *The Effectiveness of Public Health Interventions to Promote the Duration of Breastfeeding: Systematic review, 2005.* www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/Breastfeeding_vol_1.pdf [consulté le 8 avril 2012]
6. International Lactation Consultant Association. *Evidence-based Guidelines for Breastfeeding Management during the First Fourteen Days, 1999.* www.acp.it/allattamento/EBM_ILCA_14giorni.pdf [consulté le 8 avril 2012]
7. Walker M. « Breastfeeding and engorgement ». *Breastfeeding Abstracts* 2000 ; 20 : 11-2.
8. Hill PD, Humenick SS. « The occurrence of breast engorgement ». *J Hum Lact* 1994 ; 10 :79-86.
9. Hale TW, Hartmann PE. *Textbook of Human Lactation.* 1st ed. Amarillo : Hale Publishing ; 2007.
10. Marti A, Feng Z, Altermatt HJ, Jaggi R. « Milk accumulation triggers apoptosis of mammary epithelial cells ». *Eur J Cell Biol* 1997 ; 73 : 158-65.
11. Lee A, Inch S, Finnigan D. *Therapeutics in Pregnancy and Lactation.* Abingdon : Radcliffe Medical Press Ltd. ; 2000.
12. Wight NE. « Management of common breastfeeding issues. » *Pediatr Clin North Am* 2001 ; 48 : 321-44.
13. Mohrbacher N. *Traité de l'allaitement maternel.* Charlemagne : Ligue La Leche ; 2006.
14. Berens P. « ABM clinical protocol #20: Engorgement ». *Breastfeed Med* 2009 ; 4 : 111-3.
15. Lawrence RA, Lawrence RM. *Breastfeeding: A guide for the medical profession.* 7th ed. Maryland Heights : Elsevier Mosby ; 2011.
16. Mass S. « Breast pain: engorgement, nipple pain and mastitis ». *Clin Obstet Gynecol* 2004 ; 47 : 676-82.
17. Rosier W. « Cool cabbage compresses ». *Breastfeeding Review* 1988 ; 12 : 28-37.
18. Nikodem VC, Danziger D, Gebka N, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ. « Do cabbage leaves prevent breast engorgement? A randomized, controlled study ». *Birth* 1993 ; 20 : 61-4.

19. Roberts KL, Reiter M, Schuster D. « A comparison of chilled and room temperature cabbage leaves in treating breast engorgement ». *J Hum Lact* 1995 ; 11 : 191-4.
20. Roberts KL. « A comparison of chilled cabbage leaves and chilled gelpaks in reducing breast engorgement ». *J Hum Lact* 1995 ; 11 : 17-20.
21. Roberts KL, Reiter M, Schuster D. « Effects of cabbage leaf extract on breast engorgement ». *J Hum Lact* 1998 ; 14 : 231-6.
22. Mangesi L, Dowswell T. « Treatments for breast engorgement during lactation ». *Cochrane Database Syst Rev* 2010 : CD006946.
23. Ingelman-Sundberg A. « Early puerpereal breast engorgement ». *Acta Obstet Gynecol Scand* 1953 ; 32 : 399-402.
24. Stewart RH, Nelson RN. « Synthetic oxytocin. I. Comparison of effect with alkaloids of ergot in the third and fourth stages of labor. II. Evaluation of its results in milk letdown ». *Obstet Gynecol* 1959 ; 13 : 204-12.
25. Whitelaw MJ, Carsen AJ, Sanfilippo P. « Synthetic oxytocin ». *Med Times* 1959 ; 87 : 681-4.
26. Huntingford PJ. « Intranasal use of synthetic oxytocin in management of breast-feeding ». *Br Med J (Clin Res Ed)* 1961 ; 1 : 709-11.
27. Stewart RH. « The use of synthetic oxytocin in nursing or non-nursing mothers ». *JAMA* 1961 ; 175 : 1071-3.
28. Ingerslev M, Pinholt K. « Oxytocin treatment during the establishment of lactation ». *Acta Obstet Gynecol Scand* 1962 ; 41 : 159-68.
29. Luhman LA. « The effect of intranasal oxytocin on lactation ». *Obstet Gynecol* 1963 ; 21 : 713-7.
30. Morland-Schultz K, Hill PD. « Prevention of and therapies for nipple pain: a systematic review ». *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2005 ; 34 : 428-37.
31. The Joanna Briggs Institute. « The management of nipple pain and/or trauma associated with breastfeeding ». *Best Practice* 2009 ; 13 : 17-20.
32. Woolridge MW. « Aetiology of sore nipples ». *Midwifery* 1986 ; 2 : 172-6.
33. Righard L. « Are breastfeeding problems related to incorrect breastfeeding technique and the use of pacifiers and bottles? » *Birth* 1998 ; 25 : 40-4.
34. Messner AH, Lalakea ML, Aby J, Macmahon J, Bair E. « Ankyloglossia: incidence and associated feeding difficulties ». *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000 ; 126 : 36-9.
35. Riordan J. *Breastfeeding and Human Lactation.* 3rd ed. Sudbury : Jones and Bartlett Publishers ; 2005.
36. Cadwell K, Turner-Maffei C, Blair A, Brimdyr K, Maja McInerney Z. « Pain reduction and treatment of sore nipples in nursing mothers ». *J Perinat Educ* 2004 ; 13 : 29-35.
37. Berens PD. « Prenatal, intrapartum, and postpartum support of the lactating mother ». *Pediatr Clin North Am* 2001 ; 48 : 365-75.
38. Page T, Lockwood C, Guest K. « Management of nipple pain and/or trauma associated with breastfeeding ». *JBI Reports* 2003 ; 1 : 127-47.
39. Ziemer MM, Cooper DM, Pigeon JG. « Evaluation of a dressing to reduce nipple pain and improve nipple skin condition in breast-feeding women ». *Nurs Res* 1995 ; 44 : 347-51.
40. Walker M. « Conquering common breast-feeding problems ». *J Perinat Neonatal Nurs* 2008 ; 22 : 267-74.
41. Pugh LC, Buchko BL, Bishop BA, Cochran JF, Smith LR, Lerew DJ. « A comparison of topical agents to relieve nipple pain and enhance breastfeeding ». *Birth* 1996 ; 23 : 88-93.
42. Lochner JE, Livingston CJ, Judkins DZ. « Clinical inquiries: Which interventions are best for alleviating nipple pain in nursing mothers? » *J Fam Pract* 2009 ; 58 : 612a-c.
43. Mohammadzadeh A, Farhat A, Esmaeily H. « The effect of breast milk and lanolin on sore nipples ». *Saudi Med J* 2005 ; 26 : 1231-4.
44. Hewat RJ, Ellis DJ. « A comparison of the effectiveness of two methods of nipple care ». *Birth* 1987 ; 14 : 41-5.
45. Abou-Dakn M, Fluhr JW, Gensch M, Wockel A. « Positive effect of HPA lanolin versus expressed breastmilk on painful and damaged nipples during lactation ». *Skin Pharmacol Physiol* 2011 ; 24 : 27-35.
46. Newman, J. *Breastfeeding information, 2011.* www.breastfeedinginc.ca/content.php?pagename=information [consulté le 8 avril 2012]

47. Dodd V, Chalmers C. « Comparing the use of hydrogel dressings to lanolin ointment with lactating mothers ». *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2003 ; 32 : 486-94.

48. Dennis CL, Schottle N, Hodnett E, McQueen K. « An all-purpose nipple ointment versus lanolin in treating painful damaged nipples in breastfeeding women: A randomized controlled trial ». *Breastfeed Med* 2012.

49. Herd B, Feeney JG. « Two aerosol sprays in nipple trauma ». *Practitioner* 1986 ; 230 : 31-8.

50. Hale TW. *Medications and Mothers' Milk.* 14th ed. Amarillo : Hale Publishing ; 2010.

51. Melli MS, Rashidi MR, Nokhoodchi A, et al. « A randomized trial of peppermint gel, lanolin ointment, and placebo gel to prevent nipple crack in primiparous breastfeeding women ». *Med Sci Monit* 2007 ; 13 : CR406-11.

52. Benbow M, Vardy-White C. « Study into the effectiveness of Mothermates™ ». *Br J Midwifery* 2004 ; 12 : 244-8.

53. Brent N, Rudy SJ, Redd B, Rudy TE, Roth LA. « Sore nipples in breast-feeding women: a clinical trial of wound dressings vs conventional care ». *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998 ; 152 : 1077-82.

54. Centuori S, Burmaz T, Ronfani L, et al. « Nipple care, sore nipples, and breastfeeding: a randomized trial ». *J Hum Lact* 1999 ; 15 : 125-30.

55. Spangler A, Hildebrandt E. « The effect of modified lanolin on nipple pain/damage during the first ten days of breastfeeding ». *Int J Childbirth Ed* 1993 ; 8 : 15-9.

