



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DES SCIENCES
Section des sciences
pharmaceutiques

**COLLOQUE « INFLUENCE DU LAIT
MATERNEL » 09.09.2015**

Nouveau-né et exposition aux traitements maternels

Etienne Weisskopf

Pharmacien doctorant

Chaire de Pharmacie clinique,
Groupe de Pharmacie hospitalière et clinique,
Section des Sciences Pharmaceutiques

Unil

Université de Lausanne



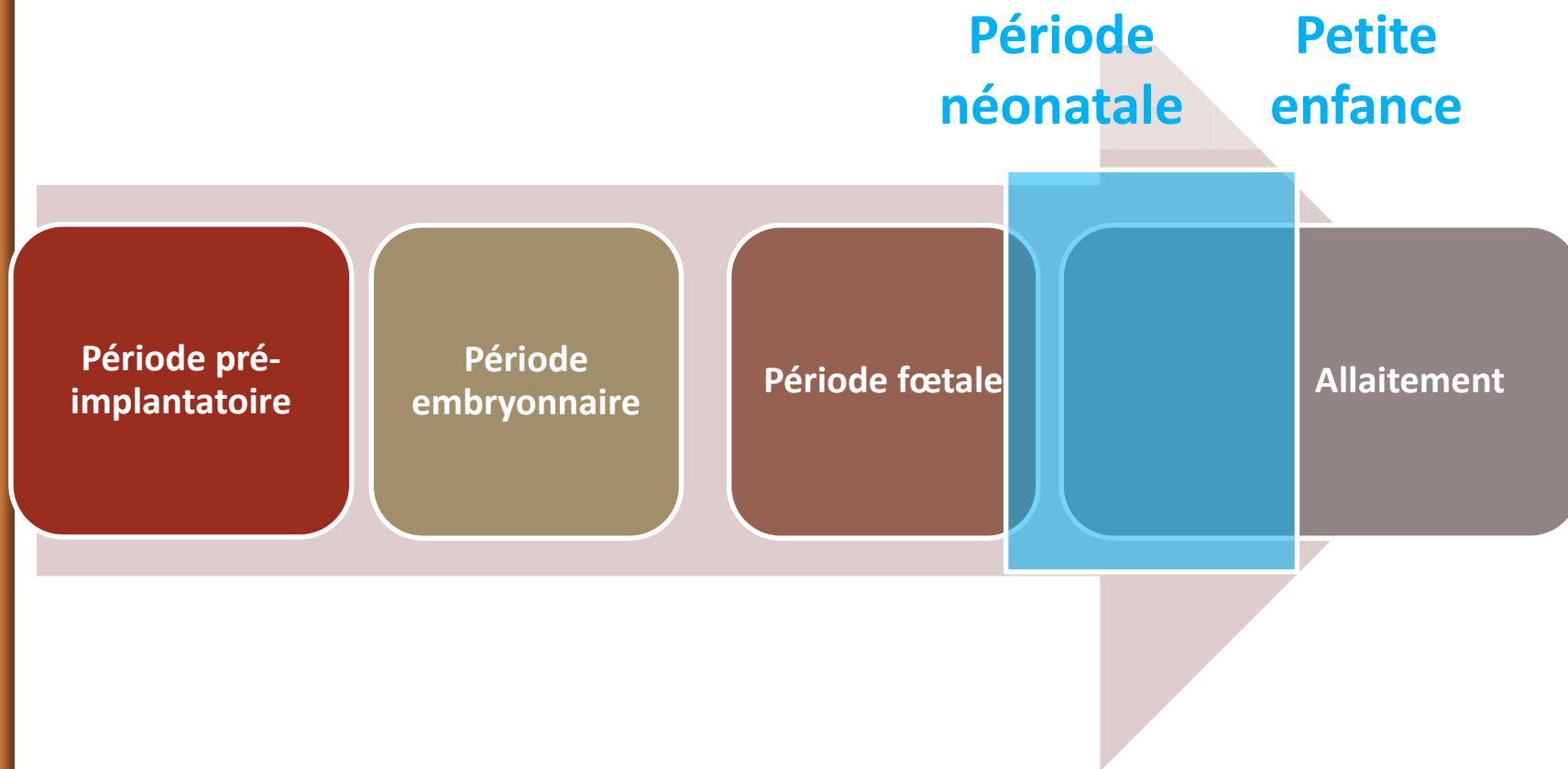
Plan de la présentation

- Introduction
- Prescription chez une femme enceinte ou qui allaite
- Évaluation de l'exposition médicamenteuse pour l'enfant:
 - Déterminer le degré d'exposition
 - Connaître les facteurs de risque
 - Limiter l'exposition
 - Consulter les sources d'information spécialisées
- Résumé

Plan de la présentation

- **Introduction**
- Prescription chez une femme enceinte ou qui allaite
- Évaluation de l'exposition médicamenteuse pour l'enfant:
 - Déterminer le degré d'exposition
 - Connaître les facteurs de risque
 - Limiter l'exposition
 - Consulter les sources d'information spécialisées
- Résumé

Risques médicamenteux – reproduction



Sources d'exposition

Indirecte par traitement maternel

a) par le placenta



b) à travers le lait maternel

Directe par traitement pharmacologique



Face à une réalité...



Il n'est pas rare que les femmes enceintes ou qui allaitent doivent recourir à un traitement pharmacologique.

- 80% de femmes enceintes utilisent au moins 1 médicament pendant la grossesse¹
- 3 médicaments différents sont pris en moyenne par les femmes qui allaitent²

1: Lupattelli et al. (2014) BMJ Open ; 2: Ito et al. (2000) N Engl J Med

...UNE PERCEPTION DU RISQUE SOUVENT ALTÉRÉE



Les professionnels de santé surestiment le risque en lien avec l'utilisation de médicaments pendant la grossesse et l'allaitement.

