

Le coin du prescripteur

Antihypertenseurs : 1^{ère} partie

Les bêtabloquants

Ils sont couramment utilisés dans le traitement de l'hypertension. Tous passent dans le lait, mais l'importance de leur excrétion lactée est variable, et dépend de leurs caractéristiques pharmacocinétiques. Très peu d'effets secondaires ont été rapportés avec cette classe d'antihypertenseurs. Il sera toutefois nécessaire de surveiller chez l'enfant l'apparition éventuelle d'une dépression respiratoire, d'une hypoglycémie, d'une bradycardie ou d'une somnolence.

L'acébutolol (Sectral[®] et génériques)

Il est faiblement lié aux protéines plasmatiques (20%) ; sa demi-vie est comprise entre 3 et 11 heures. L'acébutolol et, plus encore, son métabolite actif (le diacétolol) se concentrent dans le lait, avec un rapport lait/plasma allant de 1,5 à 24,7 ; tous deux persistent très longtemps dans le lait. Avec des posologies allant de 200 à 1200 mg/jour, les taux lactés d'acébutolol allaient de 0,28 à 4,12 mg/l, et ceux de diacétolol de 1,22 à 6,64 mg/l. L'enfant reçoit au maximum 2,8 mg/kg/jour de substances actives (acébutolol + diacétolol ; dose pédiatrique : 10 mg/kg/jour). Un enfant allaité par une mère prenant 400 mg/jour d'acébutolol a présenté une hypotension, une bradycardie et des troubles respiratoires. Les taux plasmatiques d'acébutolol et de diacétolol chez l'enfant étaient respectivement de 0,05 à 0,1 mg/l et 0,1 à 1 mg/l. Il est donc préférable de l'éviter chez la femme allaitante.

L'aténolol (Betatop Gé[®], Ténormine[®]...)

Les études effectuées sur son passage lacté ont donné des résultats contradictoires ; certaines ont retrouvé un taux lacté similaire au taux plasmatique, tandis que d'autres retrouvaient un taux lacté nettement supérieur au taux plasmatique. Une étude a suivi une femme qui avait pris quotidiennement 100 mg d'aténolol pendant sa grossesse, puis pendant l'allaitement, et le taux lacté était similaire au taux sérique. L'aténolol n'était pas détecté dans le sang de l'enfant, mais il était retrouvé dans ses urines à un taux proche du taux retrouvé dans le lait maternel.

Dans une autre étude, le rapport lait / plasma était de 1,3 chez des femmes prenant 100 mg/jour d'aténolol, avec un taux lacté moyen de 630 ± 271 µg/l, le nourrisson en recevant environ 0,3 mg/jour. En revanche, dans une autre étude portant sur une femme prenant quotidiennement 25 à 100 mg d'aténolol, le rapport lait / plasma allait de 2,9 à 3,6, l'enfant recevant au maximum 0,13 mg d'aténolol par tétée. L'aténolol était indétectable dans le sang de l'enfant.

Une étude effectuée sur 7 femmes prenant 50 à 100 mg/jour d'aténolol a retrouvé un rapport moyen lait / plasma de 4,5. Dans l'ensemble de ces études, les taux lactés étaient cependant bas, l'aténolol était indétectable dans le sang des enfants, et

aucun effet secondaire n'a été signalé chez les enfants suivis par toutes ces études.

Toutefois, un cas d'effet secondaire lié à son utilisation a été rapporté. La mère prenait 50 mg 2 fois/jour d'aténolol en raison d'une hypertension survenue en post-partum précoce ; à J5, le bébé a commencé à présenter une bradycardie et une cyanose ; l'allaitement a été stoppé à J8, et l'état clinique de l'enfant est revenu à la normale en 6 heures. Le taux lacté d'aténolol 1,5 heure après la prise de 50 mg était de 469 µg/l ; le taux sérique de l'enfant 48 heures après le sevrage était de 2010 µg/l, et il était de 140 µg/l 24 heures plus tard. Les auteurs ont estimé que l'enfant absorbait quotidiennement 8,97 mg d'aténolol sur les 100 mg reçus par sa mère.

Dans l'ensemble, l'aténolol est considéré comme utilisable pendant l'allaitement, mais il est préférable d'utiliser une autre molécule. S'il est utilisé, l'enfant sera étroitement suivi.

Le bétaxolol (Kerlone[®])

Sa biodisponibilité orale est élevée, il est très liposoluble et moyennement lié aux protéines plasmatiques, et sa demi-vie est longue. Son excrétion lactée a été étudiée chez 3 femmes qui en ont pris 10 à 40 mg/jour pendant les 3 premiers jours post-partum. Le rapport lait / plasma allait de 2 à 11,6 dans des échantillons de lait prélevés 21 à 97 heures après la dernière prise ; il existe donc un risque d'accumulation. La posologie chez les adultes est de 0,15 à 0,30 mg/kg/jour ; ce produit n'a pas été étudié en pédiatrie. Si le bétaxolol est utilisé chez une femme allaitante, un suivi étroit de l'enfant est absolument indispensable. Il est préférable d'utiliser une autre molécule.