56. Clark EW. « Lanolin: dermatological safety and benefits ». *SÖFW* 1992 ; 118 : 123-4.

57. Beaulac-Baillargeon L, Fournier M, Racine M, Proulx É. « Comparaison de l'effet du sucralfate et de la lanoline versus un placebo dans la prévention des douleurs et gerçures aux mamelons au moment de l'allaitement maternel ». *Pharmactuel* 2008 ; 41 : 13-8.

58. Marx CM, Izquierdo A, Driscoll JW, Murray MA, Epstein MF. « Vitamin E concentrations in serum of newborn infants after topical use of vitamin E by nursing mothers ». *Am J Obstet Gynecol* 1985 ; 152 : 668-70.

59. Organisation mondiale de la Santé. *Mastite : Causes et prise en charge, 2004.* http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_FCH_CAH_00.13_fre.pdf [consulté le 8 avril 2012]

60. Michie C, Lockie F, Lynn W. « The challenge of mastitis ». *Arch Dis Child* 2003 ; 88 : 818-21.

61. Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. « ABM clinical protocol #4: mastitis. Revision, May 2008 ». *Breastfeed Med* 2008 ; 3 : 177-80.

62. Jahanfar S, Ng CJ, Teng CL. « Antibiotics for mastitis in breastfeeding women ». *Cochrane Database Syst Rev* 2009 : CD005458.

63. Spencer JP. « Management of mastitis in breastfeeding women ». *Am Fam Physician* 2008 ; 78 : 727-31.

64. Jimenez E, Fernandez L, Maldonado A, et al. « Oral administration of Lactobacillus strains isolated from breast milk as an alternative for the treatment of infectious mastitis during lactation ». *Appl Environ Microbiol* 2008 ; 74 : 4650-5.

65. Arroyo R, Martin V, Maldonado A, Jimenez E, Fernandez L, Rodriguez JM. « Treatment of infectious mastitis during lactation: antibiotics versus oral administration of Lactobacilli isolated from breast milk ». *Clin Infect Dis* 2010 ; 50 : 1551-8.

66. Morrill JF, Heinig MJ, Pappagianis D, Dewey KG. « Risk factors for mammary candidosis among lactating women ». *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2005 ; 34 : 37-45.

67. Cotch MF, Hillier SL, Gibbs RS, Eschenbach DA. « Epidemiology and outcomes associated with moderate to heavy Candida colonization during pregnancy. Vaginal Infections and Prematurity Study Group ». *Am J Obstet Gynecol* 1998 ; 178 : 374-80.

68. Chetwynd EM, Ives TJ, Payne PM, Edens-Bartholomew N. « Fluconazole for postpartum candidal mastitis and infant thrush ». *J Hum Lact* 2002 ; 18 : 168-71.

69. Thomassen P, Johansson VA, Wassberg C, Petrini B. « Breast-feeding, pain and infection ». *Gynecol Obstet Invest* 1998 ; 46 : 73-4.

70. Hale TW, Bateman TL, Finkelman MA, Berens PD. « The absence of Candida albicans in milk samples of women with clinical symptoms of ductal candidiasis ». *Breastfeed Med* 2009 ; 4 : 57-61.

71. Andrews JI, Fleener DK, Messer SA, Hansen WF, Pfaller MA, Diekema DJ. « The yeast connection: is Candida linked to breastfeeding associated pain? » *Am J Obstet Gynecol* 2007 ; 197 : 424 e1-4.

72. Delgado S, Arroyo R, Jimenez E, et al. « Staphylococcus epidermidis strains isolated from breast milk of women suffering infectious mastitis: potential virulence traits and resistance to antibiotics ». *BMC Microbiol* 2009 ; 9 : 82.

73. Hancock KF, Spangler AK. « There's a fungus among us! » *J Hum Lact* 1993 ; 9 : 179-80.

74. Wiener S. « Diagnosis and management of Candida of the nipple and breast ». *J Midwifery Womens Health* 2006 ; 51 : 125-8.

75. Brent NB. « Thrush in the breastfeeding dyad: results of a survey on diagnosis and treatment ». *Clin Pediatr* (Phila) 2001 ; 40 : 503-6.

76. Bélanger D. « Can gentian violet be used to treat thrush in a newborn? » *Pharmacy Practice* 2002 ; 18 : 30.

77. Utter AR. « Gentian violet treatment for thrush: can its use cause breastfeeding problems? » *J Hum Lact* 1990 ; 6 : 178-80.

78. Moorhead AM, Amir LH, O'Brien PW, Wong S. « A prospective study of fluconazole treatment for breast and nipple thrush ». *Breastfeed Rev* 2011 ; 19 : 25-9.

79. Alsterholm M, Karami N, Faergemann J. « Antimicrobial activity of topical skin pharmaceuticals - an in vitro study ». *Acta Derm Venereol* 2010 ; 90 : 239-45.

80. von Woedtke T, Schluter B, Pflegel P, Lindequist U, Julich WD. « Aspects of the antimicrobial efficacy of grapefruit seed extract and its relation to preservative substances contained ». *Pharmazie* 1999 ; 54 : 452-6.

81. Pienaar ED, Young T, Holmes H. « Interventions for the prevention and management of oropharyngeal candidiasis associated with HIV infection in adults and children ». *Cochrane Database Syst Rev* 2010 : CD003940.

82. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric Dosage Handbook*. 17th ed. Hudson : Lexicomp, Inc. ; 2010.

83. Horsfield P, Logan FA, Newey JA. « Letter: Oral irritation with gentian violet ». *Br Med J* 1976 ; 2 : 529.

84. Leung AK. « Gentian violet in the treatment of oral candidiasis ». *Pediatr Infect Dis J* 1988 ; 7 : 304-5.

85. Utter AR. « Gentian violet and thrush ». *J Hum Lact* 1992 ; 8 : 6.

86. Phillips V. « Is gentian violet safe? » *J Hum Lact* 1993 ; 9 : 7-8.

87. Li R, Fein SB, Chen J, Grummer-Strawn LM. « Why mothers stop breastfeeding: mothers' self-reported reasons for stopping during the first year ». *Pediatrics* 2008 ; 122 Suppl 2 : S69-76.

88. Neifert M, DeMarzo S, Seacat J, Young D, Leff M, Orleans M. « The influence of breast surgery, breast appearance, and pregnancy-induced breast changes on lactation sufficiency as measured by infant weight gain ». *Birth* 1990 ; 17 : 31-8.

89. Organisation mondiale de la Santé. *Contemporary Patterns of Breast-Feeding: Report on the WHO Collaborative Study on Breast-feeding*. Albany : World Health Organization ; US ; 1981.

90. Anderson PO, Sauberan J. *Drug and Lactation Database (LactMed)*. US National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894, 2010. http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT [consulté le 8 avril 2012]

91. Galipeau R. *Modélisation de facteurs associés à une perception d'insuffisance lactée*, 2011. https://papyrus.bib.umontreal.ca/jspui/bitstream/1866/5304/6/Galipeau_Roseline_2011_these.pdf [consulté le 8 avril 2012]

92. Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. « ABM Clinical Protocol #9: Use of galactogogues in initiating or augmenting the rate of maternal milk secretion (First Revision January 2011) ». *Breastfeed Med* 2011 ; 6 : 41-9.

93. Petraglia F, De Leo V, Sardelli S, Pieroni ML, D'Antona N, Genazzani AR. « Domperidone in defective and insufficient lactation ». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985 ; 19 : 281-7.

94. Da Silva OP, Knoppert DC, Angelini MM, Forret PA. « Effect of domperidone on milk production in mothers of premature newborns: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial ». *CMAJ* 2001 ; 164 : 17-21.

95. Campbell-Yeo ML, Allen AC, Joseph KS, et al. « Effect of domperidone on the composition of preterm human breast milk ». *Pediatrics* 2010 ; 125 : e107-14.

96. Brown TE, Fernandes PA, Grant LJ, Hutsul JA, McCoshen JA. « Effect of parity on pituitary prolactin response to metoclopramide and domperidone: implications for the enhancement of lactation ». *J Soc Gynecol Investig* 2000 ; 7 : 65-9.

97. Wan EW, Davey K, Page-Sharp M, Hartmann PE, Simmer K, Ilett KF. « Dose-effect study of domperidone as a galactagogue in preterm mothers with insufficient milk supply, and its transfer into milk ». *Br J Clin Pharmacol* 2008 ; 66 : 283-9.

98. *Natural Standard: The Authority on Integrative Medicine,* 2011. www.naturalstandard.com [consulté le 8 avril 2012].

99. de Gezelle H, Ooghe W, Thiery M, Dhont M. « Metoclopramide and breast milk ». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1983 ; 15 : 31-6.

100. Rath BK, Ghai OP, Bhan MK, et al. « Metoclopramide in lactational failure ». *Indian Pediatr* 1983 ; 20 : 341-4.

101. Gupta AP, Gupta PK. « Metoclopramide as a lactogogue ». *Clin Pediatr* (Phila) 1985 ; 24 : 269-72.

102. Kauppila A, Kivinen S, Ylikorkala O. « Metoclopramide increases prolactin release and milk secretion in puerperium without stimulating the secretion of thyrotropin and thyroid hormones ». *J Clin Endocrinol Metab* 1981 ; 52 : 436-9.

