

Le coin du prescripteur

Médicaments et allaitement

La prévalence et la durée de l'allaitement augmentent actuellement dans les pays occidentaux, en raison de la prise de conscience croissante de l'intérêt de l'allaitement. L'Académie Américaine de Pédiatrie recommande un allaitement exclusif d'environ 6 mois, et la poursuite de l'allaitement jusqu'à au moins 12 mois. L'OMS et l'UNICEF recommandent la poursuite de l'allaitement jusqu'à 2 ans et au-delà.

Une mère allaitante pourra avoir besoin d'un traitement médicamenteux. Force est de constater que les professionnels de santé qui sont amenés à prescrire un tel traitement ont rarement été informés en matière de prescription chez la femme allaitante. La médecine n'est pas une science exacte ; on ne connaît du corps humain que la pointe de l'iceberg. L'ingestion peut engendrer des inquiétudes autant chez les professionnels de santé que chez les parents d'enfants allaités. Dans l'inconscient des mères, la peur d'empoisonner leur bébé est bien vivace. Et bien souvent, les professionnels de santé recommanderont à la femme de sevrer son enfant ou de suspendre l'allaitement.

Or, une telle mesure est rarement nécessaire, les risques pour l'enfant liés à l'arrêt de l'allaitement étant la plupart du temps supérieurs aux risques éventuels liés à la prise de médicaments par la mère. La plupart des mères peuvent continuer d'allaiter en suivant un traitement médicamenteux : soit avec le médicament prescrit, soit avec un autre médicament de meilleur choix, soit en repensant la réelle nécessité du médicament. Il est nécessaire que les professionnels de santé prennent en compte le fait que l'allaitement est important pour la santé publique, et qu'il ne devrait être arrêté que si c'est réellement nécessaire. D'après les données existantes, si la plupart des médicaments passent dans le lait, leur taux lacté est habituellement très faible, et donc très peu susceptible d'induire un problème chez l'enfant allaité. Très peu de médicaments sont contre-indiqués pendant l'allaitement, et si un tel médicament est envisagé, il est souvent possible de trouver une alternative utilisable pendant l'allaitement.

Quelques définitions

- **DCI, ou dénomination commune internationale** : substance active (*generic name, et d'une façon générale drug*) ;
- **Nom de spécialité** : nom commercial du médicament, avec ® ou TM (*trade name*) ;
- **Pharmacocinétique** : description de l'évolution de la concentration d'une substance dans le corps humain, suite à l'administration d'une dose unique ou répétée.

Caractéristiques du produit actif

Les données pharmacocinétiques influenceront l'excrétion lactée des produits actifs : biodisponibilité orale, volume de distribution, taux plasmatique, liaison aux protéines plasmatique, liposolubilité, demi-vie, poids moléculaire... La connaissance de tous ces paramètres permet d'évaluer efficacement le risque éventuellement couru par l'enfant allaité.

La biodisponibilité orale

C'est la quantité, exprimée en pourcentage, de la substance ingérée qui atteindra la circulation générale. Les valeurs en sont peu connues chez l'enfant, on utilise habituellement celles de l'adulte. La biodisponibilité orale est utile à prendre en compte non seulement chez la mère, mais aussi chez l'enfant. Un produit excrété dans le lait mais dont la biodisponibilité orale est faible (par exemple utilisé uniquement en injectable), même s'il passe dans le lait, a peu de risque d'atteindre le compartiment sanguin du bébé ; il sera détruit dans le tube digestif de l'enfant, ou au niveau de son foie. Il peut aussi être lié au calcium du lait (cas des tétracyclines). Les résorptions cutanées, optiques ou pulmonaires sont plus faibles, ces voies d'administration sont à privilégier. Par ailleurs, le passage dans la circulation générale occasionne un premier contact avec les organes susceptibles de métaboliser la substance active : l'effet de premier passage (hépatique essentiellement) ; ce dernier pourra modifier de façon importante les caractéristiques de la molécule.

La demi-vie

La demi-vie (*half life*) est le temps nécessaire pour que le taux sérique du produit baisse de moitié. Elle est influencée par le volume de distribution et la clairance.