Plan de la présentation

- Introduction
- **Prescription chez une femme enceinte ou qui allaite**
- Évaluation de l'exposition médicamenteuse pour l'enfant:
 - Déterminer le degré d'exposition
 - Connaître les facteurs de risque
 - Limiter l'exposition
 - Consulter les sources d'information spécialisées
- Résumé

Utilisation « Off Label »

Lorsqu'un médicament est utilisé hors indication officielle:

 **la responsabilité incombe au prescripteur** qui doit être en mesure de prouver qu'il a rempli son devoir de diligence.

Il doit notamment :

➤ **suffisamment informé le patient** concerné

➤ **expliqué de manière plausible pourquoi** – compte tenu des règles reconnues des sciences médicales – **il a utilisé exceptionnellement un médicament hors indication officielle.**

Un médicament prêt à l'emploi dont la mise sur le marché suisse a été autorisée par Swissmedic possède une information professionnelle spécifique qui précise:

1. la / les indication(s) autorisée(s)
2. le(s) dosage(s) (doses administrées, laps de temps entre deux prises, vitesse de perfusion etc.)
3. les populations de patients (âge et sexe)
4. les instructions d'ordre technique et pharmaceutique (durée de conservation, utilisation éventuelle de solvants etc.).



... une histoire de responsabilité...

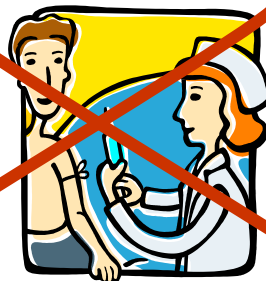
... pour les professionnels de santé ...



prescrit/prescrit pas?

délivre/délivre pas?

administre/administre pas?



Balance bénéfice/risque

MAMAN QUI SE VOIT PRESCRIRE UN TTT PHARMACOLOGIQUE PENDANT LA GROSSESSE OU L'ALLAITEMENT

EI MÉDICAMENTEUX

- ENFANT
- MATERNEL



BÉNÉFICE
THÉRAPEUTIQUE

BÉNÉFICES
ALLAITEMENT

Balance bénéfice/risque



BÉNÉFICE
THÉRAPEUTIQUE

BÉNÉFICES THÉRAPEUTIQUES

Indication:

↳ mesurer le risque pour la patiente en lien avec un traitement différé.

Efficacité du traitement:

↳ déterminer quelles sont les stratégies thérapeutiques efficaces disponibles pour l'affection à traiter (population générale).

Balance bénéfique/risque



EI MÉDICAMENTEUX
➤ MATERNEL

EI MÉDICAMENTEUX MATERNELS

Sécurité:

↳ Evaluer le risque pour la mère en lien avec les stratégies thérapeutiques efficaces disponibles pour l'affection à traiter (population générale).

Balance bénéfique/risque

EI MÉDICAMENTEUX



ENFANT

EI MÉDICAMENTEUX POUR L'ENFANT

Sécurité:

↳ Evaluer le risque pour l'enfant en lien avec l'exposition à travers le placenta ou le lait aux stratégies thérapeutiques efficaces disponibles pour l'affection à traiter (population générale).

Plan de la présentation

- Introduction
- Prescription chez une femme enceinte ou qui allaite
- **Évaluation de l'exposition médicamenteuse pour l'enfant:**
 - Déterminer le degré d'exposition
 - Connaître les facteurs de risque
 - Limiter l'exposition
 - Consulter les sources d'information spécialisées
- Résumé

Evaluation de l'exposition pour l'enfant

1. COMMENT ÉVALUER
L'EXPOSITION AUX
MÉDICAMENTS POUR
L'ENFANT ?

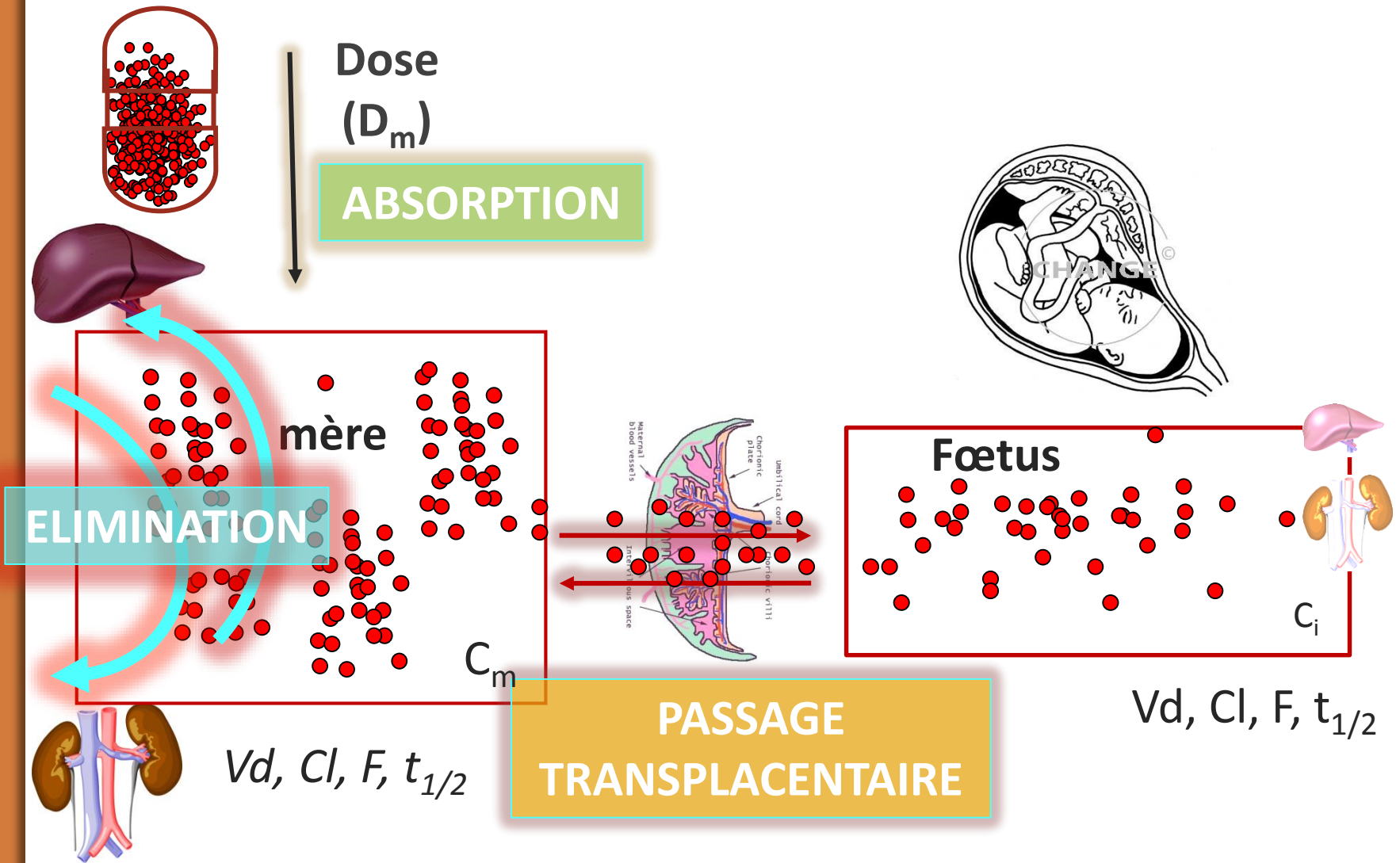
4. QUELLES SOURCES
D'INFORMATION
CONSULTER ?