103. Ehrenkranz RA, Ackerman BA. « Metoclopramide effect on faltering milk production by mothers of premature infants ». *Pediatrics* 1986 ; 78 : 614-20.

104. Toppare MF, Laleli Y, Senses DA, Kitapci F, Kaya S, Dilmen U. « Metoclopramide for breast milk production ». *Nutrition Research* 1994 ; 14 : 1019-29.

105. Anderson PO, Valdes V. « A critical review of pharmaceutical galactagogues ». *Breastfeed Med* 2007 ; 2 : 229-42.

106. Polishuk WZ, Kulcsar S. « Effects of chlorpromazine on pituitary function ». *J Clin Endocrinol Metab* 1956 ; 16 : 292-3.

107. Hooper JH, Jr., Welch VC, Shackelford RT. « Abnormal lactation associated with tranquilizing drug therapy ». *JAMA* 1961 ; 178 : 506-7.

108. Weichert CE. « Lactational reflex recovery in breast-feeding failure ». *Pediatrics* 1979 ; 63 : 799-803.

109. Weichert CE. « Prolactin cycling and the management of breast-feeding failure ». *Adv Pediatr* 1980 ; 27 : 391-407.

110. Livingstone V, Stancheva B, Stringer J. « The effect of withdrawing domperidone on formula supplementation ». *Breastfeed Med* 2007 ; 2 : 178.

111. Hofmeyr GJ, van Iddekinge B. « Domperidone and lactation ». *Lancet* 1983 ; 1 : 647.

112. Hofmeyr GJ, Van Iddekinge B, Blott JA. « Domperidone: secretion in breast milk and effect on puerperal prolactin levels ». *Br J Obstet Gynaecol* 1985 ; 92 : 141-4.

113. Hampton T. « FDA warns against breast milk drug ». *JAMA* 2004 ; 292 : 322.

114. Santé Canada. *Association entre le maléate de dompéridone et la survenue d'arythmies ventriculaires graves ou de mort cardiaque subite,* 2012. www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2012/domperidone_hpc-cps-fra.pdf [consulté le 8 avril 2012]

115. Kauppila A, Arvela P, Koivisto M, Kivinen S, Ylikorkala O, Pelkonen O. « Metoclopramide and breast feeding : transfer into milk and the newborn ». *Eur J Clin Pharmacol* 1983 ; 25 : 819-23.

116. Kauppila A, Kivinen S, Ylikorkala O. « A dose response relation between improved lactation and metoclopramide ». *Lancet* 1981 ; 1 : 1175-7.

117. Sousa PL. « Letter: Metoclopramide and breast-feeding ». *Br Med J* 1975 ; 1 : 512.

118. Guzman V, Toscano G, Canales ES, Zarate A. « Improvement of defective lactation by using oral metoclopramide ». *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979 ; 58 : 53-5.

119. Ertl T, Sulyok E, Ezer E, Sarkany I, Thurzo V, Csaba IF. « The influence of metoclopramide on the composition of human breast milk ». *Acta Paediatr Hung* 1991 ; 31 : 415-22.

120. Kauppila A, Anunti P, Kivinen S, Koivisto M, Ruokonen A. « Metoclopramide and breast feeding : efficacy and anterior pituitary responses of the mother and the child ». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985 ; 19 : 19-22.

121. Lewis PJ, Devenish C, Kahn C. « Controlled trial of metoclopramide in the initiation of breast feeding ». *Br J Clin Pharmacol* 1980 ; 9 : 217-9.

122. Hansen WF, McAndrew S, Harris K, Zimmerman MB. « Metoclopramide effect on breastfeeding the preterm infant: a randomized trial ». *Obstet Gynecol* 2005 ; 105 : 383-9.

123. Fife S, Gill P, Hopkins M, Angello C, Boswell S, Nelson KM. « Metoclopramide to augment lactation, does it work? A randomized trial ». *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011.

124. Seema, Patwari AK, Satyanarayana L. « Relactation: an effective intervention to promote exclusive breastfeeding ». *J Trop Pediatr* 1997 ; 43 : 213-6.

125. Sakha K, Behbahan AG. « Training for perfect breastfeeding or metoclopramide: which one can promote lactation in nursing mothers? » *Breastfeed Med* 2008 ; 3 : 120-3.

126. Gunn AJ, Gunn TR, Rabone DL, Breier BH, Blum WF, Gluckman PD. « Growth hormone increases breast milk volumes in mothers of preterm infants ». *Pediatrics* 1996 ; 98 : 279-82.

127. Milsom SR, Rabone DL, Gunn AJ, Gluckman PD. « Potential role for growth hormone in human lactation insufficiency ». *Horm Res* 1998 ; 50 : 147-50.

128. Milsom SR, Breier BH, Gallaher BW, Cox VA, Gunn AJ, Gluckman PD. « Growth hormone stimulates galactopoiesis in healthy lactating women ». *Acta Endocrinol* (Copenh) 1992 ; 127 : 337-43.

129. Maningat PD, Sen P, Rijnkels M, Hadsell DL, Bray MS, Haymond MW. « Short-term administration of rhGH increases markers of cellular proliferation but not milk protein gene expression in normal lactating women ». *Physiol Genomics* 2011 ; 43 : 381-91.

130. Newton M, Newton NR. « Postpartum engorgement of the breast ». *Am J Obstet Gynecol* 1951 ; 61 : 664-7.

131. Haeger K, Jacobsohn D. « A contribution to the study of milk ejection in women ». *Acta Physiol Scand Suppl* 1953 ; 111 : 152-60.

132. Newton M, Egli GE. « The effect of intranasal administration of oxytocin on the let-down of milk in lactating women ». *Am J Obstet Gynecol* 1958 ; 76 : 103-7.

133. Douglas RG, Dillon TF. « Use of oxytocin and vasopressin in obstetrics and gynecology ». *Obstet Gynecol* 1962 ; 20 : 852-8.

134. Ylikorkala O, Kauppila A, Kivinen S, Viinikka L. « Treatment of inadequate lactation with oral sulpiride and buccal oxytocin ». *Obstet Gynecol* 1984 ; 63 : 57-60.

135. Friedman EA, Sachtleben MR. « Oxytocin in lactation. Clinical applications ». *Am J Obstet Gynecol* 1961 ; 82 : 846-55.

136. Ruis H, Rolland R, Doesburg W, Broeders G, Corbey R. « Oxytocin enhances onset of lactation among mothers delivering prematurely ». *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981 ; 283 : 340-2.

137. Fewtrell MS, Loh KL, Blake A, Ridout DA, Hawdon J. « Randomised, double blind trial of oxytocin nasal spray in mothers expressing breast milk for preterm infants ». *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006 ; 91 : F169-74.

138. Cowley KC. « Psychogenic and pharmacologic induction of the let-down reflex can facilitate breastfeeding by tetraplegic women: a report of 3 cases ». *Arch Phys Med Rehabil* 2005 ; 86 : 1261-4.

139. De Rosa G, Corsello SM, Ruffilli MP, Della Casa S, Pasargiklian E. « Prolactin secretion after beer ». *Lancet* 1981 ; 2 : 934.

140. Carlson HE, Wasser HL, Reidelberger RD. « Beer-induced prolactin secretion: a clinical and laboratory study of the role of salsolinol ». *J Clin Endocrinol Metab* 1985 ; 60 : 673-7.

141. Koletzko B, Lehner F. « Beer and breastfeeding ». *Adv Exp Med Biol* 2000 ; 478 : 23-8.

142. Mennella JA, Beauchamp GK. « Beer, breast feeding, and folklore ». *Dev Psychobiol* 1993 ; 26 : 459-66.

143. Di Pierro F, Callegari A, Carotenuto D, Tapia MM. « Clinical efficacy, safety and tolerability of BIO-C (micronized Silymarin) as a galactagogue ». *Acta Biomed* 2008 ; 79 : 205-10.

144. Damanik R, Wahlqvist ML, Wattanapenpaiboon N. « Lactagogue effects of Torbangun, a Bataknese traditional cuisine ». *Asia Pac J Clin Nutr* 2006 ; 15 : 267-74.

145. Turkyilmaz C, Onal E, Hirfanoglu IM, et al. « The effect of galactagogue herbal tea on breast milk production and short-term catch-up of birth weight in the first week of life ». *J Altern Complement Med* 2011 ; 17 : 139-42.

146. Swafford S, Berens P. « Effect of fenugreek on breast milk volume ». *ABM News and Views* 2000 ; 6 : 21.

147. Reeder C, Legrand A, O'Conner-Von S. « The effect of fenugreek on milk production and prolactin levels in mothers of premature infants ». *J Hum Lact* 2011 ; 27 : 74.

148. Anderson JE, Held N, Wright K. « Raynaud's phenomenon of the nipple: a treatable cause of painful breastfeeding ». *Pediatrics* 2004 ; 113 : e360-4.