Le volume de distribution

C'est le volume fictif dans lequel il faudrait dissoudre la dose donnée d'un médicament pour obtenir la concentration plasmatique constatée après administration de cette dose. Plus il est élevé, plus la molécule diffuse dans le corps, et plus le taux plasmatique est bas ; en conséquence, moins la molécule est susceptible de passer dans le lait.

La clairance

Elle traduit la rapidité avec laquelle la molécule est éliminée (par les reins le plus souvent). Plus la demi-vie d'une molécule est longue, et plus elle est susceptible de s'accumuler chez la mère et l'enfant. La demi-vie varie

considérablement d'une molécule à l'autre. Il est donc préférable de choisir une molécule dont la demi-vie est courte. La demi-vie est habituellement calculée chez des adultes. Elle est généralement plus longue chez les bébés, car elle dépend de la maturité hépatique et rénale. Cette donnée peut aussi être utilisée pour déterminer combien de temps attendre après la prise d'un médicament avant de remettre l'enfant au sein. On estime qu'un produit est virtuellement éliminé au bout de 5 demi-vies. L'exposition de l'enfant peut, dans certains cas, être nettement abaissée si la mère prend le médicament juste après une tétée, ou avant la plus longue période de sommeil de l'enfant, lorsque la demi-vie du produit est courte. La demi-vie lactée est parfois calculée. Elle est généralement plus longue que la demi-vie plasmatique.

La liaison aux protéines plasmatiques

Cette liaison (protein binding) joue un rôle très important. Elle s'exprime en pourcentage. Les molécules circulent dans le sang soit sous forme libre, soit sous forme liée aux protéines plasmatiques (l'albumine habituellement). L'action du médicament est généralement corrélée avec la fraction libre de ce médicament dans le sang, c'est-à-dire non liée aux protéines plasmatiques. Seule la forme libre peut être excrétée dans le lait. Plus une molécule est fortement liée aux protéines plasmatiques, et moins elle est susceptible de passer dans le lait. Le taux lacté des molécules très fortement liées (plus de 90%) sera habituellement très bas.

Le poids moléculaire

Le poids moléculaire du médicament est un facteur déterminant. La membrane des cellules de l'épithélium glandulaire présente des pores qui permettent le passage des molécules à condition qu'elles ne dépassent pas une certaine taille. Les produits dont le poids moléculaire est supérieur à 200 daltons ne pourront guère passer dans le lait par le biais de ces pores. C'est le cas des très grosses molécules protéiniques (héparine, insuline, interféron, certaines hormones...). Ces molécules devront donc traverser les lactocytes ; là aussi, celles dont le poids moléculaire est supérieur à 800-1000 daltons n'y arriveront pas.

Lait et sang : 2 milieux différents

Le passage de la substance active du sang vers le lait sera aussi influencé par les **différences de composition** entre le sang et le lait. Ce dernier a un taux de lipides nettement plus élevé que le sang ; le taux lacté de lipides est variable d'une mère à l'autre, et il change aussi en fonction du moment de la tétée. Les molécules lipophiles non ionisées passeront donc rapidement et fortement dans le lait par le biais des lipides membranaires, et elles en repartiront plus lentement vers le sang. Les molécules hydrosolubles fortement ionisées ont un mécanisme de passage différent qui ralentit leur arrivée dans le lait. D'une part, le colostrum est riche en protéines et pauvre en lipides et en lactose, et les produits lipophiles y passeront peu. D'un autre côté, les cellules de l'épithélium alvéolaire ne sont pas jointes pendant les premiers jours post-partum ; le passage des substances est plus facile, mais le volume lacté est faible, ce qui limite le transfert à l'enfant.

Le pH plasmatique

Ce **pH** est en moyenne de 7,4, et celui du lait est d'environ 7,2. Le **pKa** d'une molécule est le pH auquel elle est à égalité sous sa forme ionisée et non ionisée. Les molécules dont le pKa est $> 7,2$ (bases faibles) sont peu ionisées dans le plasma, ce qui facilite leur passage vers le lait ; elles pourront alors s'y concentrer : lorsque la molécule passe dans le lait, elle s'ionise en raison de la légère baisse de pH, et cette forme ionisée sera séquestrée dans le lait. Au contraire, les acides faibles passeront mal dans le lait.