Le labétalol (Trandate[®])

Sa liaison aux protéines plasmatiques est de 50%, et sa demi-vie est comprise entre 3 et 6 heures. Il est fréquemment utilisé pendant la grossesse, car les effets secondaires sérieux chez le nouveau-né sont beaucoup moins fréquents qu'avec d'autres -bloquants. Le pic lacté est atteint entre 2 et 3 heures après la prise du médicament. Il passe faiblement dans le lait, avec un taux lacté maximum compris entre 0,05 et 0,66 mg/l pour des posologies maternelles comprises entre 300 et 1200 mg/jour. L'enfant recevait au maximum 0,17 mg/kg/jour de labétalol par le biais du lait maternel (au maximum 0,07% de la dose maternelle). Le labétalol peut être utilisé chez la femme allaitante.

Le métoprolol (Lopressor[®], Seloken[®]...)

Toutes les études ont constaté un taux lacté supérieur au taux sérique, avec un rapport lait/plasma allant de 2 à 8. Cependant, la quantité absorbée par l'enfant était négligeable. Une étude portant sur 3 femmes qui ont pris 100 mg 2 fois par jour pendant 4 jours a constaté un taux lacté maximum de 0,69 mg/l. Dans une autre étude sur 9 femmes prenant 50 à 100 mg 2

fois par jour à l'occasion d'un traitement de longue durée, le taux lacté était en moyenne sur la journée de 0,28 mg/l. L'enfant recevait au maximum 0,07 mg/kg/jour. Dans une autre étude, il recevait moins de 0,009 mg/kg par tétée. Aucun enfant n'a présenté d'effet secondaire. Il est considéré comme compatible avec l'allaitement.

Le nadolol (Corgard®)

La principale étude à son sujet a évalué son excrétion lactée chez 12 mères qui en ont pris 80 mg/jour pendant 5 jours. 20 heures après le début du traitement, le taux lacté moyen (0,357 mg/l) était environ 4,6 fois plus élevé que le taux sérique (0,077 mg/l). Les auteurs estimaient que la dose de nadolol absorbée un enfant allaité de 5 kg représentait 2 à 7% de la posologie pédiatrique (0,5 à 2,5 mg/kg/jour). Il est considéré comme utilisable pendant l'allaitement, mais il ne représente pas le premier choix en raison de sa longue demi-vie (16 à 24 heures) et de sa faible liaison aux protéines plasmatiques (30%) ; s'il est utilisé, l'enfant sera suivi étroitement.

L'oxprénolol (Trasicor®)

Il est fortement lié aux protéines plasmatiques (80% à 90%), et sa demi-vie est très courte (1 à 3 heures). Les études ont montré un faible passage dans le lait, avec un rapport lait/plasma < 1, un taux lacté allant de 0,12 à 0,47 mg/l pour des posologies maternelles allant de 160 à 640 mg/jour. L'enfant recevait au maximum 0,12 mg/kg/jour d'oxprénolol via le lait maternel. Aucun effet secondaire n'a été rapporté. Ces études n'ont pas calculé l'excrétion du métabolite actif principal (glucurono-oxprénolol). Il peut être utilisé chez la femme allaitante.

Le propranolol (Adrexan®, Avlocardyl®, Hémipralon® et génériques)

Son excrétion lactée a été étudiée chez une femme après prise d'une seule dose 40 mg, et après prise au long cours de 40 mg 4 fois par jour. Lors d'une prise unique de 40 mg, le pic plasmatique et lacté était observé 2 à 3 heures après absorption, le taux lacté représentant environ 40% du taux sérique. Après prise au long cours, le taux lacté représentait moins de 64% du taux sérique 3 heures après la prise la plus récente, mais le taux lacté était similaire au taux sérique à un autre moment ; pour une absorption de 1500 ml de lait maternel, l'enfant recevait au maximum 0,021 mg/jour de propranolol ; ce chiffre est très inférieur à la posologie pédiatrique (0,60 mg/kg/jour). Selon une autre étude, l'enfant reçoit au maximum 0,041 mg/kg/jour de propranolol. Un autre auteur faisait état d'un taux lacté de 4 à 20 µg/l chez une femme prenant 40 mg/jour de propranolol, l'enfant recevant environ 0,003 mg/jour. D'autres études ont donné des résultats similaires. Dans l'ensemble, les auteurs estimaient que l'enfant recevait approximativement 0,1% de la dose prise par la mère pour un taux lacté moyen de 35,4 µg/l (soit nettement moins que pendant la grossesse). Il n'a pas été rapporté d'effets secondaires liés à l'utilisation du propranolol, qui est considéré comme compatible avec l'allaitement.

Le timolol (Timacor®)

Il est peu lié aux protéines plasmatiques (environ 10%), et sa demi-vie est de 2 à 6 heures. Il a été étudié chez des femmes qui en prenaient 5 à 10 mg 3 fois/jour. Le rapport lait / plasma était de 0,8 en moyenne. Le taux lacté maximum allait de 0,055 mg/l à 0,088 mg/l suivant la dose, l'enfant recevant au

maximum 0,022 mg/kg/jour de timolol. Les enfants allaités n'ont présenté aucun trouble secondaire. Le timolol est considéré comme utilisable pendant l'allaitement.

