

Le coin du prescripteur

Antihypertenseurs : 2^{ème} partie

Inhibiteurs calciques

Ils sont le plus souvent classés entre dihydropyridines et non-dihydropyridines, qui ont des propriétés structurales, pharmacocinétiques et pharmacologiques différentes.

Les dihydropyridines

L'amlodipine (Amlor[®])

Ce nouveau dérivé a une durée d'action longue (30 à 50 heures). Il n'existe aucune étude sur son passage dans le lait. Il est lié à 93% aux protéines plasmatiques, et sa biodisponibilité orale est de 64-65%. Aucun effet secondaire n'a été rapporté suite à son utilisation chez une femme allaitante. Si on décide de l'utiliser, surveiller l'enfant (bradycardie, hypotension).

La nicardipine (Loxen[®])

Sa biodisponibilité orale est faible (environ 35%), elle est très fortement liée aux protéines plasmatiques (> 95%), et sa demi-vie est de 2 à 4 heures. Son excrétion lactée a été étudiée en post-partum chez 11 femmes qui ont pris soit de la nicardipine standard (40 à 80 mg/jour), soit une forme à libération lente (100 à 150 mg/jour), soit de la nicardipine en IV (120 mg/jour). Ces femmes ont tiré tout leur lait pendant 24 heures, pour suivi de l'excrétion lactée. Le rapport lait / plasma était en moyenne de 0,25 (0,08 à 0,75). Le taux lacté était en moyenne de $4,4 \pm 4 \mu\text{g/l}$, l'enfant recevait au maximum $1,1 \pm 0,7 \mu\text{g/kg/jour}$ de nicardipine, soit $0,07 \pm 0,04\%$ de la dose maternelle ajustée pour le poids, et au maximum 0,3% de la dose pédiatrique (1 mg/kg/jour). Elle est donc utilisable pendant l'allaitement.

La nifédipine (Adalate[®], Chronoadalate[®])

Elle est fortement liée aux protéines plasmatiques (environ 95%), et elle a plusieurs métabolites actifs. Sa biodisponibilité orale est de 50%, et sa durée d'action est variable (forme simple ou à libération prolongée). Son excrétion lactée est bien connue. Une étude effectuée chez des femmes prenant 10 à 30 mg de nifédipine 3 fois par jour, a retrouvé dans le lait un taux maximum de nifédipine de $53,35 \mu\text{g/l}$, 1 heure après la prise de 30 mg ; 8 heures après la prise, ce taux était de $4,93 \mu\text{g/l}$. En prenant le taux maximal pour base de calcul, l'enfant recevrait environ $8 \mu\text{g/kg/jour}$ (au maximum $16,6 \mu\text{g/kg/jour}$ avec le métabolite), soit moins de 5% de la posologie pédiatrique (0,25 à 0,50 mg/kg). Dans une autre étude portant sur 11 femmes qui prenaient 10 mg de nifédipine 3 fois par jour, le taux lacté moyen était de $4,1 \pm 0,8 \mu\text{g/l}$ (de < 1 à $9,4 \mu\text{g/l}$ suivant le temps écoulé depuis la prise). D'autres auteurs ont retrouvé des chiffres similaires. Le taux lacté de nifédipine est donc très bas, et cette molécule peut être utilisée chez la femme allaitante. A

noter que cette molécule est utilisée pour le traitement du vasospasme des mamelons chez les mères allaitantes.

La nimodipine (Nimotop[®])

Elle a été étudiée à l'occasion de la prise par voie IV de 46 mg sur une journée. Le rapport lait/plasma était de 0,06 à 0,15, et on estimait que la quantité excrétée dans le lait représentait 0,0008 à 0,092% de la prise maternelle. Une autre étude a suivi une femme qui a pris pendant une semaine 60 mg de nimodipine toutes les 4 heures. Le taux lacté était environ le tiers du taux sérique, avec un taux maximum de $3,5 \mu\text{g/l}$. La nimodipine est utilisable pendant l'allaitement.