149. Garrison CP. « Nipple vasospasms, Raynaud's syndrome, and nifedipine ». *J Hum Lact* 2002 ; 18 : 382-5.

150. Page SM, McKenna DS. « Vasospasm of the nipple presenting as painful lactation ». *Obstet Gynecol* 2006 ; 108 : 806-8.

151. Morino C, Winn SM. « Raynaud's phenomenon of the nipples: an elusive diagnosis ». *J Hum Lact* 2007 ; 23 : 191-3.

152. Amir LH. « Breast pain in lactating women--mastitis or something else? » *Aust Fam Physician* 2003 ; 32 : 141-5.

153. Lawlor-Smith L, Lawlor-Smith C. « Vasospasm of the nipple--a manifestation of Raynaud's phenomenon: case reports ». *BMJ* 1997 ; 314 : 644-5.

154. Lawlor-Smith LS, Lawlor-Smith CL. « Raynaud's phenomenon of the nipple: a preventable cause of breastfeeding failure? » *Med J Aust* 1996 ; 166 : 448.

Index

A

Abacavir **773**, 781, 782, 788
Abatacept **1091, 1103**
Acarbose **365, 373**
Acébutolol 106, **266, 276**
Acénocoumarol 61, **572, 573**
Acétaminophène 429, 850, 892, 893, **894**, **906**, 955, 958, 961, 969, 1079, 1085, 1137, 1140, 1147, 1150, 1165
Acide acétylsalicylique **898, 907**, 965, 971
Acide alginique 527, **528, 532**
Acide azélaïque 289, **290, 299**
Acide bi- ou trichloracétique 726, **727**, 728, **729**
Acide borique **761, 763**
Acide clavulanique **622, 657,** 745, 747, 748, 801, 804, 809, 819, 820, 875, 879, 1147
Acide éthacrynique **273, 278**
Acide folique 132-135, 359, 451, 550, **551, 554,** 927
Acide fusidique **613, 643**
Acide gamma-hydroxybutyrique **239**
Acide glycolique **291, 299**
Acide lactique **291, 299**
Acide méfénamique **895, 906**, 965, 971
Acide mycophénolique 60, **1096, 1105**
Acide para-aminosalicylique **874, 879**
Acide salicylique 289, **290, 299**, 314, 315, 316, 322
Acide tiaprofénique **895, 906**, 965, 971
Acide ursodéoxycholique 494, **514, 517**
Acide valproïque 58, 921, **931, 940**, 967, 973, 1049, 1056
Acides alpha-hydroxy **291, 299**
Acides gras essentiels 138
Acitrétine 59, **325, 326**
Acné 285-302
Actée à grappes noires **164**
Acyclovir **633, 666**, 721, 722, 723
Adalimumab 456, 459, **463,** 571, 998, **1088, 1100**
Adapalène **292, 297**, 299
Adéfovir **512, 516**
Affections cutanées 303-330
Agents alkylants 57
Agents de masse 420, **421, 424**
Ail **164, 170**
AINS 892, 894, 955, 958
Albendazole **683**, 686, **687**
Alcaloïde de l'ergot **964, 970**
Alcool 177-190
Alcool benzylique 570, 573
Aléfacept **325, 326**
Alitrétinoïne **319, 320**
Allantoïne **430, 432**
All Purpose Nipple Ointment 1141, **1142**, 1153
Almotriptan **962, 969**
Aloès **165**
Alprazolam **1028, 1035**
Amantadine 633, 667, **852, 859**
Amikacine **613, 643**, 818, 820, 875, 879
Amiloride **273, 278**
Aminoptérine 58, **1095**
5-Aminosalicylates (5-ASA) 452, 455, 456, **458, 462**
Aminosides **613, 643**, 875, 879
Amiodarone 58, 106
Amitriptyline 893, 894, 957, 960, 967, 972, **1023, 1031**
Amlodipine **270, 277**
Amoxicilline 535, **621, 655**, 709, 710, 744, 801, 809
Amphétamines 231-234, **1069, 1072**
Amphotéricine B **631, 665**
Ampicilline **621, 655**, 745, 748
Amprénavir **778**, 783
Androgènes 58
Anakinra **1087, 1100**
Analogues de l'insuline humaine 366-368
Anémie 541-553
Anémie falciforme 886-887
Anesthésiques locaux **430, 432, 965, 970**
Aneth 1163
Angiomes stellaires 305
Anidulafungine **631, 664**
Anis 1163
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II 59, **274, 279**, 968, 973
Antazoline **588, 591**
Antiacides 527, **528, 533**
Antibiotiques 613, 643
Anticoagulation 557-578
Antidépresseurs tricycliques et hétérocycliques **1023**, **1031**, 1068, **1071**, **1073**
Antifongiques azolés **627, 662**
Anti-H_2 **529, 533**
Antihistaminiques systémiques **586, 587, 590, 591**
Antihistaminiques topiques **588, 591**
Anti-infectieux durant la grossesse 613-640
Anti-infectieux durant l'allaitement 641-672
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) 58, 892, 894, **895, 906**, 955, 958, 965, 971
Anti-inflammatoires non stéroïdiens sélectifs de la COX-2 **898, 907**, 965, 971
Antileucotriènes 585, 588, 592, **605, 609**

Antinéoplasiques 106
Antioxydants 261
Anti-TNF α **1088, 1100**
Argatroban **570, 573**
Aripiprazole 1028, 1035, **1052, 1057**
Arnica **165**
Artésunate **832, 837**
Aspects juridiques 27-46
Aspirine 260-261, **898, 907**, 965, 971
Asthme 595-609
Atazanavir **778**, 783
Aténolol **267, 276**, 967, 973
Atomoxétine **1071, 1072**
Atorvastatine **387, 389**
Atovaquone 830, **832, 838**
Attapulgite 440, **441, 443**
Aubépine **165**
Auranofine **1098, 1102**
Aurothiomalate de sodium **1098, 1102**
Azathioprine 318, 455, 457, **461, 464**, 1080, 1086
Azithromycine 289, 298, 444, **618, 652**, 709, 710, 714, 801, 804, 807, 808, 811
Azote liquide 726, **727**, 728, **729**

B

Bacampicilline **621**
Bacitracine **614, 646**
Baclofène **994, 998**
Bactériurie asymptomatique 739-750
Bardane **165**
Baume du Pérou **338, 342**
Béclométhasone 584, **589, 592**, 601, 602, **606, 610**
Bélimumab **1091, 1103**
Bénazépril **273, 278**
Benzoate de benzyle **338, 342**
Benzocaïne **430, 432**
Benzodiazépines 932, 940, 1012, 1014, **1028, 1035**, 1053, 1059
Benztropine **1049, 1055**
Bésifloxacine **616, 650**
Bêtabloquants 106, **266, 267, 276**
Bétaméthasone **457, 463**, 1124
Beurre de cacao **430, 432**
Bezafibrate **388, 389**
Bicarbonate de sodium **528, 533**
Bière 180, 188-190, 1162
Bisacodyl **423, 425**
Bismuth 430, 432, **442, 443**
Bisoprolol **267, 276**
Bléomycine **315, 316**
Blessures aux mamelons 1137-1144
Bloqueurs des canaux calciques **270, 277, 968, 973**
Blues ou cafard du post-partum 1018
Boissons énergisantes 141
Bromazépam **1028, 1035**
Bronchite aiguë 810-811
Budésonide 454, **459, 463**, 584, **589, 592, 606, 610**
Buprénorphine 230-231, **900, 908**
Bupropion 213, 214, **1024, 1032**, 1071, 1073
Buspirone **1030, 1037**
Busulfan 57
Butalbital 956, **965, 971**
Butoconazole **627, 662**, 763
Butorphanol **900, 909**, 967, 972
Butoxide de pipéronyle **341, 343**

C

Cabergoline **1010, 1013**
Caféine 140, **899, 908**, 966, 971
Calcipotriol (topique) 322, **324, 325**
Calcium 135, 261, 1165
Camomille **165**
Camphre 339, 342, **905, 912**
Candésartan **274, 279**, 968, 973
Candidose mammaire 1148-1154
Candidose vulvovaginale 757-759
Cannabis 220-223
Canneberge **160**, 746
Capréomycine **613, 644**, 875, 8879
Capsaïcine **905, 912**
Captopril **273, 278**
Carbamazépine 58, 921, **932, 940**, 1011, 1013, 1049, 1056
Carbapénems **615, 646**
Carbidopa **1013, 1014**
Carvi 1163
Cascara sagrada **423, 425**
Caspofongine **631, 664**
Céfaclor **615, 647**
Céfadroxil **615, 647**, 804
Céfazoline **615, 647**, 745, 1124, 1147
Céfépime **615, 648**, 819
Céfixime 444, **615, 648**, 714
Céfotaxime **615, 648**, 807
Céfotétane **615, 648**
Céfoxitine **615, 647**
Cefprozil **615, 647**, 745, 748, 801, 808, 809
Ceftazidime **615, 648**, 819, 820
Ceftizoxime **615**
Ceftriaxone **615, 648**, 714, 745, 807
Céfuroxime **615, 648**, 745, 801, 808, 809
Célécoxib **898, 907**, 965, 971
Céphalées 949-977
Céphalexine **615**, **647**, 744, 745, 746, 748, 749, 804, 1147
Céphalosporines **615, 647**
Céphalotine **615, 647**
Certolizumab **1090, 1101**
Cétirizine 583, **587, 591**
Chardon bénit **1163**
Chardon-Marie **1162**
Chlamydiose 706-710
Chlorambucil 57
Chloramphénicol **615, 649**
Chlordiazépoxide **1028, 1035**
Chlorhexidine **1142**
Chloroquine 829, 830, **833, 838**, 1093
Chlorphéniramine **586, 590**, 849
Chlorpromazine 482, 486, 956, 966, 972, **1050, 1057**, 1158
Chlorpropamide **369, 375**
Chlorthalidone **272, 278**
Chlorure d'ammonium **856, 860**
Chlorure de sodium 584
Cholestase intrahépatique de la grossesse 491-494
Cholestyramine **388, 389**, 441
Ciclésonide 584, **589, 592**, 606
Ciclopirox **631, 665**
Cilastatin **615, 646**
Cilazapril **273, 278**
Cimétidine **529, 533**
Ciprofloxacine 444, 456, 459, 463, **616, 650**, 747, 748, 749, 807, 808, 817, 819, 820, 876, 880

