



Travail original

Allaitement maternel et médicaments

G. Gremmo-Féger*, M. Dobrzynski**, M. Collet*

* Service de Gynécologie Obstétrique,

** Service de Pédiatrie, CHU Brest, 5, avenue Foch, 29609 Brest Cedex.

RÉSUMÉ

L'allaitement maternel présente de très nombreux avantages pour la mère et l'enfant. La prise de médicaments pendant l'allaitement est un dilemme pour les praticiens et débouche souvent sur une contre-indication ou un arrêt de l'allaitement. Il n'y a pourtant que très peu de médicaments qui présentent des risques cliniquement significatifs pour les nourrissons allaités. Quand une mère qui allaite doit prendre des médicaments, la décision d'initier et/ou de poursuivre ou non l'allaitement ne doit pas être prise à la légère ; il est nécessaire d'évaluer de façon individualisée le rapport bénéfice de l'allaitement et du traitement/risque lié à l'exposition au médicament ; cette évaluation doit reposer sur des informations scientifiques validées et actualisées.

Cette revue a plusieurs objectifs : 1) faire le point sur les données épidémiologiques publiées concernant les effets indésirables observés chez les nourrissons allaités en cas de prise de médicaments par la mère et sur l'attitude des prescripteurs et des patientes en cas d'exposition à des médicaments pendant l'allaitement ; 2) comprendre les données pharmacocinétiques pour savoir les utiliser en association avec les données cliniques pour choisir sans a priori le médicament le plus adapté à la pathologie de la mère et posant le moins de risques pour l'enfant ; 3) apporter des données sur certains médicaments ainsi que des sources d'informations qui pourront être utilement consultées.

Mots-clés : Allaitement maternel • Médicaments • Effets indésirables • Prescription • Lait maternel.

SUMMARY: Breastfeeding and drugs.

Breastfeeding offers several advantages for the mother and infant. Taking drugs while breastfeeding however creates a dilemma for practitioners and often leads to a contraindication or interruption of breastfeeding. There are however very few drugs which present clinically significant risk for the breastfed child. When the mother has to take drugs, the decision to initiate or continue breastfeeding or not must be made with special care after evaluating the individual benefit/risk ratio resulting from breastfeeding and drug exposure. Evidence-based medicine is the key.

The purpose of the present review is 1) to present the epidemiological data available concerning undesirable effects in infants breastfed by mothers taking drugs and on the attitude of prescribers and patients in the event of exposure to drugs while breastfeeding; 2) to analyze the pharmacokinetic data to determine the appropriate management approach in particular clinical situations; 3) to present data concerning certain drugs and sources of information useful for further study.

Key words: Breast feeding • Drugs • Adverse effects • Prescription • Mother's milk.

L'allaitement maternel est reconnu comme étant la forme d'alimentation la plus adaptée pour les nourrissons et les jeunes enfants. Le lait maternel contient de très nombreuses substances biologiquement actives qu'il est impossible d'inclure dans les préparations commerciales pour nourrissons ; en ce qui concerne les nutriments, même si les laits artificiels en contiennent à peu près les mêmes quantités que le lait maternel, leur qualité n'est pas équivalente [1-4]. Les avantages de l'allaitement ne sont d'ailleurs pas que nutritionnels et un très grand nombre de publications dans la littérature scientifique mettent en évidence les bienfaits de l'allaitement sur la santé des mères et sur la santé, la croissance et le développe-

ment des enfants [1]. Avec l'augmentation de la prévalence et de la durée de l'allaitement les occasions pour les mères d'avoir besoin de prendre des médicaments sont plus nombreuses et posent le problème du risque de l'exposition du nourrisson au médicament pris par sa mère. L'indication d'un traitement médicamenteux est une cause fréquente d'arrêt abusif de l'allaitement [4-7]. Compte tenu des nombreux avantages de l'allaitement la décision de l'interrompre ou de le contre-indiquer ne peut se justifier que si les risques pour l'enfant sont supérieurs aux bénéfices attendus. Cet article a pour objectifs de faire le point sur les données épidémiologiques publiées concernant les effets indésirables observés

chez les nourrissons allaités en cas de prise de médicaments par la mère et sur l'attitude des prescripteurs et des patientes en cas d'exposition à des médicaments pendant l'allaitement ; de comprendre les données pharmacocinétiques pour savoir les utiliser en association avec les données cliniques afin de choisir sans a priori le médicament le plus adapté à la pathologie de la mère et posant le moins de risques pour l'enfant ; d'apporter des informations sur un certain nombre de médicaments et d'indiquer des ouvrages de référence qui pourront être utilement consultés pour l'aide à la prescription.

■ DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Les publications d'effets indésirables sévères chez des nourrissons liés à la présence d'un médicament dans le lait maternel sont très rares [8, 9]. La prise de médicaments pendant la grossesse ou l'allaitement est pourtant fréquente : dans une étude portant sur 14 000 femmes enceintes ou allaitantes, 79 % avaient utilisé au moins un médicament avec en moyenne 3,3 médicaments différents pendant la durée de l'allaitement [9]. Il existe quelques rares cas isolés d'enfants allaités ayant présenté des effets indésirables notables parfois sévères après exposition à certains médicaments consommés par leur mère ; on peut citer sans être toutefois exhaustif : un cas d'hypotension avec bradycardie lié à un traitement maternel par acébutolol, un cas de cyanose avec bradycardie chez un nourrisson dont la mère prenait de l'aténolol [6] ; deux cas de somnolence importante dont un avec dépression respiratoire en rapport avec un traitement maternel par doxépine (*Quitaxon*[®]) pour troubles dépressifs ; [8] un cas de colite pseudo-membraneuse perforée chez un nourrisson de 2 mois allaité dans un contexte d'automédication maternelle par ciprofloxacine ; [10] un cas d'acidose métabolique chez un nourrisson âgé de 16 jours dont la mère prenait 650 mg d'aspirine six fois par jour en raison d'une arthrite (3,9 g/j) : [6, 7] comme il n'y a pas eu de dosage dans le lait et que le taux sanguin chez l'enfant (240 mg/l) 3 jours après arrêt de l'allaitement était beaucoup plus élevé que ce à quoi on pouvait s'attendre, il n'a pas été possible d'exclure une intoxication par administration directe à l'enfant.