Le taux lacté d'une molécule est fonction du taux sérique

Un équilibre s'établit entre ces deux compartiments. Lorsque le taux plasmatique baisse, la molécule repart vers le sang pour rétablir cet équilibre. Le rapport L/P (*M/P milk/plasma*) est le rapport de la concentration du médicament dans le lait, sur la concentration dans le plasma maternel au même moment. Plus le rapport lait / plasma est élevé, plus le taux lacté est élevé. Un rapport supérieur à 1 signifie que le produit est concentré dans le lait, soit par un mécanisme de passage actif, soit, le plus souvent, en raison des caractéristiques pharmacocinétiques et chimiques de la substance active. La plupart des médicaments passent par diffusion passive du compartiment plasmatique au compartiment lacté, selon le gradient de concentration. De ce fait, il est inutile d'extraire du lait pour hâter son élimination, sauf pour l'iode (transport actif) et les produits radioactifs, et sauf pour entretenir une lactation suspendue provisoirement.

Le rapport lait/plasma

Ce rapport peut varier en fonction du temps écoulé depuis la prise. Si un rapport lait / plasma inférieur à 1 signifie habituellement que le taux lacté est bas, un rapport élevé ne signifie pas obligatoirement que le taux lacté est élevé ; si le taux plasmatique est très bas, le taux lacté le sera aussi. Le pic lacté correspond à la concentration maximale (*Cmax*) dans le lait, et il suit le pic sanguin dans un délai plus ou moins important. Il est parfois judicieux d'éviter les tétées au moment du pic lacté. A partir des données obtenues sur les taux sériques et lactés, une courbe ou des aires peuvent être dessinées ; le calcul de la surface sous la courbe (*SSC*, en anglais : *AUC*, *area under the curve*) donne la concentration moyenne ; elle s'exprime en milligramme (mg), nanogramme (ng) ou microgramme par litre (μ /l). Certains médicaments ont un (des) métabolite(s) actif(s) ; la connaissance de leur concentration, et de leurs caractéristiques pharmacocinétiques est importante, car cela peut augmenter la dose active reçue par le bébé. L'administration de médicaments ayant des métabolites actifs est à éviter chaque fois que possible (diazépam, fluoxétine).

L'enfant

Pendant la grossesse, le fœtus est exposé à un taux généralement plus élevé de produit actif, mais la mère le métabolise pour elle et l'enfant. Après l'accouchement, l'enfant est exposé à un taux généralement plus bas de substance active, à une période de son développement où il est moins sensible

que pendant la grossesse, mais il doit métaboliser lui-même les produits absorbés avec le lait maternel. Si un médicament est utilisé en pédiatrie, il est hautement improbable que la quantité excrétée dans le lait puisse être supérieure à la posologie pédiatrique. Ces produits peuvent donc le plus souvent être considérés comme compatibles avec l'allaitement. Il en est de même pour la très grande majorité des médicaments qui peuvent être utilisés pendant la grossesse.

En général, les études et les calculs sont faits pour des nouveau-nés en bonne santé, nés à terme, et exclusivement allaités. La maturité hépatique s'effectue au bout d'un mois (risque théorique d'ictère médicamenteux, ou de déplacement de la bilirubine liée aux protéines plasmatiques chez les enfants plus petits) ; la maturité digestive et rénale nécessite environ 6 mois. Le bébé métabolise donc plus lentement les médicaments que l'adulte ; à noter toutefois que les bébés exposés à un médicament pendant la grossesse (traitement au long cours d'une pathologie maternelle chronique) semblent métaboliser plus efficacement ce produit après la naissance que les enfants qui n'y ont pas été exposés. Des déficits enzymatiques, comme le déficit en G6PD, ou des allergies, comme celle aux pénicillines, écartent la possibilité d'utiliser chez la mère certaines catégories de médicaments : ce type de sensibilité peut aussi exister uniquement chez l'enfant. Des modifications du goût, de l'odeur du lait, provoquent quelques fois un refus de téter chez l'enfant...

Dose absolue et dose relative

Il est possible d'estimer la dose absolue de produit actif (y compris les métabolites) absorbée lors d'une tétée, ou plus généralement sur 24 heures (dose cumulée), par des calculs approximatifs. La quantité de lait mature, ingérée par 24 heures, est consensuellement de 150ml/kg/j, parfois de 0.9-1 litre/j. En choisissant le taux lacté moyen ou maximal, on a une idée de la dose reçue via le lait, avec une marge plus ou moins grande. Volontairement cette dose absolue est habituellement surestimée.