2. QUELS SONT LES
FACTEURS DE RISQUE
POUVANT FAIRE
CRAINDRE DES EIs
CHEZ L'ENFANT ?

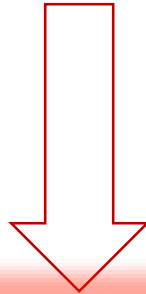
3. COMMENT LIMITER
L'EXPOSITION ?

Exposition avant la naissance



Exposition avant la naissance

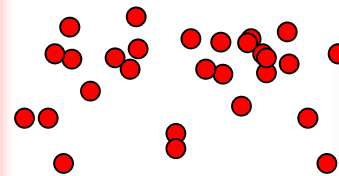
$$[n\text{-né}]_{\text{plasm}} \cong [m\grave{e}re]_{\text{plasm}} \times \text{ratio transplacentaire}$$



**Concentration
thérapeutique associée
à ~ effets II^{aires}
p.ex *Trandate*^o,
psychotropes**

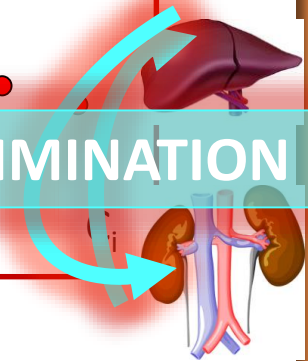


nouveau-né

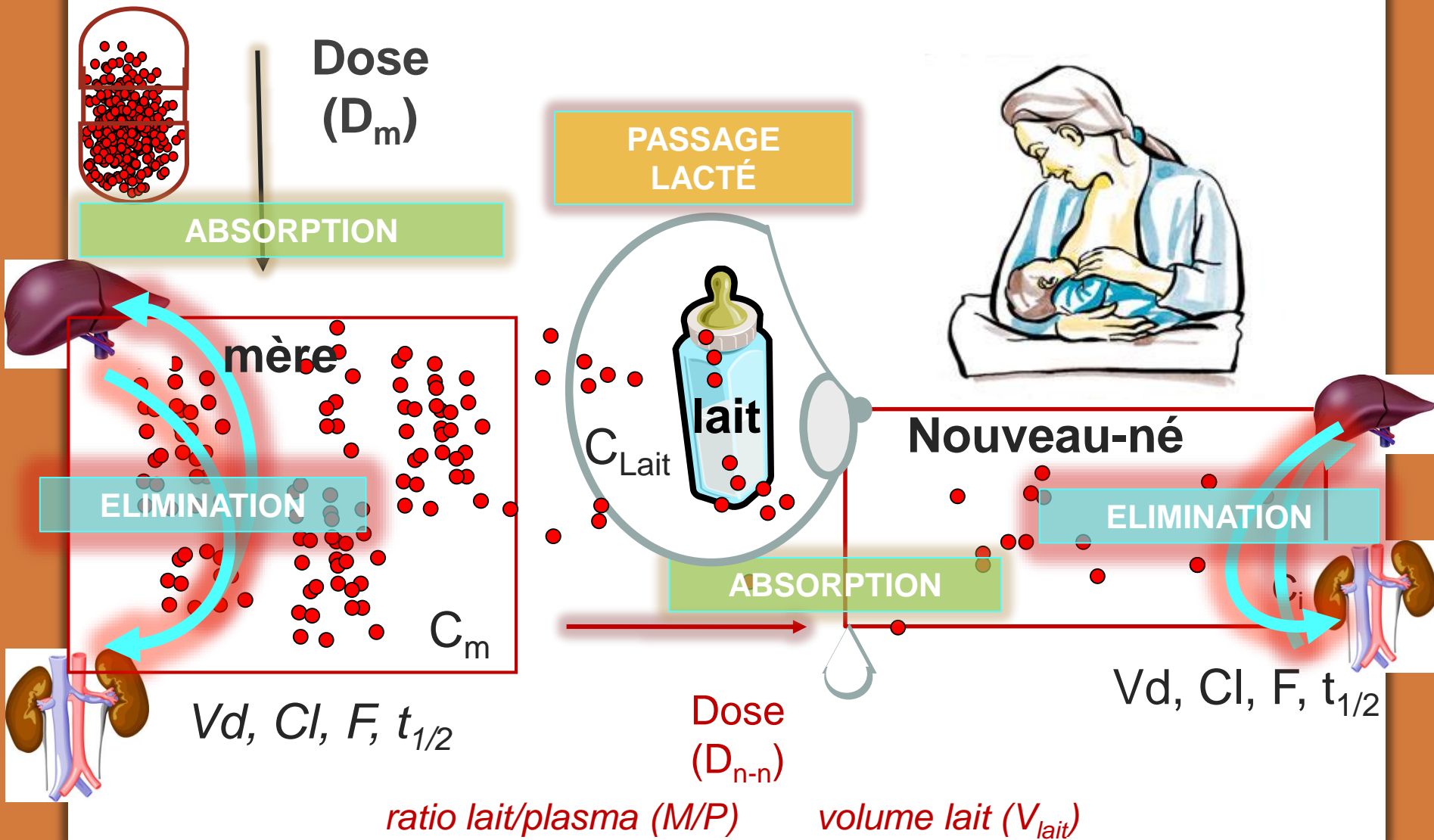


ELIMINATION

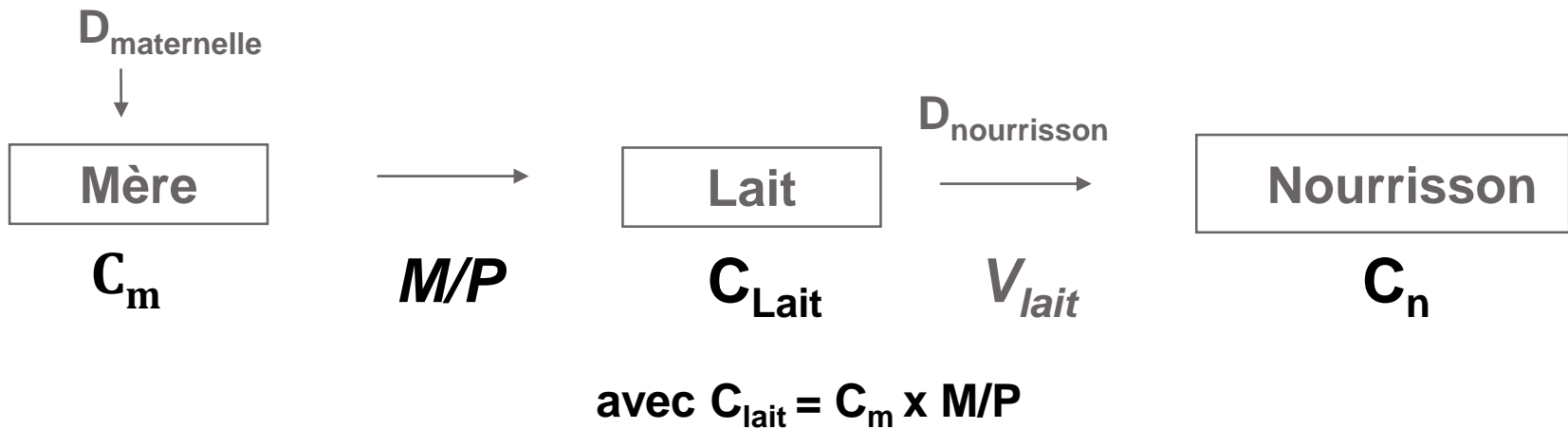
Vd, Cl, F, $t_{1/2}$



Exposition à travers le lait maternel



Exposition à travers le lait maternel