À l'exception de ces quelques rares cas isolés, il y a très peu de données épidémiologiques publiées [8]. Il n'existe qu'une seule étude prospective portant sur les effets indésirables observés chez des nourrissons allaités en rapport avec la prise de médicament par la

mère : cette vaste enquête réalisée au Canada, a porté sur 838 enfants allaités dont les mères avaient contacté un centre d'informations sur les médicaments, la grossesse et l'allaitement (the Motherisk Program) parce qu'elles devaient prendre un (80,2 % des mères) ou plusieurs médicaments (19,8 % des mères) [11]. À la consultation téléphonique initiale 61,3 % des enfants étaient âgés de moins de 3 mois et 27,6 % de moins de 1 mois. Le suivi était assuré par questionnaire téléphonique. Les quatre types de médicaments les plus fréquemment concernés étaient des analgésiques (23,4 %), des antibiotiques (20 %), des antihistaminiques (10 %) et des sédatifs (5 %). Les résultats de cette enquête sont très rassurants : aucun effet indésirable majeur n'a été observé. Des effets indésirables mineurs ont été rapportés dans 11,2 % des cas, aucun n'ayant conduit à une consultation médicale ou à un arrêt du médicament ou de l'allaitement. Il s'agissait essentiellement de diarrhée, d'irritabilité ou de somnolence, survenant un peu plus souvent chez les enfants dont les mères prenaient plusieurs médicaments (15,7 %) qu'un seul (10,1 %). Il faut noter que comme les mères avaient contacté le centre d'informations elles étaient averties des effets indésirables potentiels liés à la prise des médicaments et ainsi possiblement orientées vers la reconnaissance de certains symptômes discrets ce qui peut représenter un facteur de confusion.

En dépit de la rareté des effets indésirables rapportés, de nombreuses mères qui allaitent et doivent prendre des médicaments s'entendent dire qu'elles doivent arrêter d'allaiter [4-7]. En cas de nécessité de prescription chez une femme allaitante, l'attitude la plus répandue consiste à regarder dans la rubrique « grossesse et allaitement » du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du dictionnaire Vidal [12] ; cependant pour éviter tout risque médico-légal la conduite à tenir la plus couramment mentionnée est de déconseiller ou de contre-indiquer l'allaitement ce qui n'encourage guère les praticiens à recommander sa poursuite [5, 12, 13]. Les RCP du Vidal sont une source d'information insuffisante en ce qui concerne l'action des médicaments pendant la lactation car elles sont généralement incomplètes, parfois non fiables et souvent trop restrictives [8, 13, 14]. Une publication récente met à juste titre l'accent sur certaines de ces insuffisances [8] : pas de mise en garde spécifique pour allaitement et doxépine (*Quitaxon*[®]) en dépit de la publication de deux observations d'accidents sévères citées ci-dessus, usage « déconseillé » de la warfarine pourtant citée comme anticoagulant de référence pendant l'allaitement dans de

nombreuses recommandations [6, 7, 9, 13], absence d'orientation pour le choix d'un bêtabloquant ou d'un anti-vitamine K. Citons également le fluconazole (*Triflucan*[®]), lui aussi, « contre-indiqué » [12] alors que ce médicament, recommandé et souvent seul recours pour le traitement de la candidose des canaux lactifères [13, 15, 16] est considéré comme compatible dans de nombreux ouvrages de référence [7, 13] ; il est d'ailleurs couramment prescrit en néonatalogie y compris chez des nouveau-nés de très faibles poids de naissance [17].

Une enquête publiée récemment sur le choix de l'allaitement en fonction des conseils donnés par des médecins à des patientes traitées par Propylthiouracil (PTU) met en évidence que l'avis et les attitudes des médecins dans cette situation ont une influence déterminante sur la décision maternelle d'allaiter ou non [18]. Le PTU réduit la production et la sécrétion de thyroxine par la thyroïde, et c'est le médicament de référence pour la femme qui allaite ayant besoin d'un traitement pour l'hyperthyroïdie. Il existe un consensus quant à sa compatibilité avec l'allaitement [7, 9, 13] : son passage lacté, bien étudié, est très faible et il n'a pas d'impact sur la fonction thyroïdienne des enfants allaités par leur mère sous PTU même dans une étude récente en dépit de la prise de doses importantes par les mères, jusqu'à 750 mg/jour [19]. Dans le groupe de 36 mères sous PTU pendant l'allaitement, sur les 39 avis donnés, 13 étaient contre ; les taux d'allaitement dans ce groupe étaient de 44 % *versus* 83 % dans le groupe de 30 mères ayant arrêté le PTU en post-partum ainsi que dans le groupe contrôle de 36 mères jamais traitées. Les mères sous PTU ayant reçu des conseils en faveur de l'allaitement choisissaient beaucoup plus souvent d'allaiter [RR : 5,48 ; IC = 95 % : 1,28-23,40] alors que celles qui n'allaitaient pas avaient reçu le conseil de ne pas allaiter. L'avis du médecin était le seul facteur prédictif significatif du mode d'alimentation choisi ($p = 0,017$). L'enquête réalisée directement auprès des médecins montrait que 44 % des endocrinologues déconseillaient d'allaiter en cas de traitement par PTU. Il est surprenant de constater que parmi ceux-ci, un sur quatre indiquait qu'il changerait son conseil de « contre » à « pour » l'allaitement si la patiente exprimait le souhait d'allaiter. Pour 81 % des médecins qui déconseillaient l'allaitement la principale raison invoquée pour ne pas le recommander était la quantité de médicament présente dans le lait.

Chez les mères traitées pour une affection chronique la décision d'allaiter est beaucoup moins fréquente et la durée d'allaitement beaucoup moins longue ; c'est ce qui ressort de l'enquête précédente [18] et est également mis en évidence dans une étude d'Ito réalisée auprès d'un groupe de 34 femmes traitées par anti-épileptiques, et pour lesquelles comparativement au groupe contrôle, le taux d'allaitement est de 50 % *versus* 85 % ($p = 0,004$) et sa durée en mois de $4,7 \pm 2,6$ *versus* $9,3 \pm 5,7$ ($p < 0,005$) [20]. Là, encore la décision d'allaiter ou non est nettement corrélée à l'avis donné par le médecin.