Autres bêtabloquants

Il n'existe aucune étude sur le passage lacté du **bisoprolol** (Detensiel®, Soprol®, Cardensiel®), du **cartéol** (Mikelan®), du **carvédilol** (Kredex®), du **céliprolol** (Célectol® et génériques), du **lévo-penbutolol** (Bétapressine®), du **pindolol** (Visken®) et du **tertatolol** (Artex®). Il est donc préférable de les éviter.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Ces molécules sont rarement utilisées. Elles sont en effet tératogènes pendant la grossesse, et susceptibles d'induire une importante hypotension chez le nouveau-né lorsqu'elles sont utilisées en période néonatale précoce. Il est donc recommandé de ne pas les utiliser pendant les premières semaines post-partum. Pour la plupart d'entre eux, seul le métabolite est actif.

Le bénazépril (Briem®, Cibacène®)

Il est fortement lié aux protéines plasmatiques, et sa biodisponibilité orale est médiocre. Il n'existe qu'une étude sur son passage lacté effectuée par le fabricant. Le bénazépril et le bénazéprilate (son métabolite actif) passent faiblement dans le lait. On pouvait estimer qu'un nourrisson recevrait environ 0,1% de la dose maternelle.

Le captopril (Captirex®, Captolane®, Captopril®, Lopril®)

Une étude a apprécié son excrétion lactée chez 12 femmes qui prenaient 100 mg de captopril 3 fois par jour. Le taux lacté de captopril représentait environ 1% du taux sérique. Le pic lacté survenait nettement plus tard que le pic sérique. D'après les résultats obtenus, un nourrisson absorberait au maximum 0,9 µg/kg/jour de captopril via le lait maternel, ce qui représente au maximum 0,15 à 0,3% de la posologie pédiatrique (3 à 6 mg/kg/jour). Le captopril est considéré comme compatible avec l'allaitement.

L'énalapril (Rénitec® et génériques)

Une étude a suivi son excrétion lactée chez 5 femmes qui ont pris une dose unique de 20 mg. L'énalapril et l'énalaprilate, son métabolite actif, étaient retrouvés dans le lait à des taux maximaux de 1,74 µg/l et 1,72 µg/l respectivement ; le rapport lait / plasma le plus élevé était respectivement de 0,021 et 0,031. La dose maximale reçue par un bébé allaité pouvait être estimée à 2 µg / jour. Chez une mère prenant 10 mg/jour d'énalapril, le taux lacté moyen d'énalapril et d'énalaprilate (calcul sur 24 heures) était respectivement de 1,44 et 0,63 µg/l (posologie pédiatrique : 5 à 10 µg/kg d'énalaprilate toutes les 8 à 24 h). L'énalapril est considéré comme utilisable pendant l'allaitement.

Le quinapril (Acuitel®, Korec®)

Sa demi-vie est de 2 heures, et il est très fortement lié aux protéines plasmatiques. Il n'existe qu'une étude, portant sur 6

femmes qui ont reçu une dose unique de 20 mg de quinapril. Le taux sanguin et lacté de quinapril et de quinaprilate a été recherché pendant les 24 heures suivant la prise. Le rapport lait / plasma était de 0,12 pour le quinapril, le quinaprilate étant indétectable dans le lait 4 heures après la prise. La quantité reçue par l'enfant allaité pouvait être estimée à 1,6% de la dose maternelle ajustée pour le poids. Il semble donc que le quinapril puisse être utilisé chez une femme allaitante.

Le ramipril (Triatec®)

Sa demi-vie est de 13 à 17 heures, il est lié à 56% aux protéines plasmatique, et sa biodisponibilité orale est de 60%. Il n'existe qu'une seule étude, qui a suivi son excrétion lactée après la prise d'une dose unique de 10 mg. Le ramipril et son métabolite n'ont pas été retrouvés dans le lait. En l'absence de données sur son passage chez une femme en prenant régulièrement, il est préférable de l'éviter dans la mesure où sa longue demi-vie pourrait favoriser son accumulation dans le lait. Si on souhaite l'utiliser, l'enfant devra être suivi régulièrement.

Il n'existe aucune étude sur l'excrétion lactée **du cilazapril (Justor®), du fosinopril (Fozitec®), de l'imidapril (Tanatril), du lisinopril (Prinivil®, Zestril®), du moexipril (Moex®), du péridopril (Coversyl®), du trandolapril (Gopten®, Odrik®), et du zofénopril (Zofénil®)**. Il est donc préférable de choisir d'autres molécules.

Références – Bibliographie

- *Beta blockers and lactation : an update.* ME Shannon, SE Malecha, AJ Cha. *J Hum Lact* 2000 ; 16(3) : 240-45.
- *Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin II receptors blockers (ARBs) and lactation : an update.* ME Shannon, SE Malecha, AJ Cha. *J Hum Lact* 2000 ; 16(2) : 152-55.
- *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.