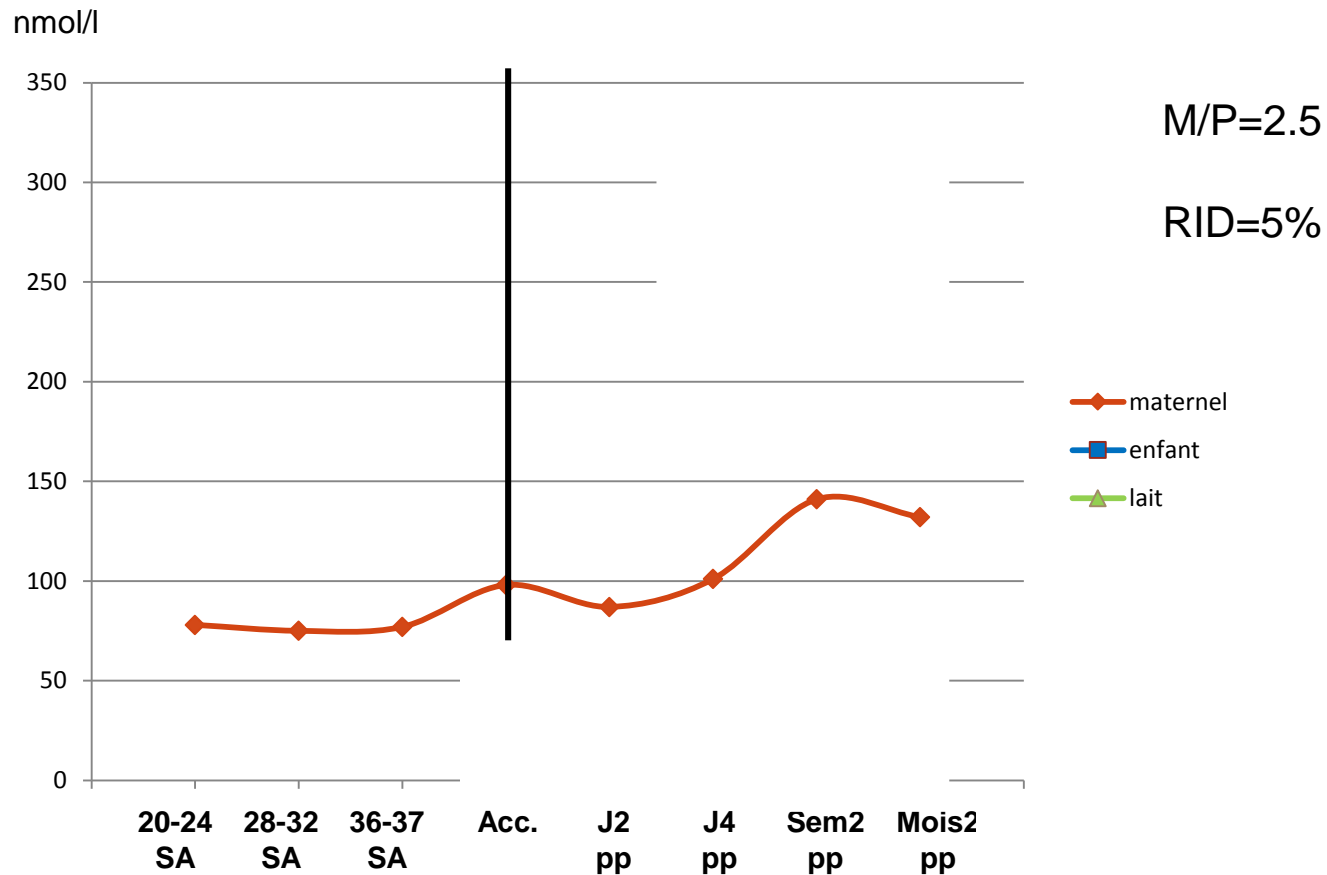


$$D_{\text{nourrisson}} = C_m \times M/P \times V_{\text{lait}}$$

Dose relative à
l'enfant RID [%]

$$= \frac{\text{Dose } D_{\text{nourrisson}} \text{ [mg/kg/j]}}{\text{Dose } D_{\text{maternelle}} \text{ [mg/kg/j]}} \cdot 100$$

Exposition à travers le lait maternel



Heikkinen et al. (2002) Clin Pharmacol Ther

Niveau d'exposition-exemples

DOULEURS & FIÈVRE

PARACÉTAMOL (DAFALGAN^o, PANADOL^o): RID JUSQU'À 4%

IBUPROFÈNE (ALGIFOR^o, IRFEN^o): RID <1%

INFECTIONS VAGINALES À LEVURES

CLOTRIMAZOLE (CANESTEN^o, IMAZOL^o): RID ?

ALLERGIES SAISONNIÈRES

LORATADINE (CLARITINE^o): RID <1%

FEXOFÉNADINE (TELFAS^o): RID <1%

CONSTIPATION