Le plus important à apprécier, concernant l'utilisation d'un médicament, est la quantité relative absorbée par l'enfant via le lait maternel (mg/kg/jour). Ce n'est que si cette quantité dépasse 10% de la posologie pédiatrique, ou 10% de la dose maternelle ajustée pour le poids (dose reçue par l'enfant en mg/kg/jour divisée par la dose en mg/kg/jour reçue par la mère) que l'on peut réellement se poser des questions sur les risques encourus par le bébé. Or, ce pourcentage est rarement supérieur à 10%. Plus l'enfant est âgé, et plus son poids est élevé. La quantité de médicament reçue par kilo et par jour baissera avec l'âge de l'enfant pour une même quantité de produit absorbée. Un enfant exclusivement allaité recevra une quantité plus élevée de médicament qu'un enfant partiellement allaité. Un nouveau-né exclusivement allaité, et plus encore un prématuré, sont plus susceptibles de présenter un effet secondaire suite à un médicament pris par la mère, d'autant que leur immaturité hépatique et rénale ralentit chez eux l'élimination du produit actif. De même, un médicament qui serait déconseillé chez une mère allaitant un nourrisson pourra être pris par une mère allaitant un enfant plus âgé.

Les risques liés au sevrage ou à la suspension de l'allaitement sont également à évaluer. Dans la mesure où l'allaitement est tellement important et bénéfique pour les enfants, l'évaluation du rapport risques / avantages est presque toujours en faveur de la poursuite de l'allaitement lorsque la mère suit un traitement médical. Ce n'est que dans de très rares cas qu'il sera nécessaire de suspendre temporairement l'allaitement.

Considérations pratiques

Afin d'accompagner la famille, lorsqu'une mère doit prendre des médicaments, quelques facettes du problème doivent rester en mémoire ; des éléments vont faire pencher la balance, soit pour, soit contre l'allaitement et la prise de médicament. Même rassurées sur la compatibilité d'un traitement pendant l'allaitement, des mères choisissent de ne plus allaiter ou de ne pas prendre de traitement ; dans ce dernier cas il y a risque pour leur santé.

Motifs pour continuer l'allaitement

- risques répertoriés du non-allaitement ;
- avantages pour la santé de l'enfant et de la mère, avantages relationnels ;
- l'allaitement est du domaine de la vie privée ;
- par quoi remplacer le lait maternel ?
- le risque effectif d'effets secondaires chez le bébé est faible (11.2% dans une étude, effets mineurs) ;
- faculté d'adaptation du corps humain (relativiser par rapport à l'alimentation, l'environnement) ;
- il y a sûrement des cas où la mère a concilié sans problème la prise d'un médicament et l'allaitement, sans qu'un professionnel de la santé le sache, ou sans que cela soit publié ;
- le traitement n'est peut-être pas nécessaire... ou il agit par effet placebo !
- il est possible de modifier le traitement ;
- l'enfant est plus âgé ; la diversification alimentaire est commencée ; l'allaitement est mixte ;
- la mère prendra-t-elle le traitement ? (compliance) ;
- pour relativiser, n'oublions pas que des bébés reçoivent des traitements médicamenteux.

Motifs pour suspendre ou arrêter l'allaitement

- gravité de la maladie maternelle, imposant impérativement un traitement urgent et contre-indiqué pendant l'allaitement ;
- difficulté de trouver un prescripteur respectant le souhait de la mère de poursuivre l'allaitement ;
- conviction de la nécessité du traitement ;
- crainte d'empoisonner, de tuer le bébé ;
- la mère ne souhaite pas changer le médicament auquel elle est habituée ;
- méconnaissance des effets à moyen ou long terme ;
- données restreintes sur le passage lacté ;
- difficulté de faire des dosages chez le bébé ;
- effets secondaires chez la mère (de la maladie, du traitement), la rendant incapable d'allaiter ;
- allergie médicamenteuse chez le bébé.