La prescription de médicaments pendant l'allaitement pose aussi le problème de l'observance du traitement : le suivi prospectif de 125 mères auxquelles avaient été prescrites un antibiotique en monothérapie montre que 15 % des mères n'ont pas pris le traitement et que 7 % ont arrêté d'allaiter alors que ces mères qui avaient contacté le centre d'informations (the Motherisk Program) avaient été rassurées par téléphone sur la compatibilité du traitement avec l'allaitement. Ce qui veut dire que même quand les conseils sont rassurants et favorables à la poursuite de l'allaitement, et on a vu que c'est loin d'être toujours le cas, une femme sur cinq ne prend pas le traitement prescrit ou arrête d'allaiter [21].

DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES ET CLINIQUES SERVANT DE BASE DE RÉFLEXION À LA PRESCRIPTION D'UN MÉDICAMENT PENDANT L'ALLAITEMENT

Même si la plupart des médicaments passent dans le lait, leurs concentrations y sont généralement très faibles et les quantités reçues par l'enfant souvent infra-cliniques [13]. L'enfant « ne reçoit pas ce que sa mère reçoit » [5]. En règle générale, et même s'il y a des exceptions, l'enfant reçoit moins de 1 % de ce que sa mère a reçu [13]. Il est vrai cependant que même avec seulement 1 % certains médicaments peuvent poser un risque significatif chez des enfants fragiles. La connaissance des mécanismes pharmacocinétiques du passage des médicaments dans le lait, permet de comprendre pourquoi il n'y a qu'une faible quantité de substance qui passe dans le lait et finalement chez l'enfant ; l'estimation du degré d'exposition de l'enfant et de l'éventuel impact du médicament permettent de choisir le traitement posant le moins de risques d'effets indésirables.

Mécanismes du passage des médicaments dans le lait maternel

Chez la femme qui allaite, le lait et le plasma peuvent être considérés comme deux compartiments physiologiques indépendants [13]. Le médicament qui se trouve dans la circulation sanguine doit traverser les membranes biologiques (paroi capillaire, membrane basale, paroi des cellules alvéolaires sécrétoires) pour atteindre les alvéoles de stockage du lait [22]. Le passage d'un médicament à travers une membrane biologique ne concerne que sa fraction libre et non-ionisée [6, 22]. Les médicaments pénètrent dans le lait essentiellement par un mécanisme de diffusion passive qui dépend du gradient de concentration entre les deux compartiments lacté et sanguin. Dans la plupart des cas les médicaments ont un taux lacté en équilibre avec le taux plasmatique, qui est donc le déterminant le plus important du passage lacté d'un médicament [5, 6, 13]. Rappelons que les posologies des médicaments se chiffrent en milligrammes alors que les concentrations plasmatiques sont généralement de l'ordre du micro ou du nanogramme.

Assez souvent (mais il y a des exceptions) le taux lacté évolue parallèlement au taux plasmatique : quand le taux plasmatique d'un médicament augmente, son taux lacté s'élève aussi ; quand le taux plasmatique diminue, le taux lacté baisse et le médicament repasse dans le compartiment plasmatique [13]. De rares substances font l'objet d'un transfert actif (l'iode et surtout l'iode radioactif) et sont retrouvées dans le lait en plus grande quantité que dans le plasma.

De nombreux facteurs influencent le passage d'un médicament de la mère à l'enfant via le lait maternel

Facteurs déterminants la concentration plasmatique maternelle du médicament

- *La biodisponibilité* : elle représente la quantité de médicament qui atteint la circulation générale en un temps donné. Elle est la conjonction de la résorption de la substance à travers une membrane biologique et de l'effet de premier passage, notamment au niveau du foie, lequel modifie la structure de la substance en métabolites généralement beaucoup moins diffusibles [22]. Elle dépend évidemment beaucoup de la voie d'administration (orale, pulmonaire, cutanée, parentérale, vaginale, rectale...). Les médicaments qui ont une faible biodisponibilité orale sont généralement faiblement absorbés par le tube digestif, et/ou largement captés au niveau du foie où ils sont transformés par les enzymes hépatiques. La biodisponibilité orale est

exprimée sous forme d'un pourcentage qui donne une estimation de la quantité de substance active qui se retrouvera dans le compartiment plasmatique après avoir été absorbée par voie orale. Citons parmi les substances à faible biodisponibilité orale : la morphine (26 %), l'aciclovir (15-30 %), le sumatriptan (10-15 %), la dompéridone (13-17 %), le loperamide (0,3 %), le sulfate de magnésium (< 15 %) et ceux dont l'efficacité repose sur leur administration par voie parentérale et qui ont donc peu de risque de franchir la barrière digestive de l'enfant en quantité significative (vancomycine, aminosides, céphalosporines de 3^e génération, nalbuphine...)

- *Le volume de distribution* représente la capacité d'une substance à diffuser plus ou moins largement dans l'organisme ; quand il est élevé le médicament a tendance à quitter rapidement le compartiment plasmatique et à se concentrer dans les tissus (digoxine, antidépresseurs...) ce qui implique que même si la demi-vie d'un médicament est longue, son taux plasmatique est bas et donc le passage lacté généralement faible.

- *La dose et la durée du traitement.*

- *Le métabolisme hépatique et rénal de la mère.*

Facteurs déterminants le passage d'une substance dans le lait

- *Le degré d'ionisation du médicament* : il dépend de son pKa (lequel correspond au pH auquel une substance est en équilibre entre sa forme ionisée et non ionisée) et du pH du milieu : plus une substance est ionisée moins elle diffuse au travers des membranes biologiques. Les acides faibles sont généralement plus ionisés et passent donc moins facilement que les bases faibles ; et comme le pH du lait (7,2) est légèrement plus acide que celui du plasma les médicaments qui sont des bases faibles (barbituriques, β -bloquants) peuvent se trouver piégés dans le compartiment lacté [6, 13].

- *La liposolubilité* : plus une substance est liposoluble, plus elle passe facilement dans le lait. Les médicaments actifs au niveau du système nerveux central ont généralement une structure physico-chimique qui les rend très liposolubles [13].

- *La liaison aux protéines plasmatiques* : c'est le paramètre le plus important, car seule la fraction libre du médicament peut passer dans le lait. Les médicaments fortement liés aux protéines (> 90 %) ont un faible passage lacté (anti-inflammatoires non-stéroïdiens, paroxétine, propranolol, warfarine...).

