

Le coin du prescripteur

Les antimigraineux

La migraine se caractérise par la survenue récurrente de « céphalées » sous forme de crises de quelques heures à quelques jours, parfois précédées de manifestations neurologiques transitoires ou « aura ».

Les crises peuvent être suffisamment douloureuses pour provoquer l'alitement et avoir un impact négatif sur la vie familiale et professionnelle. La migraine touche environ 12% de la population. Elle est 3 fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes à l'âge adulte (18% contre 6%). Si la grossesse induit souvent un abaissement de la fréquence des crises, cette fréquence réaugmentera habituellement après l'accouchement, et le climat hormonal de l'allaitement peut même, dans certains cas, induire une aggravation de la symptomatologie (voir « Céphalées liées à l'allaitement », Dos All 1998 ; 34 : 5).

Quatre grandes classes de médicaments sont utilisées dans le traitement de la crise de migraine : les antalgiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les dérivés de l'ergot de seigle, et les antagonistes sélectifs des récepteurs 5HT_{1B/D} (triptans). Seules les deux dernières classes sont spécifiques du traitement de la migraine ; ce sont des vasoconstricteurs. D'autres substances (en particulier caféine et antiémétiques) peuvent s'avérer des adjuvants utiles.

Le traitement de fond de la migraine a pour objectif la réduction de la fréquence des crises. Il est généralement proposé aux personnes qui présentent au moins deux crises par mois. Diverses molécules sont utilisées dans cette indication : bêta-bloquants, antagonistes de la sérotonine...

Antalgiques

Dans cette indication, ils sont utilisés pour le traitement de la crise de migraine.

Acide acétylsalicylique (nombreuses spécialités)

Il est très fréquemment utilisé dans de nombreuses circonstances, y compris chez les nourrissons (posologie pédiatrique : 25 à 100 mg/kg/jour suivant l'âge de l'enfant). Son passage dans le lait est d'autant plus important que la dose prise par la mère est élevée, suivant une relation non linéaire. Son taux lacté reste toutefois faible. Il a été étudié après la prise d'une dose unique (500 à 1500 mg) ou de doses multiples (650 à 975 mg 3 à 6 fois par jour). Le pic lacté survient au bout de 3 heures en moyenne. Le taux maximal constaté allait de 2,4 à 48 µg/l, avec un rapport lait/plasma de 0,03 à 0,14. On pouvait estimer que l'enfant allaité recevait environ 2 mg/kg d'acide acétylsalicylique dans les 24 heures suivantes si la mère en avait pris 500 mg, 5,4 mg/kg pour une prise maternelle de 1000 mg, et 12 mg/kg suite à une prise de 1500 mg.

Son utilisation est déconseillée pendant la première semaine post-partum ; d'une part, il élève le risque d'hémorragie intracrânienne chez le nourrisson ; d'autre part, il entre en compétition avec la bilirubine en raison de sa forte liaison aux protéines plasmatiques. A partir de la seconde semaine post-partum, il peut être utilisé de façon ponctuelle ; à noter que l'acide acétylsalicylique est impliqué dans le syndrome de Reye chez les enfants. Aucun effet secondaire n'a été rapporté suite à son utilisation ponctuelle par une mère allaitante, sauf un cas d'acidose métabolique, rapporté chez un enfant allaité par une mère prenant quotidiennement des doses élevées d'acide acétylsalicylique pour une pathologie inflammatoire chronique.

Salicylés associés (Céphalgan[®], Migpriv[®])

Tous deux associent un précurseur de l'acide acétylsalicylique (carbasalate calcique pour le Céphalgan[®], acétylsalicylate de lysine pour le Migpriv[®] – voir ci-dessus) et du métoclopramide, un antinauséux (10 mg/sachet). Le métoclopramide est lié à 30% aux protéines plasmatiques, et sa demi-vie plasmatique est de 3 à 6 heures. Il passe bien dans le lait, et le rapport lait/plasma est presque toujours > 1 (de 0,5 à 4) ; il n'y a pas d'accumulation dans le lait. Le taux lacté allait de 20 à 157 µg/l. La dose maximale reçue par l'enfant allaité allait de 1 à 45 µg/kg/jour selon les études, la posologie maternelle, et l'âge de l'enfant, ce qui correspond au maximum à 8% de la posologie pédiatrique (0,1 à 0,5 mg/kg/jour).

Dans la mesure où l'un de ses effets secondaires connus est l'augmentation du taux sérique de prolactine, le métoclopramide est aussi utilisé comme galactogogue (à la posologie de 30 à 45 mg/jour). Aucun effet secondaire n'a été observé chez les enfants allaités par des mères traitées par métoclopramide. Le taux de métoclopramide du lait n'avait aucun impact sur le taux sérique de prolactine de l'enfant.