Recommandations pour le choix d'un traitement chez une mère allaitante :

Choisir des médicaments :

- dont la demi-vie est courte, dont le poids moléculaire est aussi élevé que possible, dont la biodisponibilité orale est médiocre, qui sont fortement liés aux protéines plasmatiques, qui sont couramment utilisés en pédiatrie.
- Ne pas prescrire de médicaments sauf si c'est réellement nécessaire (cela inclut la phytothérapie).
- Éviter de mettre l'enfant au sein au moment du pic lacté (Cmax). Prendre le médicament juste après une tétée (ou le soir après la dernière tétée de la journée) si la demi-vie du produit est courte.

Obtenir des données

Les publications de la littérature médicale font état :

- d'études sur un petit nombre de mères (puissance statistique faible), souvent en post-partum ; parfois le bébé n'est pas allaité (le lait est tiré et jeté) ;
- d'études suite à la prise d'une dose unique le plus souvent ; de plusieurs doses, voire d'un usage chronique (état d'équilibre atteint) dans d'autres cas ;
- de cas rapportés aux services de pharmacovigilance, car des effets ont été observés chez un enfant allaité ;
- d'extrapolations faites à partir des paramètres de la pharmacocinétique.

Pour qu'une étude soit correcte, il est souhaitable d'obtenir le lait exprimé des 2 seins (cf. variabilité de la composition et connaissance du volume produit, plus grande concentration éventuelle dans le lait de début ou de fin de tétée), et des échantillons sanguins chez la mère et l'enfant immédiatement avant la prise, puis toutes les 2-3 heures, sauf s'il s'agit d'un traitement chronique avec phase d'équilibre. Il est parfois possible de doser le médicament et ses métabolites dans les urines de l'enfant, pour éviter une prise de sang. Ceci est plus facile en milieu hospitalier, en collaboration avec un laboratoire d'analyses compétent.

En conclusion

Le lait humain représente l'aliment normal du petit de notre espèce, et l'allaitement est important pour le bien-être et la santé de l'enfant et de sa mère. Peu de médicaments

sont réellement incompatibles avec l'allaitement, et la recommandation faite aux mères de sevrer leur enfant ou de suspendre l'allaitement est le plus souvent injustifiée. Les professionnels de santé amenés à prescrire un traitement médicamenteux à une mère allaitante ont donc besoin d'informations fiables sur le sujet, afin de déterminer le traitement représentant le meilleur choix. Les données pharmacocinétiques souvent disponibles pour les médicaments permettent d'avoir une idée précise du risque éventuel que présente le traitement maternel pour l'enfant allaité, et de le comparer au risque lié à un sevrage précoce. Ils peuvent aussi se procurer des documents spécialisés.

Où se renseigner en France

- Livres, brochures cités ci-dessous ;
- Il est préférable de ne pas tenir compte du paragraphe « allaitement » dans les monographies du Vidal, qui ne prend pas en compte les études effectuées sur le sujet ; en revanche, la description des propriétés de pharmacocinétique peut être utile ;
- Centres de Pharmacovigilance, Centres Antipoison, Lactariums ;
- I.M.A.G.E. (information sur les médicaments administrés pendant la grossesse et chez l'enfant), Hôpital Robert Debré, Bd Serrurier, 75019 Paris, 01 40 03 21 49 ;
- Services de pharmacovigilance des laboratoires pharmaceutiques.

Références - Bibliographie

- *Allaitement maternel et médicaments*. G Gremmo-Féger, M Dobrzynski, M Collet. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003 ; 32 : 466-475.
- *Medications and lactation : what PNPs need to know*. JM Marks, DL Spatz. *J Pediatr Health Care* 2003 ; 17(6) : 311-17.
- *Utiliser les médicaments chez la femme allaitante*. TW Hale. 5^{ème} Journée Internationale de l'Allaitement – 21 mars 2003 – Unesco – Paris.
- *Studying drugs in human milk : time to unify the approach*. EJ Begg et al. *J Hum Lact* 2002 ; 18(4) : 323-32.
- *Medications and Mothers' Milk*. T Hale. Ed Pharmasoft Medical Publishing, 2004.
- *Breastfeeding and maternal medication*. UNICEF/OMS, 2003. Cette brochure peut être téléchargée gratuitement à l'adresse suivante : www.who.int/child-adolescent-health/New_Publications/NUTRITION/BF_Maternal_Medication.pdf