La nitrendipine (Baypress[®], Nidrel[®])

Elle a été étudiée chez des femmes qui en avaient reçu une dose unique de 10 mg, ainsi que chez des femmes qui en ont pris 20 mg/jour pendant 5 jours. Le pic lacté survenait dans les 3 heures suivant la prise maternelle, et diminuait rapidement ensuite. Le rapport lait/plasma était compris entre 0,5 et 1,4 après la dose unique, et entre 0,2 à 0,5 après plusieurs jours de traitement ; le taux lacté sur la journée (mesuré au 4^{ème} jour) était en moyenne de 1,1 à $3,8 \mu\text{g/l}$. Le pic lacté était de 4,3 à $6,5 \mu\text{g/l}$ 1 à 2 heures après la prise, et le pic lacté de son métabolite inactif était de 6,9 à $11,9 \mu\text{g/l}$. Lorsque la mère prenait 20 mg/jour de nitrendipine, on estimait que l'enfant recevait environ $1,7 \mu\text{g/kg/jour}$ de produit actif, soit environ 0,01% de la dose maternelle ajustée pour le poids. La nitrendipine est considérée comme compatible avec l'allaitement.

Il n'existe aucune donnée sur le passage lacté de la **féلودipine (Flodil[®])**, de la **isradipine (Icaz[®])**, de la **lacidipine (Calidine[®])**, et de la **lercanidipine (Lercan[®], Zanidip[®])**. Il est donc préférable de les éviter.

Les non-dihydropyridines

Le diltiazem (Deltazène[®], Diacor[®], Dilrène[®], Mono-Tildiem[®])

Il est lié à 80% aux protéines plasmatiques. Une étude a retrouvé un rapport lait/plasma de 1 en moyenne. 0,9% de la dose maternelle était excrétée dans le lait. On estimait à 0,034 mg/kg/jour la quantité absorbée par l'enfant. Une autre étude a suivi une mère traitée par diltiazem et ayant allaité des jumeaux pendant au moins 6 mois. Aucun enfant n'a présenté d'effet secondaire. Cette molécule est donc considérée comme utilisable pendant l'allaitement.

Le vérapamil (Isoptine[®])

Il est non ionisé et fortement liposoluble, ce qui augmente son passage lacté. Il a plusieurs métabolites actifs. Toutes ces

molécules actives sont fortement liées aux protéines plasmatiques (83-92%). Avec une prise quotidienne de 240 mg de vérapamil, le rapport lait/plasma était d'environ 0,6 pour le vérapamil, et de 0,16 pour son principal métabolite actif ; 0,01% de la dose maternelle était excrété dans le lait. Le vérapamil n'était pas détecté chez l'enfant. D'autres études ont donné des résultats différents, ce qui pourrait être en relation avec le temps écoulé entre la prise du médicament par la mère et le recueil du lait, mais toutes les études concordent pour dire que la dose absorbée par l'enfant est très basse (environ 0,4% de la posologie pédiatrique). Aucun effet secondaire n'a jamais été rapporté avec cette molécule, qui peut être utilisée pendant l'allaitement.

Antagonistes de l'angiotensine II

Leur excrétion lactée a été étudiée chez divers animaux, et on a constaté un passage dans le lait. Mais il n'existe aucune donnée sur leur passage dans le lait humain. Ils sont très fortement liés aux protéines plasmatiques, ce qui laisse supposer un passage lacté faible. De plus, leur biodisponibilité orale est le plus souvent médiocre, et l'enfant n'absorbera qu'une faible partie du produit présent dans le lait.

Ils sont contre-indiqués pendant les 2 derniers trimestres de la grossesse en raison de leurs effets secondaires graves chez le fœtus. Il est donc préférable de les éviter pendant l'allaitement. Si on souhaite absolument les utiliser, l'enfant devra être suivi étroitement, tout particulièrement pendant les 2 à 3 premiers mois post-partum.

Le candésartan (Atacand[®], Kenzen[®]) : lié à plus de 99% aux protéines plasmatiques, biodisponibilité orale 15%, demi-vie 9 heures.

L'éprosartan (Teveten[®]) : lié à 98% aux protéines plasmatiques, biodisponibilité orale 13%, demi-vie 5 à 9 heures.