PSYLLIUM (METAMUCIL^o): RID ?

GLYCÉRINE (BULBOID^o): RID ?

Niveau d'exposition-exemples

AMOXICILLINE (AUGMENTIN^o): RID<1%

NIFÉDIPINE (ADALAT^o): RID<2%

ESCITALOPRAM (CIPRALEX^o): RID JUSQU'À 8%

LORAZÉPAM (TEMESTA^o): RID ENVIRON 5%

SERTRALINE (ZOLOFT^o): RID 1-3%

SUMATRIPTAN (IMIGRAN^o): RID ENVIRON 3.5%

ZOLPIDEM (STILNOX^o): RID JUSQU'À 1.5%

NIVEAU D'EXPOSITION DE LA PLUPART DES MÉDICAMENTS ÉVALUÉS NE DÉPASSENT PAS UN RID DE 10%.

Evaluation de l'exposition pour l'enfant

1. COMMENT ÉVALUER
L'EXPOSITION AUX
MÉDICAMENTS POUR
L'ENFANT ?

4. QUELLES SOURCES
D'INFORMATION
CONSULTER ?



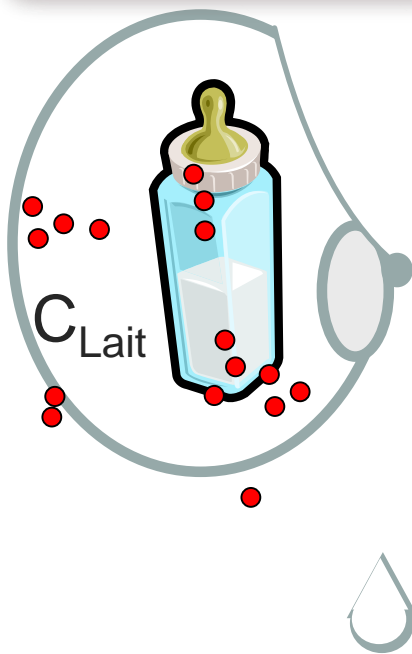
2. QUELS SONT LES
FACTEURS DE RISQUE
POUVANT FAIRE
CRAINDRE DES EIs
CHEZ L'ENFANT ?