- *Le poids moléculaire (PM)* : quand il est très faible (< 200 daltons) comme l'éthanol il y a un passage par diffusion directe par l'espace intercellulaire ; par contre les substances dont le PM est supérieur à 800-1 000 daltons passent plus difficilement dans le lait ; pour les substances dont le PM est très élevé (25 000 à 200 000) il n'y a pratiquement pas de passage lacté (insuline, interféron, immunoglobulines, héparine y compris héparine de bas PM).

- *La demi-vie* : elle représente le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique d'une substance diminue de moitié. Plus elle est courte moins il y a de risques de passage dans le lait. Les substances à demi-vie courte (1-3 heures) ont un pic plasmatique qui est atteint rapidement : si le médicament est pris juste après une tétée le taux plasmatique au moment de la tétée suivante aura probablement beaucoup diminué [13]. On considère que au bout de 4 demi-vies il ne reste que environ 10 % de la substance dans l'organisme et qu'il faut généralement 5 demi-vies pour qu'elle soit complètement éliminée [22, 23].

- *L'existence de métabolites actifs* qui peuvent avoir une demi-vie plus longue que celles de la substance mère (diazépam, fluoxétine, amitriptyline...)

- *En tout début de lactation*, l'épithélium alvéolaire est beaucoup plus perméable car les connections intercellulaires ne sont pas jointives ; la concentration lactée des médicaments peut donc être plus élevée mais étant donné le faible volume de colostrum sécrété et consommé la dose totale reçue par l'enfant reste probablement faible [9, 13].

- *La composition du lait évolue au cours du temps* : si le PH est relativement stable une fois la lactation bien établie [23], la concentration en graisses augmente parallèlement à la vidange du sein et est à l'origine de variations importantes liées en partie aux capacités de stockage mammaire [24]. Ces variations sont à l'origine de modifications des concentrations de médicaments surtout pour les substances très liposolubles.

Estimation du passage lacté du médicament

Le rapport des concentrations d'une substance entre le lait et le plasma est exprimé par le rapport lait/plasma (L/P). Il donne un ordre de grandeur du passage lacté du médicament et évidemment plus il est bas (< 1 %) mieux c'est. Parmi les médicaments pour lesquels des données sont disponibles, la plupart ont un $L/P \leq 1$; il est > 1 dans environ 25 % des cas et > 2 dans environ 15 % des cas [25]. Mais la mesure du rapport lait/plasma n'est qu'un instantané et il peut

varier d'heure en heure en fonction de l'évolution des concentrations dans les deux compartiments. Il est souvent mal interprété et il peut même donner la fausse impression que de grandes quantités de médicament passent dans le lait : en effet même s'il est élevé (> 1 à 5), la quantité de médicament qui passe dans le lait est avant tout déterminée par sa concentration dans le sang de la mère ; donc, même si un médicament a un L/P élevé, si le taux plasmatique de ce médicament est bas, la quantité de médicament qui passera dans le lait sera faible de toute façon [6, 13, 23, 25].

C'est la raison pour laquelle les pharmacologues s'attachent à mesurer l'évolution des concentrations du médicament en fonction du temps dans le lait et dans le plasma ce qui fournit des données beaucoup plus fiables, et même indispensables pour les médicaments dont les concentrations n'évoluent pas en parallèle entre les différents compartiments biologiques (bupropion, sumatriptan, sertraline, paroxétine...). Ces mesures permettent de connaître la concentration maximale (C_{max}) ou la concentration moyenne (C_{moy}) désignée par le terme d'aire ou surface sous la courbe (SSC, AUC en anglais, *area under the curve*) et de calculer un L/P moyen. Le rapport L/P peut servir à évaluer la concentration de médicament dans le lait à partir d'une concentration plasmatique moyenne ou maximale connue : concentration lactée = concentration plasmatique X rapport L/P. Mais ces mesures sont difficiles à obtenir et afin de pouvoir comparer les études une uniformisation méthodologique à tous les stades des processus tant de recueils que de mesures s'impose [23].

Devenir du médicament chez l'enfant et estimation de son degré d'exposition

Une fois le médicament dans le compartiment lacté, il va rejoindre au cours d'une tétée le tube digestif de l'enfant où il sera plus ou moins absorbé. La concentration du médicament qui atteint le plasma de l'enfant dépend :

- de la concentration lactée du médicament, variable au cours du temps ;

- du volume de lait ingéré, variable selon l'âge de l'enfant et le caractère plus ou moins exclusif de l'allaitement ;

- de la biodisponibilité orale du médicament chez l'enfant : elle peut être différente de celle de l'adulte en raison de la plus grande superficie du tractus gastro-intestinal par rapport au poids corporel, de la motricité, du pH et du cycle entéro-hépatique [22]. Il n'existe pratiquement pas de données chiffrées sur la

biodisponibilité orale chez le nouveau-né et nourrisson ; le moment où elle est théoriquement le plus élevée se situe en période néonatale. Cela dit, si elle est faible chez l'adulte, il est probable qu'elle l'est aussi chez l'enfant surtout pour les substances dont l'effet de premier passage est important.

Une fois que le médicament a atteint le compartiment plasmatique de l'enfant il faut prendre en considération ses possibilités d'élimination qui reposent essentiellement sur les métabolismes hépatique et rénal. La clairance métabolique totale est estimée à approximativement 5 %, 10 %, 33 %, 50 %, 66 % et 100 % des valeurs adultes à respectivement 24-28, 28-34, 34-40, 40-44, 44-68 et > 68 semaines d'âge post-conceptionnel [23]. La demi-vie des médicaments est donc généralement d'autant plus longue chez l'enfant qu'il est plus immature et plus jeune et les substances à demi-vie longue peuvent s'accumuler et donner des taux plasmatiques élevés [13].