Cirrhose 508-510
Cisplatine 57
Citalopram **1025, 1033**
Citronnelle 831, 837
Clarithromycine 537, **618, 652**, 801, 808, 809, 811
Clindamycine 288, 290, 297, 298, **616, 649**, 744, 760, 762, 801, 804, 830, 834, 838, 1147, 1148
Clioquinol **631, 665**
Clobazam **1028, 1035**
Clofédanol **851**, 858
Clofibrate **388, 389**
Clomipramine **1023, 1031**
Clonazépam 1009, 1012, 1014, **1028, 1037**
Clonidine 213, 214, 265, **266, 276**
Clorazépate **1028, 1035**
Clostridium difficile 444-446
Clotrimazole **627, 662**, 760, 761, 762, 1151, 1152
Cloxacilline **621, 656**, 1147
Clozapine 1049, **1052, 1058**
Cocaïne 224-227
Codéine 851, 858, 892, **900, 909**, 955, 958, 967, 972, 1009, 1012, 1014
Coenzyme Q10 **968, 973**
Cohosh bleu **166**
Colestipol **388, 389**
Coliques néphrétiques 887
Colistiméthate **616, 649**, 817
Colite ulcéreuse 449-469
Communication du risque et conseils sur l'utilisation des médicaments 109-127
Complexe acétomicellaire **339, 342**
Condylomes 723-729
Connaissances de base sur l'utilisation des médicaments au cours de la grossesse 47-71
Connaissances de base sur l'utilisation des médicaments au cours de l'allaitement 89-108
Constipation 415-425
Contraceptifs hormonaux combinés 150, **294**, 297, **300**
Contraception 149-151
Coriandre **1163**
Corticostéroïdes intranasaux 584, **589, 592, 606, 610**
Corticostéroïdes (lavements) 457
Corticostéroïdes systémiques 58, 310, 454, 457, **459**, **463**, 482, **607**, 610, 958, 961, 966, 971, 987, 996, 1086, 1124
Corticostéroïdes topiques 308, **309, 310**, 312, 318, 319, 320, 322, 324, 325, 1086
Cromolyn (cromoglycate) 584, 590, 592, **604, 609**
Crotamiton 338, **339, 342**
Cryothérapie 314, 315, 316, 726, **727**, 728, **729**
Cumin **1163**
Cyanocobalamine 137, 146, 148, 453, 477, 542, 543, 544, 545, 550, **552**, 553, **554**, 680, 682
Cyclobenzaprine 893, **904, 911**
Cyclophosphamide **1091, 1103**
Cyclosérine **875, 879**
Cyclosporine 318, 457, 460, 464, **1092, 1103**
Cyprotérone **294, 300**
Cystite aiguë 739-750
Cytarabine 58

D

Dabigatran **570, 573**
Dacarbazine 57
Daltéparine 566, **572, 574**
Danaparoïde 566, **570, 573**
Danazol 58
Dapsone **834, 838**
Daptomycine **616, 650**
Darbépoétine alfa 548, 550, **552, 554**
Darunavir **778**, 783
DEET 828, **831, 837**
Delta-9-tétrahydrocannabinol **481, 486**
Dépression bipolaire du post-partum 1044
Dépression et troubles anxieux 1017-1037
Dépression postnatale 1018-1021
Désipramine **1023, 1031**, 1071, 1073
Desloratadine **587, 591**
Desmopressine (DDAVP) **514, 518**
Desvenlafaxine **1024, 1032**
Dexaméthasone **459, 463**, 987, 996, 1124
Dexlansoprazole **530, 534**
Dextroamphétamine **1069, 1072**
Dextrométhorphane 83, 849, **851, 852, 858**
Diabète 347-382
Diarrhée 437-447
Diarrhée du voyageur 443-444
Diazépam 1012, 1014, **1028, 1037**
Dibucaïne **430, 432**
Diclofénac **895, 906**, 965, 971
Diclofénac topique **904**
Dicyclomine **480, 484**
Dicyclovérine 480, **484**
Didanosine **773**
Diéthylstilbestrol 59
Difficultés liées à l'allaitement maternel 1133-1173
Diflunisal **895, 906**, 965, 971
Dihydroergotamine **964, 970**
Diltiazem **271, 277**
Dimenhydrinate 478, **481, 485**
Diméthicone **339, 342**
Dioxyde de carbone 726, **727**, 728, **729**
Diphenhydramine 309, 310, 312, 494, 478, **586, 590**, 1049, 1055
Diphénoxylate **441, 443**
Diurétiques de l'anse **273, 278**
Diurétiques épargneurs de potassium **273, 278**
Diurétiques thiazidiques **272, 278**
Divalproex sodique 58, 921, **931, 940**, 967, 973
Docosanol **633, 667**
Docusate de calcium 420, **422, 425**
Docusate de sodium 420, **422, 425**
Dolasétron **479, 484**
Dompéridone **482,** 486, 1157, **1159**
Doripénem **615, 646**
Douleur 883-918
Douleurs lombo-sacrées 886
Doxépine **1023, 1031**
Doxycycline 289, 298, **626, 660**, 710, 809, 830, 834, 838
Doxylamine 478, **481, 485**
Dronabinol **481, 486**
Dropéridol 479, **482, 486**, 966, 972
Drospirénone **295, 300**
Duloxétine **1024, 1032**
Dyslipidémies 383-392
Dysthyroïdies 393-414

E

Échinacées **161**, 856, 860
Échinocandines **664**
Éconazole **628, 662**
Ecstasy 234-235

Eczéma 140, 316-320
Édulcorants 140
Éfavirenz **775**, 782
Élétriptan 959, **962, 970**
Émédastine 583, **588, 591**
Emtricitabine **773**
Enalapril **273, 278**
Enalaprilat **273, 278**
Enfuvirtide **780**
Engorgement mammaire 1134-1137
Énoxaparine 566, **572, 574**
Ensemble des troubles causés par l'alcoolisation fœtale (ETCAF) 181
Entécavir **512, 516**
Éphédrine **853, 859**
Épilepsie 919-948
Épinéphrine **431, 433**
Époétine alpha 550, **552, 554**, 584
Éprosartan **274, 279**
Ergotamine **964, 970**
Ertapénem **615, 646**
Érythromycine 288, 289, 290, 297, 298, **618, 652, 653**, 715, 807, 808, 811
Érythropoïétine alfa 548, 550, **552, 554**
Escitalopram **1025, 1033**
Esculine **431, 433**
Esmolol **268, 276**
Esoméprazole **530, 534**
Étafédrine **857, 861**
Étanercept **1089, 1101**
Éthambutol 874, **875, 879**
Éthionamide **876, 880**
Éthosuximide 921, **933, 941**
Étodolac **895, 906**, 965, 971
Étravirine **776**
Eucalyptus **905, 912**
Exénatide **363, 372**
Exposition paternelle 53-54
Ézétimibe **388, 389**

F

Famciclovir **633, 667**
Famotidine **529, 533**
Félodipine **270, 277**
Fénofibrate **388, 389**
Fenouil **1163**
Fentanyl **901, 909**
Fenugrec 1157, **1162**
Fer **551, 553**, 1009, 1012, 1014
Fer dextran 549, **551, 554**
Fer fumarate 549, **551, 553**
Fer gluconate 549, **551, 553**
Fer sucrose 549, **551, 553**
Fer sulfate 549, **551, 553**
Feuilles de framboisier **166, 1163**
Fexofénadine **587, 591**
Fibrates **388, 389**
Fibromes utérins 887
Fibrose kystique 812-820
Fingolimod **988, 997**
Floctafénine **895, 906**, 965, 971
Fluconazole 59, **628, 662**, 761, 763, 1151, 1152, 1153
Flunarizine **968, 973**
Flunisolide **589, 592**
Fluoroquinolones **616, 650**, 876, 880
5-Fluorouracile **315, 316**
Fluoxétine **1025, 1033**
Flupenthixol **1050, 1057**
Fluphénazine **1050, 1057**
Flurazépam **1028, 1036**
Flurbiprofène **895, 906**, 965, 971
Fluticasone 584, **589, 592**, 601
Fluvastatine **387, 389**
Fluvoxamine **1025, 1033**
Folliculite prurigineuse de la grossesse 304, 306
Fondaparinux 566, **571, 573**
Formotérol 601, 602, 603, **608, 609**
Fosamprénavir **778**, 783
Fosfomycine **617**
Fosinopril **273, 278**
Framycétine 431, 433, **613, 644**
Frovatriptan **962, 970**
Furosémide **273, 278**