3. COMMENT LIMITER
L'EXPOSITION ?

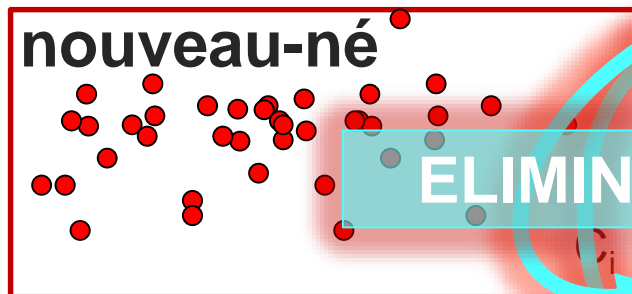


Exposition - Facteurs de risque

Risque de toxicité chez le nouveau-né

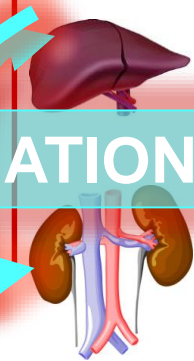


Dose (D_n)



ELIMINATION

$V_d, Cl, F, t_{1/2}$



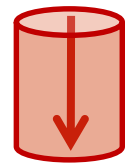


Exposition - Facteurs de risque



Diazépam

**Accumulation
métabolite actif
(p.a. du SERESTA°)**



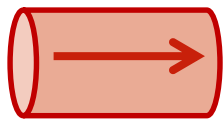
CYP2C19



Nordiazépam



CYP3A4/5



oxazépam



Glycuroconjugaison



URINES

0000₀





Exposition - Facteurs de risque

RISQUE D'ACCUMULATION

! demi-vie longue (molécule mère ou métabolites actifs)
et prise répétée

! prématurité ou autres conditions ralentissant
l'élimination



Exposition - Facteurs de risque

RISQUE D'ACCUMULATION

! demi-vie longue (molécule mère ou métabolites actifs)
et prise répétée

! prématurité ou autres conditions ralentissant
l'élimination

PROFIL D'EFFETS INDÉSIRABLES DU MÉDICAMENT

Evaluation de l'exposition pour l'enfant

1. COMMENT ÉVALUER
L'EXPOSITION AUX
MÉDICAMENTS POUR
L'ENFANT ?

4. QUELLES SOURCES
D'INFORMATION
CONSULTER ?

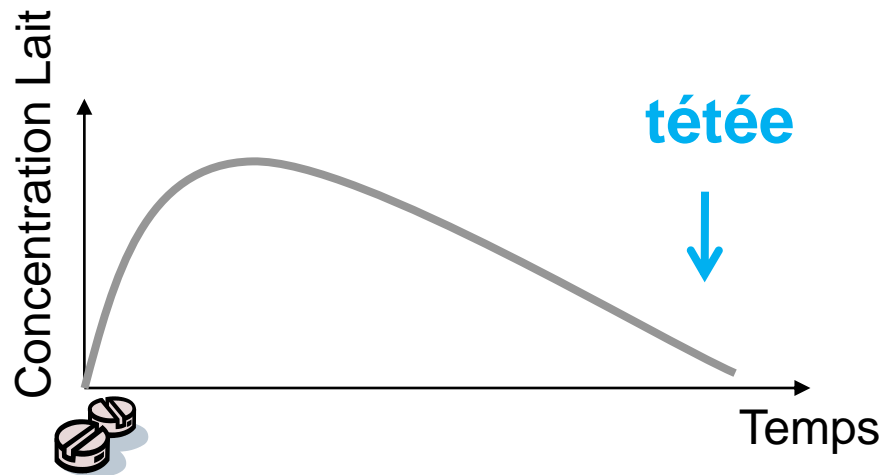
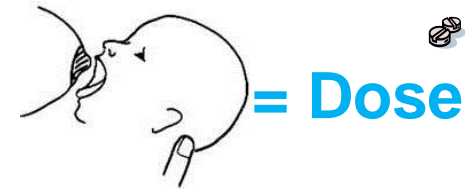


2. QUELS SONT LES
FACTEURS DE RISQUE
POUVANT FAIRE
CRAINDRE DES EIS
CHEZ L'ENFANT ?

3. COMMENT LIMITER
L'EXPOSITION ?

« Un truc » pour limiter l'exposition

Prise unique ou ponctuelle



Attitude :

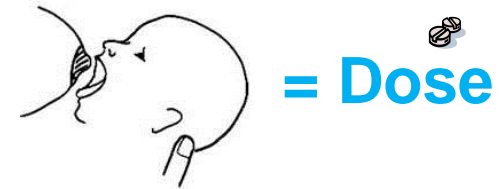
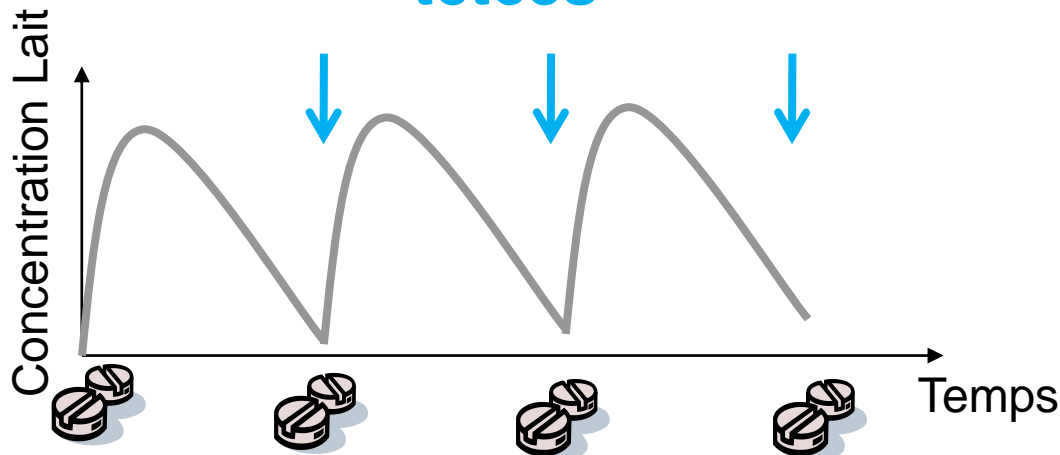
- Attendre 4 demi-vies avant la remise au sein (tire-lait).
! Pas toujours nécessaire

Ex. métronidazole (Flagyl[®])