On peut évaluer la dose absolue que l'enfant reçoit en multipliant la concentration lactée du médicament (si elle est connue) par le volume de lait ingéré. Le produit de la concentration moyenne du médicament dans le lait (exprimée en ng ou µg/litre) par un volume de lait consommé moyen (généralement estimé à 0,150 litre/kg/jour) permet d'obtenir une dose théorique reçue par l'enfant ($C_{\text{moy}} \times 0,150 \text{ l/kg}$). Elle peut être comparée à la dose thérapeutique pédiatrique s'il s'agit d'un médicament utilisé en pédiatrie ou à la dose maternelle ajustée pour le poids. La dose théorique reçue par l'enfant peut être exprimée en pourcentage ce qui donne un index d'exposition ou dose enfant relative pour lequel les spécialistes s'accordent à définir une limite arbitraire de 10 % en deçà de laquelle les effets cliniques sont très probablement insignifiants pour des nouveau-nés à terme et en bonne santé [6, 23, 24]. Un niveau de risque maximal peut être estimé en utilisant les C_{max} dans le lait plutôt que les valeurs moyennes et des quantités de lait consommées plus importantes.

En se basant sur les données de l'étude de Stowe [26] qui incluait 16 bébés exclusivement allaités par leur mère traitée par un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, la paroxétine (*Deroxat*[®]) depuis 10 jours, on peut calculer la dose théorique reçue par l'enfant. La concentration lactée maximale de paroxétine mesurée dans 108 échantillons était de 17 µg, 45 µg, 70 µg, 92 µg et 101 µg par litre pour des doses maternelles respectives de 10, 20, 30, 40, 50 mg/jour. En prenant le cas d'une mère prenant 50 mg/j, la dose théorique reçue par l'enfant peut être estimée à : $[101 \mu\text{g/l} \times 0,150 \text{ litre/kg/j}]$ soit 15,15 µg/kg/j. Si on

compare cette dose à la dose adulte exprimée en µg/kg/jour : 50 mg/j pour un poids moyen de 65 kg soit 769 µg/kg/j, cela donne une dose enfant relative à celle de l'adulte de 1,97 % soit bien en deçà des valeurs considérées comme acceptables. Les dosages sanguins effectués chez les enfants étaient d'ailleurs tous inférieurs au seuil de détection (< 2 ng/litre) et aucun effet indésirable n'a été observé.

Le dosage plasmatique du médicament chez l'enfant est souvent possible et reste la mesure la plus objective [23]. Il est recommandé pour les médicaments à index thérapeutiques étroits (digoxine), pour ceux qui ont une demi-vie longue et sont à risque d'accumulation (psychotropes), ceux qui sont habituellement surveillés par dosages sanguins (anti-convulsivants) et pour les substances à risque significatif mais pour lesquelles l'évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque est en faveur de l'allaitement maternel. S'il s'agit d'un médicament à demi-vie longue et qui a atteint un état d'équilibre il n'est pas nécessaire de tenir compte de l'heure de prise du médicament pour programmer la prise de sang [23].

La *figure 1* donne une représentation schématique du circuit d'un médicament de la mère à l'enfant via le lait maternel et des facteurs qui l'influencent.

En pratique deux situations différentes peuvent se présenter

Soit une maladie aiguë survenant en cours d'allaitement, le traitement sera généralement court et s'il est vraiment indispensable et incompatible avec l'allaitement, l'allaitement peut être temporairement suspendu et il faudra encourager la mère à maintenir la lactation en tirant et en jetant son lait pendant la durée du traitement.

Soit une affection chronique pour laquelle le traitement pris au long cours est généralement antérieur à la grossesse. Pendant la grossesse même si les substances actives sont métabolisées par le rein et le foie maternel, les concentrations de médicament qui atteignent le fœtus sont supérieures à celles qui atteignent l'enfant via le lait maternel et ce à une période particulièrement importante de son développement [6]. Quand des effets indésirables surviennent chez un enfant allaité en post-partum, ils sont plus probablement la conséquence de l'exposition au médicament *in utero* que celle liée à l'allaitement [13]. Les médicaments les plus souvent concernés sont les psychotropes, les anti-hypertenseurs, les corticoïdes, ou les immunosuppresseurs. Il peut également s'agir de traitement substitutifs (méthadone ou *Subutex*[®]). Dans

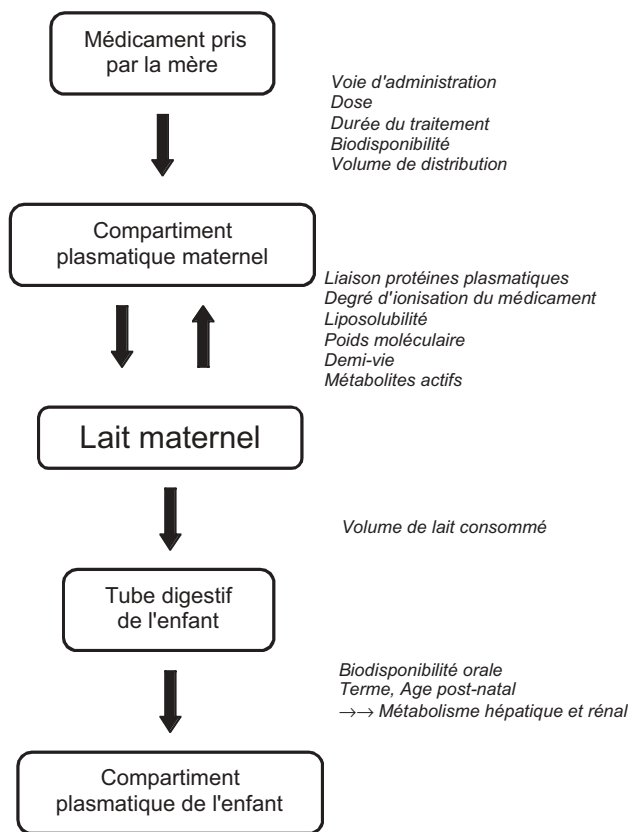


Figure 1 Représentation schématique du circuit d'un médicament de la mère à l'enfant via le lait maternel et des facteurs qui l'influencent.
Schematic representation of the drug circuit from mother to child vial maternal milk and intervening factors.

toutes ces situations, il est recommandé d'aborder le problème de l'allaitement bien avant la naissance, afin de réunir les informations pertinentes, de les transmettre aux parents et de définir avec eux les modalités de surveillance éventuellement nécessaires.

Conduite à tenir pratique en cas de nécessité de prescription médicamenteuse pendant l'allaitement

— Évaluer de façon individuelle le rapport bénéfice/risque en tenant compte du type du médicament et des effets secondaires, de l'âge de l'enfant, de son degré d'immaturation lequel conditionne sa capacité à métaboliser les médicaments, d'une éventuelle pathologie (déficit en G6PD qui expose à des accidents hémolytiques), des possibilités de surveillance.