G

Gabapentine 921, **934, 942**, 958, 961, 967, 973, 1009, 1011, 1013, 1049, 1056
Galéga officinal **1163**
Ganciclovir **634, 667**
Gatifloxacine **616, 650**
Gemfibrozil **388, 389**
Genévrier **166**
Gentamicine **613, 644**, 745, 748
GHB **239**
Gingembre **161**, 475
Ginkgo biloba **167**
Ginseng **161,** 856, 860
Glatiramère **989, 997, 998**
Gliclazide **369, 375**
Glimépiride **369, 375**
Glucosamine **162**
Glyburide **369, 375**
Glycérine 420, **421, 424, 430, 432**
Golimumab **1090, 1101**
Gomme de guar **421, 424**
Gonorrhée 710-715
Goudron **324, 326**
Gramicidine **617, 651**
Grippe 844-849
Grande camomille 968, 973
Granisétron **479, 484**
Guaifénésine **856, 860**
Guimauve **1163**

H

Hallucinogènes 235
Halopéridol **1050, 1056**, 1161
Helicobacter pylori 535-537
Helminthiases intestinales 340, 673-688
Hamamélis **430, 432**
Hémorroïdes 426-435
Héparine non fractionnée 566, **572, 573**
Héparines de faible poids moléculaire 566, **572, 574**
Hépatite à *Herpes simplex* 505-506
Hépatite auto-immune 506-508
Hépatites virales 499-505
Héroïne 227
Herpès génital 715-723
Hirsutisme 306
Homéopathie 159

Hormone de croissance **1161**
Huile d'anis étoilée **339, 342**
Huile de foie de morue **431, 432**
Huile de foie de requin **431, 432**
Huile de ricin **168**, 423, **425**
Huile d'onagre **167**
Huile minérale 336, **422, 425, 431, 432**
Huiles de poisson 261
Huiles essentielles 158
Hydralazine 259, 265, **272, 278**
Hydrochlorothiazide **272, 278**
Hydrocodone **851, 858**, 901, 909, 967, 972, 1012, 1014
Hydrocortisone 429, 430, 432, **460, 464**, 479, 482
Hydrogels 1141, **1142**
Hydromorphone **312**, 892, **901**, **910**, 956, 959, 967, 972, 1012, 1014
Hydroxychloroquine 1080, 1086, **1093, 1104**
Hydroxyéphédrine **854, 859**
Hydroxyzine 309, 310, 478, 494, **587, 590**
Hygiène de vie 143-146
Hyperemesis gravidarum 471-489
Hyperhydrose 305
Hyperpygmentation 304
Hyperplasie gingivale 305
Hypertension artérielle 249-279
Hyperthyroïdie 402-409
Hypothyroïdie 395-402

I

Ibuprofène 892, 894, **895, 906**, 955, 958, 965, 971, 1079, 1086, 1137, 1140, 1147, 1150, 1165
Idoxuridine **634, 667**
Ifosfamide 57
Imipénem **615, 646**, 819, 820
Imipramine **1023, 1031**
Imiquimod 727, **728, 729**
Immunisation 693-703
Immunoglobulines **1099, 1106**
Immunothérapie 585, **590, 592**
Impacts des changements physiologiques sur la pharmaco cinétique 73-88
Incompétences servico-isthmique 1113-1132
Indapamide **272, 278**
Indinavir **778**, 783
Indométhacine **895, 906**, 965, 971, 1127
Infection à *Helicobacter pylori* 535-538
Infections des voies respiratoires 797-823
Infections transmissibles sexuellement et par le sang 705-738
Infections urinaires 739-750
Infections vaginales 751-764
Infliximab 456, 457, 458, 459, 463, **1090, 1101**
Influenza 844-847
Inhibiteurs de la monoamine oxydase **1025, 1033**
Inhibiteurs de la pompe à protons **530, 533**
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 59, **273, 278**, 968, 973
Inhibiteurs de l'intégrase **780**
Inhibiteurs de protéase **777**, 783, 789
Inhibiteurs du recaptage de la dopamine et de la norépinéphrine **1024, 1032**
Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine **1025, 1033**
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse **775**, 782, 788
Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse **773**, 781, 787
Insuffisance de la production lactée 1154-1163
Insuline aspart **366**
Insuline détémir **367, 374**
Insuline glargine **367, 374**
Insuline glulisine **366, 374**
Insuline humaine **365, 374**
Insuline lispro **366, 374**
Interférons alpha **515, 518**
Interférons beta **989, 997**
Inuline **421, 424**
Iode 59, 138
Iode 131 106
Ipratropium 585, 586, 590, **605, 609**, 857, 861
Irbésartran **274, 279**
Isoniazide 873, **876, 880**
Isotrétinoïne 59, **291, 299**
Itraconazole **629, 663**
Ivermectine **339, 342**

K

Kanamycine **613, 645**, 875, 879
Kaolin **431, 432**
Kétamine **238**
Kétoconazole **629, 663**
Kétoprofène **895, 906**, 965, 971
Kétorolac **895, 906**, 965, 971
Kétotifène 583, **587, 588, 590, 591**

L

Labétalol 264, 265, **268**
Lactulose 420, **421, 424**
Lamivudine 503, 512, **516, 774**, 788
Lamotrigine 107, 921, **935, 943**, 1049, 1056
Lanoline **431, 433**, 1140, 1143
Lansoprazole **530, 534**
Laser à CO_2 726, **727, 729**
Lécithine **168**
Léflunomide **1094, 1104**
Lépirudine 566, **572, 574**
Lévétiracétam 922, **935, 943**
Lévocabastine **588, 591**
Lévodopa **1012, 1014**
Lévofloxacine **616, 651**, 710, 747, 748, 801, 808, 809
Lévomepromazine **1050, 1057**
Lévothyroxine 399, **400, 401**, 411
Levure de bière **1163**
Lidocaïne **965, 970**
Lin **168**
Linagliptine **365, 374**
Lincomycine **618, 651**
Lindane **340, 342**
Linézolide **618, 652**
Liothyronine **401, 402**
Liraglutide **363, 372**
Lisdexamfétamine **1069, 1072**
Lisinopril **273, 278**, 968, 973
Listériose 142
Lithium 59, 107, 1048, **1053, 1060**
Lopéramide 440, **441, 443**
Lopinavir **779**, 783, 789
Loratadine 309, 310, 312, 583, **587, 591**
Lorazépam 83, 86, 1009, **1028, 1035, 1059**

Losartan **274, 279**
Lovastatine **387, 389**
Loxapine **1051, 1057**
LSD (acide lysergique diéthylamide) **237**
Lupus érythémateux disséminé 1080-1106
Luzerne **1163**

M

Macrolides **618, 652**, 798
Magnésium 262, **422, 424**, 957, 960, **969, 974**, 1128, **1165**
Maladie affective bipolaire 1044
Maladie bipolaire et troubles psychotiques 1043-1063
Maladie de Crohn 449-469
Maladie de Wilson 510-519
Maladies inflammatoires de l'intestin 449-469
Maladie veineuse thrombo-embolie 557-569
Maprotiline **1023, 1031**
Maraviroc **780**
Mastite 1144-1148
Mébendazole 681, 682, **684, 687**
Méclizine **481, 485**
Méfloquine 829, 830, **834, 838**
Mélasme 304
Mélatonine **169, 170**
Méloxicam **898, 907**, 965, 971
Melphalan 57
Menthe poivrée **1142**
Menthol **431, 433, 905, 912**
Mépéridine **902, 910**, 967, 972
Mercaptopurine 58, 455, 457, **461, 464**
Méropénem **615, 646**, 819, 820
Mésalamine 452, 455, 456, **458, 462**
Mescaline **236**
Metformine **364, 372**
Méthadone 230-231, **902, 910**, 967, 972, 1012, 1014
Méthénamine **619, 653**
Méthimazole 60, 406, **407, 408**
Méthocarbamol **904, 911**
Méthotrexate 58, 310, 311, 460, 464, **1095, 1105**
Méthotriméprazine **1050, 1057**
Méthylcellulose **421, 424**
Méthyldopa 264, 265, **266, 276**
Méthylphénidate **1070, 1072**
Méthylprednisolone 454, 457, **459, 463**, 479, 482, 987, **996**, 1080
Métoclopramide 478, **482**, 486, 528, 531, 534, 956, 959, 966, 972, 1158, **1160**
Métolazone **272, 278**
Métoprolol **268, 277**, 957, 960, 967, 973
Métronidazole 446, 456, 459, 463, **620, 653**, 760, 762, 801
Micafungine **631, 664**
Miconazole **630, 663**, 760, 761, 762, 1151, 1152
Midazolam **1028, 1035**
Miglitol **365, 373**
Migraines et céphalées 949-977
Millepertuis **162, 171**, 1028, 1035
Minocycline 289, 298, **626, 660**, 820
Mirtazapine 967, 972, **1027, 1034**
Misoprostol 60, **531, 534**
Mitoxantrone **994, 998**
Moclobémide **1025, 1033**
Modafinil **1071, 1073**
Mofétilmycophénolate 60, **1096, 1105**
Mométasone 584, **589, 592**
Mononitrate d'isosorbide **515, 519**
Montélukast 585, 588, 592, **605, 609**
Morphine 893, **903, 911**, 956, 959, 967, 972, 1012, 1014
Moxifloxacine **616, 651**, 809
Mupirocine **620, 654**
Myristate d'isopropyle 335, **341, 343**