L'irbésartan (Aprovel[®]) : lié à 96% aux protéines plasmatiques, biodisponibilité orale 60-80%, demi-vie 11-15 heures.

Le losartan (Cozaar[®]) : lié à plus de 99% aux protéines plasmatiques, biodisponibilité orale 33%, demi-vie 2 à 9 heures (losartan et son métabolite).

Le telmisartan (Pritor[®], Micardis[®]) : lié à plus de 99% aux protéines plasmatiques, biodisponibilité orale 42-58%, demi-vie 24 heures.

Le valsartan (Nisis[®], Tareg[®]) : lié à 94-97% aux protéines plasmatiques, biodisponibilité orale 23%, demi-vie 9 heures.

Diurétiques

Leur utilisation à des posologies modérées est considérée comme compatible avec l'allaitement par l'Académie Américaine de Pédiatrie. Leur principal effet secondaire potentiel est de diminuer la sécrétion lactée. Des doses importantes de diurétiques doivent donc être évitées, de même que les diurétiques à longue durée d'action, beaucoup plus susceptibles de s'accumuler dans le lait. Il sera prudent de surveiller régulièrement la croissance, l'état d'hydratation, et l'ionogramme de l'enfant.

L'hydrochlorothiazide (Esidrex[®])

Liaison aux protéines plasmatiques : environ 40%. Sa demi-vie, très variable suivant les personnes, est comprise entre 6 et 25 heures. Avec une posologie maternelle de 50 mg/jour, le

taux lacté maximum de ce thiazidique était de 0,12 mg/l. L'enfant reçoit au maximum 0,03 mg/kg/jour d'hydrochlorothiazide par le biais du lait maternel, ce qui est très inférieur à la dose pédiatrique (4 à 5 mg/jour). L'hydrochlorothiazide passe donc faiblement dans le lait maternel, il n'a pas été détecté dans le sang des enfants. Il peut être utilisé pendant l'allaitement.

La chlortalidone

Elle est commercialisée **en association**, avec le métoprolol (**Logroton[®]**), l'aténolol (**Ténorétic[®]**) et l'oxprénolol (**Trasitensine**). Elle est liée à 75% aux protéines plasmatiques, et sa demi-vie est très longue (35 à 70 heures). La chlortalidone passe faiblement dans le lait maternel, mais sa longue demi-vie fait qu'elle s'y accumule en cas de traitement au long cours. Avec une posologie maternelle de 50 mg/jour, l'enfant en absorbera au maximum 0,22 mg/kg/jour, ce qui correspond environ au 1/3 de la dose pédiatrique (2mg/kg 3 fois/semaine). Il est donc préférable de l'éviter.

Il n'existe pas de données sur les autres thiazidiques :

Le cicléstanine (Tenstaten[®]) : biodisponibilité orale élevée, liaison aux protéines plasmatiques > 90%, demi-vie 6 à 8 heures ;

L'indapamide (Fludex[®]) : biodisponibilité orale 93%, liaison aux protéines plasmatiques > 75%, demi-vie 14 à 24 heures ;

Le xipamide (Lumitens[®]) : biodisponibilité orale 73-97%, liaison aux protéines plasmatiques > 95%, demi-vie 5 à 8 heures.

Il est donc préférable d'utiliser l'hydrochlorothiazide. Si on souhaite toutefois prescrire ces molécules, il sera nécessaire de surveiller régulièrement l'état d'hydratation, la croissance et l'ionogramme de l'enfant.

Le furosémide (Lasilix[®])

Ce diurétique de l'anse est très fortement lié aux protéines plasmatiques (98%) et sa demi-vie est d'environ 1 heure. Il était utilisé autrefois pour inhiber la lactation (à partir de 40 mg/jour). Il est couramment utilisé chez les nourrissons (chez qui sa biodisponibilité orale est beaucoup plus basse). Il n'existe pas de données précises sur son passage lacté, mais il est peu probable qu'il puisse induire des effets secondaires chez l'enfant allaité.

Il n'existe aucune donnée sur l'excrétion lactée du **pirétanide (Eurélix[®])**, un autre diurétique de l'anse. Sa biodisponibilité orale est de 85 à 90% (gélules gastro-résistantes), il est fixé à 96% sur les protéines plasmatiques, et sa demi-vie est de 60 mn.