Paracétamol (nombreuses spécialités)

Il est faiblement lié aux protéines plasmatiques (25% environ), sa demi-vie plasmatique est courte (2 heures). Il est couramment utilisé chez les nourrissons à la dose de 60 mg/kg/jour. Son excrétion lactée a été étudiée par plusieurs auteurs après la prise de 500 mg à 2 g. Le rapport lait/plasma allait de 0,5 à 1,42, avec des taux lactés compris entre 4,4 à 15 mg/l. On estime que l'enfant reçoit au maximum 3,8 mg/kg/jour, soit environ 10% de la dose pédiatrique. Il peut donc être utilisé pendant l'allaitement. Toutefois, il n'existe aucune étude évaluant l'exposition de l'enfant en cas d'utilisation régulière et à des doses importantes pour des migraines fréquentes. Il a été rapporté un cas d'allergie au paracétamol chez un bébé via le lait maternel.

NB : **La codéine et la caféine** sont présentes à faible dose en association dans de nombreuses spécialités antalgiques. Leur usage ponctuel est compatible avec l'allaitement.

AINS

Le diclofénac (Diclofénac génériques, Flector®, Voldal®, Voltarène®, Xenid®), le flurbiprofène (Antadys®, Cebutid®), l'ibuprofène (Advil®, Antarène®, Brufen®, Ibuprofène génériques, Nureflex®, Nurofen®...), le naproxène (Apranax®, Naprosyne®), ... se sont avérés efficaces pour le traitement de la crise de migraine. Voir le coin du prescripteur sur les AINS (DA 2003 ; 55 : 20-21). Ils sont utilisables pendant l'allaitement. Dans cette classe de molécules, l'ibuprofène est habituellement considéré comme le produit à utiliser en première intention, en raison de son passage infime dans le lait maternel.

Dérivés de l'ergot de seigle

Ils sont utilisés soit pour le traitement des crises de migraines, soit pour le traitement de fond.

Ergotamine (Gynergène Caféine®, Migwell®)

Dans ces spécialités, elle est associée à de la caféine, et à de la cyclizine (dans Migwell®), un antihistaminique sur l'excrétion lactée duquel il n'existe aucune donnée) Son utilisation au long cours induit un passage lacté suffisant pour que des cas d'ergotisme aient été rapportés chez des enfants allaités (vomissements, diarrhée) ; de plus, elle inhibe la sécrétion de prolactine et a donc un impact négatif sur la lactation. Ce type d'utilisation est donc contre-indiqué.

En cas de migraine, elle est utilisée uniquement de façon ponctuelle pour le traitement des crises. Certains auteurs estiment qu'une utilisation ponctuelle (dose de 0,2 mg) ne poserait habituellement pas de problème. Sa biodisponibilité orale est faible. Sa durée de vie est biphasique, en raison de son importante diffusion tissulaire (demi-vie initiale 2-3 heures, demi-vie terminale environ 21 heures). Il reste toutefois préférable de la contre-indiquer chez une mère allaitante.

Dihydroergotamine (Diergospray®, Dihydroergotamine Sandoz®, Ikaran®, Séglor®, Tamik®)

Elle est utilisée tant ponctuellement pour le traitement des crises que comme traitement de fond. Elle est fortement liée aux protéines plasmatiques (93%) et son volume de distribution est extrêmement élevé, ce qui laisse supposer une faible excrétion lactée. Sa demi-vie terminale est d'environ 10 heures. Il n'existe aucune donnée sur son excrétion lactée. Son utilisation au long cours est contre-indiquée, et il est préférable de ne pas non plus l'utiliser de façon ponctuelle chez une mère allaitante. Une telle utilisation pourra éventuellement être envisagée, avec prudence, si l'enfant est un bambin partiellement allaité.

Méthysergide (Désernil Sandoz®)

Il est utilisé pour le traitement de fond de la migraine. Sa biodisponibilité orale est basse en raison d'un important effet de premier passage hépatique. Son volume de distribution est faible (0,9 l/kg). Sa demi-vie est d'environ 1 heure, mais celle de son principal métabolite actif est de 3 à 4 heures. Il n'existe

aucune donnée sur son passage dans le lait. Il est donc contre-indiqué pendant l'allaitement.

Antagonistes sélectifs des récepteurs 5HT1B/D

Ils sont utilisés uniquement pour le traitement de la crise de migraine.