— Connaître les médicaments associés à des accidents sévères (voir plus haut) ou qui présentent des risques de complications graves ou qui donne des taux lactés élevés : anticancéreux, chloramphénicol,

alcaloïdes de l'ergot de seigle, sels d'or, phénindione, rétinoïdes, lithium, amiodarone, isotopes radioactifs [7, 27].

— Être particulièrement vigilant avec les médicaments qui peuvent entraîner une sédation (anxiolytiques, antidépresseurs, neuroleptiques), surtout s'ils ont une longue demi-vie et sont de ce fait à risque d'accumulation en particulier chez les enfants dont le métabolisme est très immature.

— Penser aux substances qui peuvent diminuer la production de lait (oestrogènes, ergotamine, bromocriptine, cabergoline).

— À l'intérieur d'une même classe thérapeutique

- choisir les médicaments qui ont des données publiées sur leur passage lacté, plutôt que ceux plus récemment mis sur le marché.

- choisir de préférence des médicaments utilisables chez le nouveau-né et le nourrisson.

- utiliser les données pharmacocinétiques pour choisir de préférence un médicament ayant une faible biodisponibilité orale, fortement lié aux protéines plasmatiques, à demi-vie courte et sans métabolites actifs.

— Utiliser la posologie la plus faible utile et favoriser les voies d'administration locales qui donnent les taux plasmatiques les plus faibles et des taux lactés insignifiants.

— Prendre le médicament de préférence à la fin d'une tétée, ce qui n'est pas toujours facile à réaliser en pratique surtout au début de l'allaitement mais peut être proposé en particulier aux mères d'enfants hospitalisés qui tirent leur lait et peuvent programmer les séances d'expression par rapport aux prises de médicament.

— Estimer le degré d'exposition par le calcul des doses théoriques absolue et relative : une dose enfant relative < 10 % est généralement considérée comme acceptable.

— Tenir compte des éventuelles interactions médicamenteuses entre un médicament pris par l'enfant et ceux auxquels il pourrait être exposé via le lait maternel.

Le *tableau 1* apporte des indications pour un certain nombre de médicaments.

SOURCE D'INFORMATIONS POUR LA PRESCRIPTION D'UN MÉDICAMENT PENDANT L'ALLAITEMENT

Les données sur le transfert des médicaments dans le lait et leurs possibles répercussions chez l'enfant ne cessent de s'accumuler ; pour prescrire un médi-

Tableau I Données concernant certains médicaments.
Data concerning certain drugs.

Antimicrobiens	<i>Classe de médicaments posant peu de problèmes de compatibilité avec l'allaitement ; garder à l'esprit le risque toujours possible, non dose-dépendant, de sensibilisation allergique ou de modification de la flore intestinale [6, 22].</i>	
	Pénicillines/céphalosporines	Retrouvées dans le lait en quantité insignifiante ; compatibles.
	Aminosides et vancomycine	Faible passage lacté et très faible biodisponibilité orale d'où effets systémiques improbables chez le nourrisson exposé via le lait.
	Fluoroquinolones	La ciprofloxacine donne des concentrations lactées très variables et est associée à un cas de colite pseudo-membraneuse ; à éviter. Les molécules plus récentes comme la norfloxacine ou l'ofloxacine donnent des taux lactés plus faibles ; il est très peu probable qu'elles puissent être responsables d'arthropathie aux doses reçues par le lait [13].
	Érythromycine et macrolides	Sécrétés dans le lait en faible quantité ; compatibles.
	Métronidazole (<i>Flagyl</i> ®)	Bien étudié pendant l'allaitement. Les concentrations mesurées dans le lait sont faibles à modérées et la dose théorique reçue par l'enfant (2,3 mg/kg/j) qui peut représenter jusqu'à 24 % de la dose maternelle [13] reste cependant très inférieure aux doses pédiatriques utilisées (7,5-30 mg/kg/j) ; les concentrations plasmatiques mesurées chez les NRS allaités sont en dessous des valeurs thérapeutiques et aucun effet indésirable n'a jamais été rapporté. Rappelons que ce médicament est couramment utilisé en néonatalogie et notamment chez des prématurés, sans effet secondaire rapporté jusqu'à ce jour. [13, 27] Il peut donc être utilisé sans risque pendant l'allaitement.
	Aciclovir (<i>Zovirax</i> ®)	Donne de faibles taux lactés et est très peu biodisponible oralement ; peut donc être prescrit pendant l'allaitement.
	Fluconazole (<i>Triflucan</i> ®)	Couramment prescrit en néonatalogie y compris chez des nouveau-nés de très faibles poids de naissance ; recommandé et souvent seul recours pour traiter la candidose des canaux lactifères [13, 15, 16] ; considéré compatible dans de nombreux ouvrages de référence [7, 13].
Analgésiques	Paracétamol	Secrété en très faible quantité dans le lait et utilisé depuis longtemps en pédiatrie y compris chez NN de très faible poids de naissance.
	AINS	Acides faibles, fortement liés aux protéines plasmatiques ; leur passage lacté est donc très faible [13, 22] ; on prescrira de préférence des substances à demi-vie courte et sans métabolite actif : l'ibuprofène est le meilleur choix.
	Aspirine	Passe très faiblement dans le lait ; usage possible en prise ponctuelle, mais pharmacocinétique non linéaire (la quantité qui passe dans le lait en cas d'augmentation de la posologie n'est pas linéaire et le médicament peut s'accumuler dans le lait) donc usage répété de fortes doses déconseillé.
	Morphine	Rapport L/P compris entre 1,1 et 3,6 [13] ; demi-vie très prolongée chez les NN ; aucun effet secondaire rapporté ; sa faible biodisponibilité orale explique que les quantités absorbées par l'enfant sont probablement infra cliniques ; en post-partum son usage par voie IM ou IV avec pompes PCA n'est probablement pas dangereux, en raison des faibles quantités de colostrum consommées et de la courte durée du traitement [7, 13].
Antihistaminiques	Ceux de dernière génération, loratadine (<i>Clarytine</i> ®) ou cetirizine (<i>Zyrtec</i> ®, <i>Virlix</i> ®) sont le meilleur choix.	
Anticoagulants	Héparine, AVK	L'héparine y compris de bas PM est compatible ; parmi les AVK, <i>Pindione</i> ®, <i>Tromexane</i> ® et <i>Préviscan</i> ® contre-indiqués ; warfarine (<i>Coumadine</i> ®) et acénocoumarol (<i>Sintrom</i> ®) compatibles [7, 13, 22].
Endocrinologie	Insuline, levothyroxine, PTU	Compatibles avec l'allaitement.
Corticoïdes	Prednisone, prednisolone, méthylprednisolone	Compatibles avec l'allaitement car très faible passage lacté. Même à des doses élevées de prednisone (80 mg) la dose reçue par l'enfant correspond à environ 10 % de sa production endogène. L'utilisation de fortes doses (1 000 mg) de méthylprednisolone en bolus IV au cours de l'allaitement, n'a pas été précisément évaluée, mais en s'appuyant sur les données pharmacocinétiques bien documentées pour cette substance, une simulation des courbes d'élimination montre qu'elle est complète et très rapide et que les doses reçues par l'enfant sont probablement négligeables. Jeter le lait maternel exprimé dans les 4 à 8 heures suivant l'injection peut permettre de réduire considérablement le risque d'exposition de l'enfant tout en permettant la poursuite de l'allaitement [13].
β-bloquants	Ce sont des bases faibles qui passent bien dans le lait mais la quantité reçue via le lait est peu importante en raison du faible taux plasmatique. Il faut choisir de préférence ceux ayant une forte liaison protéines et une demi-vie courte : le propranolol (<i>Avlocardyl</i> ®), et le labétalol (<i>Trandate</i> ®) sont les meilleurs choix.	