N

Nabilone **481, 486**
Nabumétone **895, 906**, 965, 971
Nadolol **268, 277**, 960, 967, 973
Nadroparine 566, **572, 574**
Naftifine **632**
Nalbuphine **903, 911**
Naloxone **230, 231**
Naphazoline **855, 860**
Naproxène 892, 894, **895, 907**, 955, 958, 965, 971, 1079, 1086
Naratriptan **962, 970**
Natalizumab **992, 998**
Natéglinide **368, 374**
Nausées et vomissements 471-489
Nédocromil **604, 609**
Nelfinavir **779**, 784, 789
Néomycine **613, 645**
Névirapine **776**, 783, 788
Niacine **388, 389**
Nicotine 209, **212, 214**
Nifédipine 264, 265, **270, 277**, 1126, 1165, 1166
Nitrazépam **1028, 1035**
Nitrofurantoïne **620, 655**, 744, 746, 747, 749
Nitroglycérine **1166**
Nizatidine **529, 533**
Norfloxacine **616, 651**, 749
Norméthadone **852, 859**
Nortriptyline 213, 214, 957, 967, 972, **1023, 1031**, 1071, 1073
Nutrition 129-148
Nutrition, suppléments vitaminés, hygiène de vie et contraception 129-154
Nystatine **632, 665**, 761, 763, 1151, 1152

O

Octréotide **514, 518**
Ocytocine **1161**
Ofloxacine **616, 651**, 710, 747, 749, 876, 880
Olanzapine 1028, 1035, **1052, 1058**
Olopatadine 583, **588, 591**
Oméga-3 **162, 172**, 1027, 1034
Oméprazole 528, **530, 534**, 537
Ondansétron 479, **480, 484**
Ophtalmie néonatale 709, 714
Opiacés/opioïdes 227-231, **889**, 892, **900, 908**, 955, 958, 967, 972, 1009, 1012, 1014
Orlistat **371, 376**
Orphénadrine **904, 911**
Ortie **169, 1163**
Oseltamivir 634, 667, 850, **852, 859**
Oxacilline **621, 656**
Oxaprozine **895, 907**, 965, 971
Oxazépam **1028, 1035**
Oxcarbazépine 922, **936, 944**
Oxybutynine **995, 999**
Oxycodone **903, 911**, 967, 972, 1009, 1012, 1014

Oxyde nitreux 726, **727**, 728, **729**
Oxymétazoline 585, 589, 592, 849, **855, 860**

P

Palipéridone 1028, 1035, **1052, 1058**
Paludisme 825-842
Pamplemousse (graines) 1153
Pansement absorbant 1141, **1143**
Pantoprazole **531, 534**
Paracétamol 429, 850, 892, 893, **894, 906**, 955, 958, 961, 969, 1079, 1085, 1137, 1140, 1147, 1150, 1165
Paromomycine **614, 645**
Paroxétine 83, 84, **1025, 1033**
Passiflore **169**
Pastilles **857, 861**
Pathologies hépatiques 491-522
Pédiculoses 331-343
Pemphigoïde *gestationis* 304, 307
Penciclovir **634, 668**
Pénicillamine 60, **513, 517**
Pénicilline G **621, 656**, 1124
Pénicilline G benzathine **656**, 734
Pénicilline procaïne 734
Pénicillines **621, 655**
Pénicilline V **621, 656**, 744, 803
Pentamidine **623, 658**
Pentazocine **903, 911**, 967, 972
Périndopril **273, 274, 278**
Perméthrine 335, 336, **338, 341, 343**
Peroxyde de benzoyle 288, **290**, 297, **298**
Perphénazine 482, 486, **1050, 1057**
Pétasite **969, 974**
Péthidine **902, 910**, 967, 972
Pharmaco cinétique 73-88
Pharyngite bactérienne à streptocoque A 802-804
Phencyclidine **237**
Phénelzine **1023, 1032**
Phéniramine **588, 591**
Phénobarbital 58, 922, **933, 942**
Phényléphrine 431, 433, **854**, 855, **859**, 860
Phénytoïne 58, 922, **934, 942**
Phosphate de sodium **422, 424**
Photothérapies 318, 322, **323, 324**
Phyto-œstrogènes 141
Pimécrolimus 318, **319, 320**
Pimozide **1051, 1057**, 1161
Pindolol **269, 276**
Pioglitazone **371, 376**
Pipéracilline **621, 657**, 748, 819
Piroxicam **895, 907**, 965, 971
Pivampicilline **621**
Pizotifène **967, 972**
Pizotyline **967, 972**
Plaques et papules urticariennes prurigineuses de la grossesse 303, 304, 311
Pneumonie acquise en communauté 804-809
Podophyllum **727, 729**
Polyarthrite rhumatoïde 1075-1111
Polycarbophile de calcium **421, 424**
Polyéthylèneglycol 3350 420, **421, 424**
Polyéthylèneglycol avec électrolytes 421, **422, 425**
Polymyxine B **623, 658**
Posaconazole **630, 663**
Pramipexole **1011, 1013**
Pramoxine 429, **430, 432**
Pravastatine **387, 389**
Praziquantel 682, **685, 688**
Prednisolone 454, **459, 463**, 479, 482, 966, 971
Prednisone 308, 312, 318, 454, 457, **459, 463**, 958, 961, 966, 971, 987, 996, 1080, 1086
Prééclampsie 250-264
Prégabaline 922, **936, 944**, 1011, 1013
Primaquine **835, 838**
Primidone **933, 942**
Probénécide 734
Probiotiques **163, 172**, 442, 443, 1153
Problèmes obstétriques 1113-1132
Prochlorpérazine 478, 482, 486, **1050, 1057**
Procyclidine **1049, 1055**
Produits de santé naturels 155-176
Progestérone 74, 78, 79, 83, 90, 91, 110, 149, 150, 151, 321, 349, 416, 472, 492, 525, 580, 596, 740, 884, 887, 888, 981, 1127, 1128, 1129
Proguanil 835, **830, 839**
Prométhazine 478, 482, 486, **1050, 1057**
Propranolol **269, 277**, 957, 960, 967, 973
Propylthiouracile 60, 406, **407, 409**
Prurigo de la grossesse 304, 306
Prurit 306
Pseudoéphédrine 589, 592, 849, **854, 860**
Psilocybine **236**
Psoriasis 304, 306, 320-325, 1095
Psoriasis pustulaire de la grossesse 304-306
Psychose du post-partum 1044-1045, 1047
Psyllium **421, 424,** 440
PUVA **323**
Pyélonéphrite aiguë 739-750
Pyrantel 681, 682, **685, 688**
Pyrazinamide 874, **877, 880**
Pyréthrines 335, 336, **340, 341, 343**
Pyridoxine 478, **483, 486**, 1166
Pyriméthamine **836, 839**

Q

Quétiapine 1023, 1028, 1032, 1035, **1052, 1059**
Quinapril **273, 278**
Quinine 830, **836, 839**

R

Rabéprazole **531, 534**
Raltégravir **780**
Ramipril **273, 278**
Ranitidine 528, **529, 533**
Reflux gastro-œsophagien 523-537
Répaglinide **368, 375**
Résines **388, 389**
Résorcinol **430, 432**
Rhinite allergique 579-594
Rhinite de la grossesse 585
Rhinosinusite bactérienne 797-801
Rhume et grippe 845-861
Ribavirine **512, 516**
Riboflavine **969, 974**
Ribostamycine **614**
Rifabutine **877, 880**
Rifampicine 873, **877, 880**
Rilpivirine **777**
Rispéridone 1028, 1035, **1052, 1059**, 1161
Ritonavir **779**, 784, 789
Rituximab **1098, 1105**

Rizatriptan **962, 970**
Ropinirole **1011, 1013**
Rosiglitazone **371, 376**
Rosuvastatine **387, 389**
Rupture prématurée des membranes 1113-1132