« Un truc » pour limiter l'exposition

Prises répétées et demi-vie courte

tétées



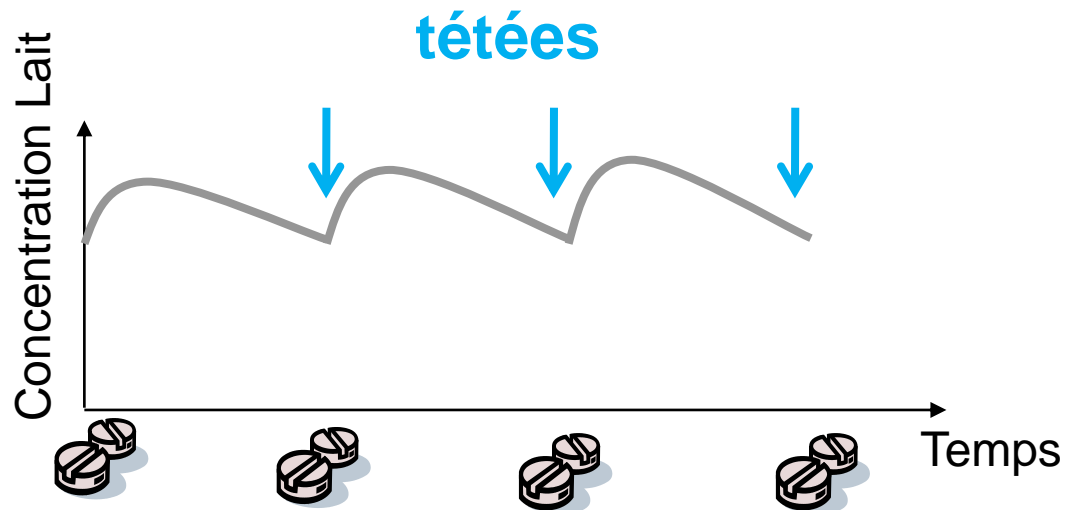
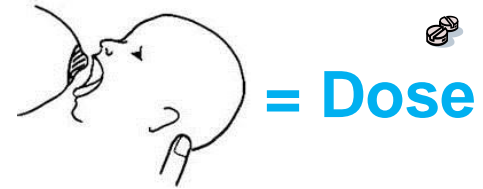
Attitude:

- Administerer le médicament après une tétée.
- Surveillance adaptée au profil d'ElS attendu.
! Pas toujours nécessaire

Ex. amoxicilline (Augmentin°)

« Un truc » pour limiter l'exposition

Prises répétées et demi-vie longue



Attitude:

a. Surveillance adaptée au profil d'Els attendu.

Ex. antidépresseur SSRI (Cipralex°)

Evaluation de l'exposition pour l'enfant

1. COMMENT ÉVALUER
L'EXPOSITION AUX
MÉDICAMENTS POUR
L'ENFANT ?

4. QUELLES SOURCES
D'INFORMATION
CONSULTER ?



2. QUELS SONT LES
FACTEURS DE RISQUE
POUVANT FAIRE
CRAINDRE DES EIS
CHEZ L'ENFANT ?

3. COMMENT LIMITER
L'EXPOSITION ?

Peu de données



Raisons de cette carence

limitation d'ordre éthique

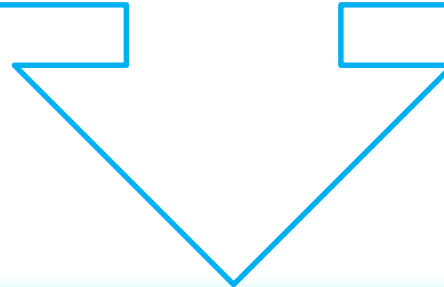
+

méthodologie contraignante

+

intérêt limité des fabricants

(étroitesse du marché, risque en terme d'image et de
responsabilités encourues)



Carence de données

www.swissmedinfo.ch

 SWISSmedic

Schweizerisches Heilmittelinstitut

80% des médicaments ne sont pas évalués et donc considérés à éviter dans le « langage » de swissmedinfo.

CRAT

Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

CRAT - Hôpital Armand-Trousseau - PARIS

Le CRAT

Le Site



MEDICAMENTS

VACCINS

DEPENDANCES

PATHOLOGIES

IMAGERIE

EXPOSITIONS PATERNELLES

Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)

Service d'information sur les risques pendant la grossesse des médicaments, vaccins, radiations et dépendances : effets tératogènes ou malformatifs (malformations), effets néonataux ...

Le site du CRAT est destiné aux professionnels de santé.

Toutes les informations prévues ne sont pas encore en ligne. Si vous ne trouvez pas réponse à votre interrogation, nous vous invitons à **contacter le CRAT**.

Migraine
[>> Traitement de la migraine](#)
[Traitement de la grossesse](#)

Vaccin grippe
On peut vacciner quel que soit le terme de la grossesse
[>> Vaccin grippe](#)

Poux et gale chez la femme enceinte
[>> Poux](#)
[>> Gale](#)

Protection contre les moustiques et tiques
[>> Les répulsifs](#)

Substitution nicotinique
Pas d'effet tératogène



TOXNET

Toxicology Data Network

TOXNET PDA Access

SIS Home | About Us | Site Map & Search | Contact Us

▶ Env. Health & Toxicology ▶ TOXNET ▶ LactMed



Drugs and Lactation Database (LactMed) - A peer-reviewed and fully referenced database of drugs to which breastfeeding mothers may be exposed. Among the data included are maternal and infant levels of drugs, possible effects on breastfed infants and on lactation, and alternate drugs to consider.