Tableau I (Suite) Données concernant certains médicaments.
Data concerning certain drugs.

Psychotropes	Classe de médicaments posant le plus de problèmes et de controverses : en effet, ces médicaments ont généralement des particularités pharmacocinétiques qui facilitent leur passage lacté, ils ont souvent une grande durée d'action et l'élimination est encore plus lente chez le nouveau-né, lequel y a cependant souvent déjà été exposé in utero. Leurs effets à moyen et à long terme sont mal connus.
Benzodiazépines	Elles sont toutes lipophiles, non ionisées et très liées aux protéines plasmatiques [22]. Elles se différencient par leur demi-vie et l'existence d'éventuels métabolites actifs ; usage possible ponctuellement ou en traitement de courte durée ; le <i>Seresta</i> [®] et le <i>Temesta</i> [®] constituent le meilleur choix. Prise chronique déconseillée, surveillance de l'enfant indispensable.
Antidépresseurs	Même si on a une longue expérience d'utilisation des tricycliques pendant l'allaitement (<i>Laroxyl</i> [®] , <i>Motiva</i> [®] sans dépasser 100mg/j, <i>Anafrani</i> [®] , <i>Tofrani</i> [®]) on utilisera de préférence les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine qui ont beaucoup moins d'effets secondaires : la paroxétine (<i>Deroxat</i> [®]) a un très grand volume de distribution, pas de métabolite actif et une très forte liaison aux protéines plasmatiques, elle a donc un très faible passage lacté, bien évalué (voir plus haut) ; la sertraline (<i>Zolof</i> [®]), bien étudiée également, a elle aussi un très faible passage lacté. Par contre le <i>Prozac</i> [®] (fluoxétine) est déconseillé : demi-vie très longue (86 h), métabolite actif à demi-vie également très longue (146 h), utilisation associée à des effets secondaires (coliques, agitation, moins bonne croissance pondérale) et taux sériques chez les NRS parfois très élevés [29].
Anticonvulsivants	<i>Dépakine</i> [®] et <i>Tégréto</i> [®] sont préférables au <i>Gardéna</i> [®] qui a un important passage lacté. On a encore peu de données pour les molécules récentes lamotrigine, vigabatrine, gabapentine, clobazam ; elles ne sont pas de facto contre-indiquées : un suivi des taux plasmatiques peut compléter la surveillance clinique.

cament pendant l'allaitement il est donc indispensable de veiller à bien tenir à jour les sources d'informations auxquelles on a recours. De nombreux manuels proposent des listes de spécialités pharmaceutiques dont certaines sont considérées à tort comme non compatibles avec l'allaitement [30] ; il est recommandé de les confronter à d'autres ouvrages ou à d'autres listes soit plus récents soit surtout mieux renseignés.

Parmi les ouvrages spécialisés, *Medications and Mother's milk* [13] est très facile à utiliser en pratique clinique : complet et régulièrement réactualisé, c'est le seul qui mentionne un niveau de risque de L₁ (le plus sûr) à L₅ (contre-indiqué) pour chacune des spécialités présentées.

Le *Committee of Drugs* de l'*American Academy of Pediatrics* [7] publie depuis 1983 dans la revue *Pediatrics* un document sur le passage des médicaments dans le lait maternel qui fait généralement autorité en la matière [1]. La dernière mise à jour (2001) est disponible à : <http://www.aap.org/policy/0063.html#table1>.

Citons également : *Drugs in Pregnancy and Lactation* (Briggs, 2001), *Médicaments et Allaitement* [22], *Drugs and Human Lactation* (Bennet, 1996). Les ouvrages de référence sur l'allaitement maternel : *Breastfeeding : a guide to the medical profession* [31]

ou *Breastfeeding and Human Lactation* [32] donnent également des listes détaillées des médicaments compatibles ou à utiliser avec précaution.

Des revues spécialisées publient régulièrement des mises au point sur l'usage d'un médicament ou d'une classe thérapeutique pendant l'allaitement : *Les dossiers de l'allaitement*, *Journal of Human Lactation*, *Paediatric Drugs*, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *British Journal of Pharmacology*, *British Journal of Clinical Pharmacology*. La recherche Internet permet en tapant le nom générique de trouver les informations nécessaires.