S

Salbutamol 601, **602, 603, 608**
Salicylate de méthyle **905, 912**
Salicylate de triéthanolamine 893, 894, **904, 912**
Salmétérol 601, **602, 604, 609**
Salmonellose 142
Saquinavir **779**, 784
Saxagliptine **365, 374**
Scabiose 331-345
Schizophrénie 1044, 1045, 1047
Sclérose en plaques 781-999
Scopolamine **480, 484**
Sélénium 411
Sels d'or **1098, 1102**
Senné 420, **423, 425**
Sennosides 420, **423, 425**
Sertraline **1025, 1033**
Siméthicone **529, 533**
Simvastatine **387, 389**
Sitagliptine **365, 374**
Solvants organiques 240-241
Soufre **291, 299**, 338, **341, 343**
Spectinomycine 714
Spiramycine **619, 653**
Spironolactone 273, 278, **295, 300**
Spiruline **1163**
Statines **387, 389**
Stavudine **774**
Stéatose hépatique aiguë gravidique 496-498
Streptomycine **613, 645**, 875, 879
Sucralfate 527, **529, 533**, 1141, 1144
Sulfacétamide **623, 658**
Sulfadiazine **623**
Sulfadiazine d'argent **625, 659**
Sulfaméthoxazole/Triméthoprime **625, 659**, 745, 747, 748, 749, 758, 801, 811, 820, 1147
Sulfamides **623, 658**
Sulfasalazine 455, 456, **460, 464**, 1080
Sulfate de magnésium 262, **422, 424**, 1128
Sulfisoxazole **623, 659**
Sulindac **895, 907**, 965, 971
Sumatriptan 956, 959, **963, 970**
Suppléments vitaminés 129-148
Syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) 183
Syndrome de HELLP 495-496
Syndrome de sevrage néonatal aux opiacés 228-229, 889-890
Syndrome des jambes sans repos 1003-1016
Syphilis 730-734

T

Tabac 195-214
Tabagisme 195-214
Tacrolimus **1098, 1105**
Tacrolimus (topique) 318, **319, 320**
Tazarotène **293**, 297, **299**
Tazobactam **623, 658**
TDAH 1065-1074
Teintures 158
Telbivudine 503, **512, 517**
Télithromycine **619, 653**
Telmisartan **274, 279**, 968, 973
Témazépam 1012, 1014, **1028, 1036**
Ténofovir 503, **512, 517, 774**
Ténoxicam **895, 907**, 965, 971
Terbinafine **632, 666**
Terbutaline 601, **603, 608**
Terconazole **630, 664**, 760, 761, 762
Testostérone 58
Tétracycline 289, 298, **626, 661**, 715
Tétracyclines 60, 289, 298, **626, 660**
Thalidomide 61
Théophylline 83, **481**, 526, 600, 602, **606, 607, 610**
Thérapies de remplacement de la nicotine **212, 214**
Thioguanine 58
Thiopurines **461, 464**
Thioridazine **1050, 1057**
Thiothixène **1050, 1057**
Thyroïdite du post-partum 409-411
Ticarcilline **621, 657**, 819
Tigécycline **626, 661**
Timolol **269, 277**, 967, 973
Tinzaparine 566, **572, 574**
Tipranavir **780**, 784
Tisanes 157
Tobramycine **613, 646**, 818
Tocilizumab **1088, 1100**
Tolbutamide **370, 375**
Tolnaftate **632, 666**
Toltérodine **995, 999**
Topiramate 922, **936, 944**, 967, 973, 1049, 1056
Toxicomanie 219-245
Toxoplasmose 143
Tramadol **904, 911**, 967, 972, 1012, 1014
Trandolapril **273, 278**
Tranylcypromine **1023, 1032**
Travail prétermе 1113-1132
Trazodone **1027, 1034**
Trétinoïne **293, 297**
Triamcinolone **589, 592**, 1080
Triamtérène **273, 278**
Triazolam 1012, 1014, **1028, 1037**
Trichomonase vaginal 755-757
Trientine **513, 517**
Trifluopérazine 482, 486, **1050, 1057**
Trifluridine **634, 668**
Trihexyphénidyl **1049, 1055**
Triméthoprime 61, 289, 298, **625, 661**, 745, 747, 749
Triméthoprime/sulfamétoxazole 749, 758, 801, 811, 820, 1147
Trimipramine **1023, 1031**
Triptans 956, 959, **961, 969**
Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité 1065-1074
Trouble de l'adaptation 1019-1020
Troubles anxieux 1017-1037
Tuberculose 865-882

U

Ubiquinone **968, 973**
Ulcère gastro-duodénal 535-537
Ursodiol 494, **514, 517**

V

Vaccin coqueluche **696**
Vaccin diphtérie **696**
Vaccin encéphalite japonaise **696**
Vaccin *Escherichia coli* entérotoxinogène et choléra 696
Vaccin fièvre jaune **696**
Vaccin hépatite A 499, **697**
Vaccin hépatite B 499, **697**
Vaccin influenza **697**
Vaccin méningocoques **697, 698**
Vaccin papillome humain **698**
Vaccin pneumocoques **698**
Vaccin poliomyélite **699**
Vaccin rage **699**
Vaccin rubéole, rougeole, oreillons **315**, 316, **699**
Vaccin tétanos **696**
Vaccin tuberculose **700**, 871
Vaccin typhoïde **697, 700**
Vaccin varicelle 130, **700,** 702
Vaccin zona **701**
Vaginose bactérienne 751-755
Valacyclovir **634, 668**, 722, 723
Valériane **169**
Valganciclovir **635, 668**
Valsartan **274, 279**
Valves cardiaques mécaniques 569
Vancomycine 446, **627, 661**, 807, 1148
Varénicline **213, 214**
Varices 305
Vaseline **431, 432**
Vasospasme 1163-1166
Venlafaxine 967, 972, **1024, 1032**, 1071, 1073
Vérapamil **271, 278**, 958, 961, 968, 973
Vergetures 305
Verrues cutanées 312-316
Verrues génitales 723-729
Vigabatrin 922, **937, 944**
Violet de gentiane 1151, 1152, **1153**
Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) 765-795
Vitamine A 59, 136
Vitamine B_6 478, **483, 486**, 1166
Vitamine B_{12} 137, 146, 148, 453, 477, 542, 543, 544, 545, 550, 552, 553, 554, 680, 682
Vitamine C 754, **856, 860**
Vitamine D 135, 983-984
Vitamine E **1144**
Vitamine K 927
Voriconazole **630, 664**

W

Warfarine 61, 566, **572, 574**

X

Xylométazoline 585, 589, 592, 849, **855, 860**

Z

Zafirlukast 588, 592, **605, 609**
Zanamivir 635, 668, 850, **853, 859**
Zidovudine **775**, 787
Zinc 291, 299, 512, **514, 518**, 856, 861
Zinc oxyde 429, **430, 432**
Zinc sulfate 429, **430, 432**
Ziprasidone 1028, 1035, **1052, 1059**
Zolmitriptan **963, 970**
Zolpidem 1012, 1014, **1030, 1038**
Zopiclone **1030, 1038**
Zuclopenthixol **1050, 1057**

Référence indispensable destinée tant aux professionnels de la santé qu'aux étudiants, ce guide thérapeutique présente l'ensemble des modalités de traitement, des données d'innocuité et des risques liés à la prise d'une médication chez la femme qui prévoit une grossesse, qui est enceinte ou qui allaite.

En plus des notions générales concernant l'utilisation de médicaments durant la grossesse et l'allaitement, cette nouvelle édition fort attendue offre une mise à jour complète basée sur les plus récentes études, les nouvelles lignes directrices de traitement et les publications issues de la littérature scientifique. Elle contient 14 chapitres inédits qui s'attardent notamment aux produits naturels, aux problèmes obstétriques ou liés à l'allaitement, aux divers troubles neurologiques, aux dyslipidémies et aux helminthiases.

Cet ouvrage facile à consulter présente les traitements par système (cardiologie, dermatologie, endocrinologie, gastro-entéro-hépatologie, hématologie, immuno-allergologie, infectio logie, neurologie, psychiatrie, rhumatologie et périnatalité) et les regroupe sous forme de tableaux. Il permet aux pharmaciens, médecins, infirmières et autres professionnels de la santé de rassurer et de conseiller les patientes, d'évaluer leur situation et d'identifier le traitement le plus approprié pour chaque cas donné, assurant ainsi une prise en charge des plus adéquates.

Ce guide thérapeutique, unique en français, a été réalisé sous la direction de trois pharmaciennes du CHU Sainte-Justine : **Ema Ferreira**, **Brigitte Martin** et **Caroline Morin**. Ema Ferreira est également professeure titulaire de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal alors que Brigitte Martin et Caroline Morin y sont cliniciennes associées.

Cet ouvrage a bénéficié de la collaboration et de l'expertise de plus de quatre-vingts cliniciens du Québec, du Canada et de la France.

Éditions du CHU Sainte-Justine

ISBN-978-2-89619-606-7

Licence enqc-10-USR-21169-CMD-21169 accordée le 26 octobre 2022
à Javiera Munoz - Lieu Ressource Parents