Select Database

- ChemIDplus
- HSDB
- TOXLINE
- CCRIS
- DART
- GENETOX
- IRIS
- ITER
- **LactMed**
- Multi-Database
- TRI
- Haz-Map
- Household Products
- TOXMAP
- TOXNET Home

Search LactMed

(e.g. Advil, oral contraceptives, Prozac)

For chemicals, add synonyms and CAS numbers to search:

Yes No

Env. Health & Toxicology



Portal to environmental health and toxicology resources

Support Pages

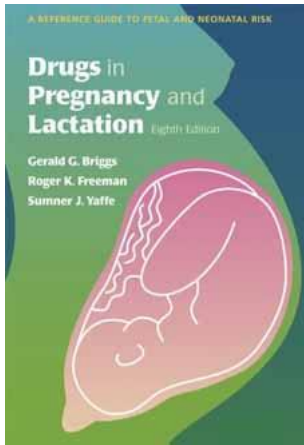
- ▶ LactMed Record Format
- ▶ Database Creation & Peer Review Process
- ▶ Help
- ▶ Fact Sheet
- ▶ Sample Record
- ▶ TOXNET FAQ
- ▶ Glossary
- ▶ Breastfeeding Links

Additional Resource

- CPDB



Sources d'information



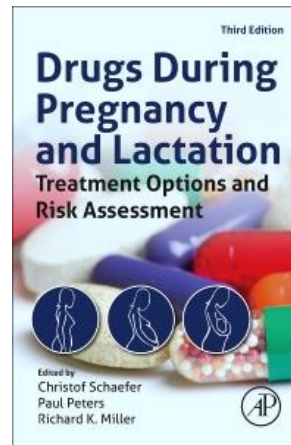
Drugs in Pregnancy and Lactation
8th Edition
G. Briggs, R.K. Freeman and S.J. Yaffe



Guide thérapeutique 2è édition
E. Ferreira, B. Martin et C. Morin



Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit
C. Schaefer; H. Spielmann; K. Vetter



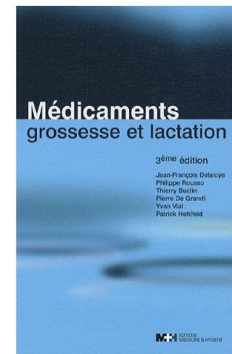
Drugs During Pregnancy and Lactation
T. Hale





Sources d'information

Sortie en février 2015



ABRÉVIATIONS

Les abréviations suivantes sont utilisées dans l'ouvrage :

- O** = plutôt oui (médicament en principe autorisé)
- N** = plutôt non (médicament en principe contre-indiqué)
- N°** = plutôt non (médicament en principe contre-indiqué) mais dont l'administration accidentelle n'augmente probablement pas significativement le risque malformatif de base inhérente à toute grossesse (2-4%).
- T1** = premier trimestre de la grossesse
- T2** = deuxième trimestre de la grossesse
- T3** = troisième trimestre de la grossesse
- Lact** = période de lactation
- (n <)** nombre de données d'exposition prospective disponible
- T 1.2.3** commentaire en lien avec la grossesse
- Lact** commentaire en lien avec l'allaitement
- RID** = «relative infant dose», soit la dose de médicament ingérée par l'enfant au travers du lait maternel, rapportée au poids corporel et exprimée en pourcentage de la dose maternelle (mg/kg/jour). Ce paramètre reflète le niveau d'exposition du nourrisson et non pas le niveau d'excrétion du médicament dans le lait maternel fourni par un autre indicateur, le ratio lait/plasma

La prescription de médicaments en cours de grossesse devrait se conformer au principe de «aussi peu de médicament que possible, mais autant que nécessaire». Mais entre prudence et nécessité, administration formellement proscrite ou seulement déconseillée, comment trancher face à des informations hétérogènes, voire contradictoires ?

Cet abrégé se veut un outil d'aide à la décision pour le professionnel de santé. Les auteurs, gynécologues, pharmaciens cliniciens et pharmacologues cliniques du Centre Hospitalier Universitaire de Lausanne, ont choisi d'apporter des réponses simplifiées correspondant aux deux seules alternatives rencontrées dans la pratique: oui, je donne ou non, je ne donne pas.

Pour cette nouvelle édition, les auteurs ont adopté une démarche inspirée de la médecine basée sur les preuves. En plus des conclusions d'études ou de cas rapportés, cette quatrième édition apporte pour chaque substance un décompte des données d'expositions disponibles, essentiellement pour le premier trimestre de grossesse, ainsi que les évidences recensées pour chaque médicament ou classe de médicament.

MÉDICAMENTS GROSSESSE ET LACTATION

MÉDICAMENTS GROSSESSE ET LACTATION

4^{ÈME} ÉDITION

Jean-François Delaloye
 Alice Panchaud
 Etienne Weisskopf
 Ursula Winterfeld
 Laura Rothuizen
 Yvan Vial
 Chantal Csajka
 Thierry Buclin
 Patrick Hohlfeld



M H ÉDITIONS MÉDECINE & HYGIÈNE

Centre Suisse de tératovigilance

Swiss Teratogen Information Service - STIS
Division de Pharmacologie et Toxicologie
cliniques

1011 Lausanne-CHUV
tél. : +41 21 314 42 67

stis@chuv.ch

www.swisstis.ch



Plan de la présentation

- Introduction
- Prescription chez une femme enceinte ou qui allaite
- Évaluation de l'exposition médicamenteuse pour l'enfant:
 - Déterminer le degré d'exposition
 - Connaître les facteurs de risque
 - Limiter l'exposition
 - Consulter les sources d'information spécialisées
- **Résumé**

En pratique

- ✓ **Evaluation rationnelle** systématique lors d'exposition médicamenteuse **avant de renoncer à l'allaitement**
- ✓ Utilisation de médicaments pendant l'allaitement souvent « **off label** » (devoir de **diligence et information aux patientes**)
- ✓ **Exposition lactée aux médicaments le plus souvent faible**
 - ! demi-vie longue (molécule mère ou métabolites actifs) et prise répétée
 - ! prématurité ou autres conditions ralentissant l'élimination
 - ↳ RISQUE D'ACCUMULATION
- ✓ Consulter **les ouvrages spécialisés** ou un centre d'information

Merci de votre attention