La spironolactone (Aldactone[®], Flumach[®], Practon[®], Spiroctan[®], Spironone[®], Spirophar[®])

C'est un diurétique hyperkaliémiant. La spironolactone est métabolisée principalement en canrénone (Soludactone IV[®]). Chez une mère qui avait reçu 25 mg de spironolactone, les taux sériques et lactés de canrénone étaient respectivement de 144 et 104 µg/l 2 heures après la prise, et de 92 et 47 µg/l 14,5 heures après la prise, soit des rapports lait/plasma de 0,72 et 0,51. L'enfant recevrait approximativement 0,2% de la dose maternelle. Aucun effet n'a été rapporté suite à son utilisation chez une mère allaitante. Elle est considérée comme utilisable pendant l'allaitement.

Il n'existe aucune donnée sur le passage lacté de l'**amiloride (Modamide®)**, un autre hyperkaliémiant. Il est donc préférable de l'éviter. Il n'existe aucune donnée sur le passage lacté du **triamtérène** chez la femme (**en association** avec le méthychlothiazide : **Isobar®** ; ou l'hydrochlorothiazide : **Prestole®**). Il est donc recommandé de l'éviter.

Anti-hypertenseurs à action centrale

La clonidine (Catapressan®)

Elle est peu liée aux protéines plasmatiques (20 à 40%), et sa demi-vie est longue : 20 à 24 heures. Elle passe bien dans le lait, où son taux est 2 à 3 fois supérieur au taux sérique. Dans une étude sur 9 femmes prenant quotidiennement 241,7 à 391,7 µg, le taux lacté allait de 1,8 à 2,8 µg/l à J10-J14. Dans une autre étude où la mère prenait 75 µg/jour, le taux lacté était de 0,60 µg/l pour un taux sérique maternel de 0,33 µg/l. On estimait que l'enfant recevait approximativement 6,8% de la dose maternelle ajustée ; une étude fait état d'un taux mesurable de clonidine dans le sang des enfants. La clonidine abaisse le taux de prolactine. Si la mère ne prenait pas de clonidine pendant la grossesse, il est préférable d'utiliser d'autres anti-hypertenseurs. Lorsque la mère a été traitée par clonidine pendant la grossesse, l'enfant pourra présenter une hypertension « de sevrage » pendant les premières 24 heures après la naissance ; cet effet peut être atténué par l'allaitement avec poursuite du traitement maternel. Bien qu'aucun effet iatrogène n'ait été rapporté chez l'enfant allaité, elle doit être utilisée uniquement si l'enfant est né à terme et en bonne santé ; l'enfant sera régulièrement suivi à la recherche des signes suivants : somnolence, succion faible, hypotonie, dépression respiratoire ou bradycardie.

La méthyl dopa (Aldomet®)

Elle est peu liée aux protéines plasmatiques (<20%), et sa demi-vie est de 2 heures (jusqu'à 20 heures chez les nourrissons). Avec des doses maternelles allant de 200 à 2000 mg/jour, les taux lactés allaient de 0,17 à 1,14 mg/l pour la méthyl dopa, et de 0,1 à 0,9 mg/l pour son métabolite, la méthyl dopa-mono-sulfate. Le rapport lait/plasma allait de 0,19 à 0,34. L'enfant reçoit au maximum 0,51 mg/kg/jour de produit actif, ce qui correspond à 10% de la dose néonatale (2,5 à 5 mg/kg 3 fois/jour). La méthyl dopa a été détectée dans le sérum d'un seul enfant, à un taux correspondant à 1/10 du taux thérapeutique le plus bas ; elle était indétectable chez les autres enfants. Aucun enfant n'a présenté de trouble iatrogène. Toutefois, un cas de gynécomastie et de galactorrhée a été rapporté chez une petite fille de 2 semaines dont la mère prenait depuis 1 semaine 750 mg/jour de méthyl dopa (mais ces manifestations ne sont pas exceptionnelles chez les nouveau-nés même en l'absence de traitement maternel). Elle peut être utilisée pendant l'allaitement. L'enfant sera suivi régulièrement à la recherche d'une hypotension, d'une bradycardie ou d'une dépression du système nerveux central.