Sumatriptan (Imigrane®)

C'est le seul produit de cette classe dont le passage lacté a été étudié. Il est faiblement lié aux protéines plasmatiques (14-21%), sa biodisponibilité orale est très faible (10-15%). Sa demi-vie est courte (1,3 heures). Il a été étudié chez 5 femmes allaitantes qui ont reçu 6 mg de sumatriptan en injection sous cutanée. Le taux de sumatriptan a été étudié dans le sang et le lait de ces femmes pendant les 8 heures qui ont suivi cette injection. Le rapport lait/plasma était en moyenne de 4,9, ce qui indique un passage actif du sumatriptan vers le lait. Toutefois, la quantité totale de produit passant dans le lait après cette injection a été estimée à 14,4 µg, soit 0,24% de la dose administrée à la mère ; après ajustement pour le poids, l'enfant aurait reçu environ 3,5% de la dose maternelle. Si la biodisponibilité orale chez l'enfant est aussi basse que chez l'adulte, l'enfant absorbera environ 0,5% de la dose maternelle ajustée pour le poids. Dans la mesure où le sumatriptan est utilisé habituellement de façon ponctuelle, et au vu du faible taux lacté, il est hautement improbable que la poursuite de l'allaitement présente un risque pour l'enfant allaité.

Il n'existe aucune donnée sur l'excrétion lactée de l'almotriptan (Almogran®), de l'életriptan (Relpax®), du naratriptan (Naramig®) ou du zolmitriptan (Zomig®, Zomigoro®). Ces molécules ont des caractéristiques proches de celles du sumatriptan, mis à part le fait qu'ils ont une meilleure biodisponibilité orale ; aucun effet secondaire n'a été rapporté chez des enfants suite à leur prise par une mère allaitante, et un tel effet est peu probable au vu de leur utilisation ponctuelle. Il est toutefois préférable d'utiliser le sumatriptan, dont l'excrétion lactée a été étudiée.

Bêtabloquants

Certains d'entre eux sont utilisés dans le traitement de fond des migraines

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 au long cours, 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.

Propranolol (Adrexan[®], Avlocardyl[®], Hémipralon[®])

Son excrétion lactée a été étudiée chez une femme après prise d'une seule dose de 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 500 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.

Antisérotoninergiques

Ils sont utilisés pour le traitement de fond de la migraine. Il n'existe aucune donnée sur l'excrétion lactée de ces molécules, dont l'utilisation est déconseillée pendant l'allaitement.

La flunarizine (Sibélium[®]) est utilisée lorsque tous les autres produits se sont avérés inefficaces. Elle est liée à 99% aux protéines plasmatiques. Son volume de distribution est très élevé. Sa demi-vie est très longue (18-19 jours). Aucun effet secondaire n'a été rapporté suite à son utilisation chez une mère allaitante, mais son utilisation est déconseillée, sa très longue demi-vie étant susceptible d'induire une accumulation chez l'enfant allaité.

L'indoramine (Vidora[®]) est fixée à 80% aux protéines plasmatiques, et sa demi-vie est de 3 à 8 heures. Il existe d'importantes différences individuelles dans son métabolisme. Il existe très peu de données pharmacocinétiques sur **l'oxétorone (Nocertone[®])**. **Le pizotifène (Sanmigran[®])** est lié à plus de 90% aux protéines plasmatiques. Sa demi-vie est d'environ 23 heures. Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de ces molécules pendant l'allaitement.

En conclusion

Il existe peu de données sur les médicaments utilisés pour le traitement des crises de migraine. Toutefois, dans la mesure où la prise d'un tel traitement est ponctuelle, le risque pour l'enfant allaité est beaucoup plus théorique que réel. Il est recommandé d'éviter les dérivés de l'ergot de seigle, et il sera nécessaire d'être plus prudent si l'enfant est un petit nourrisson, et si les crises de migraine sont fréquentes. Les molécules à utiliser en première intention semblent être l'ibuprofène et le sumatriptan.

En cas de crises fréquentes, un traitement de fond deviendra nécessaire. Les bêtabloquants représentent alors le meilleur choix.

Références :

- *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.*
- *Beta blockers and lactation : an update. ME Shannon, SE Malecha, AJ Cha. J Hum Lact 2000 ; 16(3) : 240-45.*
- *Use of nonnarcotic analgesics during breastfeeding. AM Ebert. J Hum Lact 1997 ; 13(1), 61-64.*
- *Disposition of sumatriptan in laboratory animals and human. CM Dixon et al. Drug Metab Dispos 1993 ; 21(5) : 761-69.*
- *Distribution and excretion of sumatriptan in human milk. RE Wojnar-Horton et al. Br J Clin Pharmacol 1996 ; 41(3) : 217-21.*