■ CONCLUSION

La plupart des médicaments sont compatibles avec l'allaitement et ses bénéfices dépassent souvent largement les risques liés au traitement. Il est presque toujours possible de trouver des médicaments compatibles avec la poursuite de l'allaitement. La crainte légitime d'effets indésirables, pourtant très rares, la méconnaissance des mécanismes de la pharmacocinétique et la non-prise en compte de l'importance de l'allaitement sont à l'origine de contre-indications abusives et désinvoltes. Quand il s'agit de prescrire un médicament à une mère qui

allaite la solution de facilité est trop souvent de conseiller l'arrêt de l'allaitement. Il ne faut pas se limiter aux indications de la rubrique « grossesse et allaitement » du Dictionnaire Vidal généralement imprécises et trop restrictives. Il est indispensable de rechercher des informations fiables, complètes et actualisées comme celles du livre de Hale, *Medications and Mother's milk* [13].

La connaissance des rares médicaments à risque, la prise en compte des données pharmacologiques, l'identification des enfants les plus fragiles et l'évaluation du degré d'exposition de l'enfant permettent de choisir en toute sécurité un traitement compatible.

Face à la nécessité de prescrire un médicament chez une femme qui allaite ou souhaite allaiter le praticien par son attitude et la pertinence à la fois de l'indication thérapeutique et des informations recherchées a une influence déterminante sur le choix et la poursuite de l'allaitement et par là même sur la bonne santé des mères et des enfants.

Dans tous les cas les parents doivent pouvoir disposer des mêmes informations que le praticien et se déterminer en toute connaissance de cause.

■ RÉFÉRENCES

- Dionne S, Jeffé S, Guay L, Saint-Germain MJ, Veilleux S. L'allaitement maternel au Québec : lignes directrices. Québec : Ministère de la Santé et des Services Sociaux, 2001.
- Akré J. L'allaitement maternel : prime de fidélité à nous-mêmes. *Arch Pédiatr* 2000 ; 7 : 549-53.
- The American Academy of Pediatrics, Work group on breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 1997 ; 100 : 1035-9.
- Beaufrère B, Bresson JL, Briend A, Ghisolfi J, Goulet O, Navarro J, et al. La promotion de l'allaitement maternel : c'est aussi l'affaire des pédiatres. *Arch Pédiatr* 2000 ; 7 : 1149-53.
- Newman J. What drugs can I take while breastfeeding? *Can J Diagn* 1998 ; 105-20.
- Howard CR, Lawrence RA. Drugs and breastfeeding. *Clin Perinatol* 1999 ; 26 : 447-78.
- American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001 ; 108 : 776-89.
- La Revue Prescrire : Penser aux médicaments présents dans le lait maternel. *Rev Prescr* 2001 ; 21 : 598-9.
- Howard CR, Lawrence RA. Xenobiotics and breastfeeding. *Pediatr Clin North Am* 2001 ; 48 : 485-504.
- Harmon T, Burkhart G, Applebaum H. Perforated pseudo-membranous colitis in the breast-fed infant. *J Pediatr Surg* 1992 ; 27 : 744-6.
- 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.
- Dictionnaire Vidal OVP Editions du Vidal, Paris 2002.
- Hale TW. Medications and mothers' milk, tenth edition. Pharmasoft publishing 2002 : 266-70.
- Santé Canada X. L'allaitement. Les soins à la mère et au nouveau-né dans une perspective familiale. Available from : <http://www.hc-sc.gc.ca/hppb/enfance-jeunesse/cyfh/pdf/smpf/smpf07.pdf> ; 2000.
- Merewood A, Philipp BL. Breastfeeding: conditions and diseases. Pharmasoft publishing 2002 : 52-5.
- Hoover K. Breast pain during lactation that resolved with fluconazole: two case studies. *J Hum Lact* 1999 ; 15 : 98-9.
- Huang YC, Lin TY, Lien RI, Chou YH, Kuo CY, Yang PH, et al. Fluconazole therapy in neonatal candidemia. *Am J Perinatol* 2000 ; 17 : 411-5.
- Lee A, Moretti ME, Collantes A, Chong D, Mazzotta P, Koren G, et al. Choice of breastfeeding and physicians' advice: a cohort study of women receiving propylthiouracil. *Pediatrics* 2000 ; 106 : 27-30.
- Momotani N, Yamashita R, Makino F, Noh JY, Ishikawa N, Ito K. Thyroid function in wholly breast-feeding infants whose mothers take high doses of propylthiouracil. *BR Clin Endocrinol* 2000 ; 53 : 177-81.
- Ito S, Moretti M, Chu M, Koren G. Initiation and duration of breastfeeding in women receiving antiepileptic drugs. *Am J Obstet Gynecol* 1995 ; 172 : 881-6.
- Ito S, Koren G, Einarson TR. Maternal noncompliance with antibiotics during breast-feeding. *Ann Pharmacother* 1993 ; 27 : 40-2.
- De Schuiteneer B., De Coninck N. Médicaments et allaitement : Ed Arnette Blackwell, 1996.
- 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.
- Cregan MD, Hartmann PE. Computerized breast measurement from conception to weaning: clinical implications. *J Hum Lact* 1999 ; 15 : 89-96.
- Ito S. Drug therapy for breast-feeding women. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 118-26.
- Stowe ZN, Cohen LS, Hostetter A, Ritchie JC, Owens MJ, Nemeroff CB. Paroxetine in human breast milk and nursing infants. *Am J Psychiatry* 2000 ; 157 : 185-9.
- Moretti ME, Lee A, Ito S. Which drugs are contraindicated during breastfeeding? Practice guidelines. *Can Fam Physician* 2000 ; 46 : 1754-7.
- Einarson A, Ho E, Koren G. Can we use metronidazole during pregnancy and breastfeeding? Putting an end to the controversy. *Can Fam Physician* 2000 ; 46 : 1053-4.
- Chambers CD, Anderson PO, Thomas RG, Dick LM, Felix RJ, Johnson KA, et al. Weight Gain in Infants Breastfed by Mothers Who Take Fluoxetine. *Pediatrics* 1999 ; 104 : 61.
- Bouillé J, Francoal C, Hureau Rendu C. Pédiatrie en maternité. 2^e édition. Paris : Flammarion Médecine et Sciences ; 1999.
- Lawrence RA, Lawrence RM. Breastfeeding: a guide for the medical profession, 5th ed. St Louis, Missouri: Mosby, Inc; 1999.
- Riordan J, Auerbach KG. Breastfeeding and human lactation 2nd ed. Sudbury, MA: Jones and Bartlett Publishers, 1998.