La guanfacine (Estulic®) abaisse la sécrétion de prolactine, et il n'existe aucune donnée sur son passage dans le lait. Il est éventuellement possible de l'utiliser, avec prudence et en suivant régulièrement l'enfant (hypotension, sédation, hypotonie, prise de poids lente), mais la plupart des spécialistes déconseillent son utilisation. **La réserpine (Tensionorme®)** en association avec le bendrofluméthiazide peut être source

d'hypersecretion bronchique et de somnolence ; son utilisation est déconseillée.

Il n'existe aucune donnée sur le passage lacté de **de la moxonidine (Physiotens®)** ou **de la rilménidine (Hyperium®)**, qui sont donc déconseillées pendant l'allaitement.

Anti-hypertenseurs vaso-dilatateurs

Il n'existe aucune donnée sur l'excrétion lactée de **la prazosine (Alpress®, Minipress®)** et **de l'urapidil (Eupressyl®, Médiatensyl®)**, des alpha-bloquants. D'autres molécules de la même famille se concentrent dans le lait. Même si aucun effet secondaire n'a été rapporté suite à leur utilisation chez une femme allaitante, il est recommandé de les éviter. S'ils sont utilisés, l'enfant devra être suivi très étroitement.

Le minoxidil (Lonoten®)

Il n'a fait l'objet que d'une seule étude ; après la prise de 7,5 mg, les taux lactés du minoxidil et de son métabolite atteignent respectivement 70 et 10% du taux plasmatique, l'enfant recevant au maximum 0,010 mg/jour de minoxidil (dose pédiatrique : 0,2 mg/kg/jour) ; aucun effet secondaire n'a été signalé. Une utilisation de courte durée est probablement sans danger, mais une administration au long cours reste déconseillée en raison du risque potentiel d'hirsutisme et d'hypertrichose. Son utilisation locale comme adjuvant pour la repousse des cheveux est parfaitement compatible avec l'allaitement, en raison du très faible passage systémique du produit dans cette utilisation.

On sait peu de choses sur l'excrétion lactée de **la dihydralazine (Népressol®)**. Il semble que de faibles doses, pendant une courte période, sont probablement sans danger ; il reste cependant recommandé de l'éviter.

Il n'existe aucune donnée sur le passage lacté **du nitroprussiate de sodium (Nitriate®)**. Ce produit est utilisé en IV, car sa biodisponibilité orale est basse. Il est rapidement métabolisé en cyanure puis en thiocyanate, dont la demi-vie est très longue, et qui peut être toxique en cas de perfusion d'une dose importante. Dans la mesure où on ignore tout du passage lacté du thiocyanate, dont la biodisponibilité orale est plus élevée que celle du nitroprussiate, il sera nécessaire d'être très prudent si la mère a reçu du nitroprussiate pendant plus de 24 heures.

Références

- *Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin II receptor blockers (ARBs) and lactation : an update.* ME Shannon, SE Malecha, AJ Cha. *J Hum Lact* 2000 ; 16(2) : 152-55.
- *Calcium channel antagonists and lactation : an update.* ME Shannon, SE Malecha, AJ Cha. *J Hum Lact* 2000 ; 16(1) : 60-64.
- *Excretion of nifedipine (Lofen) in human milk.* PH Jarreau, C Le Beller, M Guillonnet, E Jacqz-Aigrain. 1999. *Hôpital Port-Royal, Hôpital Robert Debré, Paris, France.*
- *Médicaments et allaitement.* B de Schuiteneer, B de Coninck. *Centre anti-poison de Bruxelles, 1996.* Ed Arnette Blackwell.
- *Drugs in pregnancy and lactation.* Briggs, Freeman, Yaffe. Ed Williams & Wilkins, Baltimore, 1998.
- *Medications and Mothers' Milk.* T Hale. Ed Pharmasoft Medical Publishing, 2002.
- *Breastfeeding and maternal medication.* OMS/UNICEF, 2003.