



# Le coin du prescripteur



## Les anticancéreux (1<sup>ère</sup> partie)

L'utilisation des anticancéreux chez une mère allaitante est à très haut risque, ces produits ayant une toxicité importante. Nous n'avons presque aucune donnée sur leur excrétion lactée. Pour certains d'entre eux, la mère pourra toutefois suspendre l'allaitement pendant une période donnée, tirer et jeter son lait, puis reprendre l'allaitement. Mais d'autres produits sont pris selon des protocoles tels que l'allaitement ne sera possible que quelques jours de temps à autre. En pareil cas, l'arrêt de l'allaitement sera plus ou moins inévitable.

### Deux grandes questions se posent :

- est-ce que le climat hormonal spécifique de l'allaitement est susceptible de modifier la façon dont les divers cancers répondront au traitement ?
- combien de temps la mère devra-t-elle tirer son lait après la prise d'un anticancéreux pour être sûre que le produit est totalement éliminé ?

Aucun cancérologue ne semble capable de répondre à la première question. Quant à la seconde, nous disposons de données pharmacocinétiques qui nous permettent, dans l'ensemble, d'avoir une estimation correcte de leur persistance dans l'organisme.

Toutefois, la rapidité d'élimination d'un produit varie d'une personne à l'autre, et il sera donc nécessaire d'adapter les recommandations données plus bas en fonction des capacités rénales et hépatiques individuelles. Il est prudent de fonder les recommandations à partir de la plus longue durée de vie rapportée pour le médicament ou pour son métabolite actif, afin d'être sûr que tout le produit est éliminé. De nombreux produits ont plusieurs demi-vies. Souvent, la « première » demi-vie représente en fait la distribution depuis le plasma jusque dans les autres compartiments. Certains produits se distribuent dans divers compartiments, avant de revenir lentement dans le plasma. C'est en particulier le cas pour le platine et la doxorubicine, et l'élimination totale de ces produits prendra des semaines.

Les chimiothérapies font souvent appel à plusieurs produits utilisés simultanément. La durée de suspension de l'allaitement sera calculée à partir du produit ayant la demi-vie la plus longue. Il est impossible d'affirmer que les recommandations données plus bas ne font absolument courir aucun risque au bébé allaité, et ce dans tous les cas. Toutefois, si elles sont respectées strictement, les problèmes devraient être rares. Dans tous les cas, la décision sera prise au cas par cas après discussion avec la mère.

Les principales cibles des médicaments cytotoxiques sont l'ADN, l'ARN, certaines protéines impliquées dans la transcription et/ou la réplication de l'ADN ou enfin l'architecture de la cellule (cytosquelette). Certains médicaments possèdent plusieurs mécanismes d'action. Une chimiothérapie pourra induire une ménopause chez la femme, ce qui n'aura pas en soi d'impact sur l'allaitement.

### Les antimétabolites

Ils agissent sur la synthèse de l'ADN. Ils possèdent une structure analogue aux bases puriques et pyrimidiques qui le composent. Pour être actifs, ils sont transformés en nucléotides par des enzymes intracytoplasmiques. L'action des antimétabolites s'exerce pendant la phase S (phase de synthèse de l'ADN).

### Les antifoliques

Le **méthotrexate** (Ledertrexate<sup>®</sup>, Méthotrexate Bellon<sup>®</sup>, Metoject<sup>®</sup>) est utilisé comme anticancéreux, mais également dans le traitement de certaines pathologies rhumatismales et immunologiques, ainsi que pour l'arrêt des grossesses ectopiques. Il est faiblement excrété dans le lait. Après l'administration d'une dose de 22,5 mg/jour au long cours chez une femme, le taux lacté de méthotrexate était de 2,6 µg/l 2 heures après la dose, le pic lacté était de 2,7 µg/l 10 heures après la dose, avec un rapport lait/plasma moyen de 0,08. Seulement 0,32 µg étaient éliminés dans le lait pendant les 12 heures qui suivaient la prise. Les auteurs concluaient que la prise de méthotrexate à ces posologies ne devrait pas contre-indiquer l'allaitement. Toutefois, le méthotrexate est susceptible de persister des mois dans les tissus (en particulier dans les cellules de la muqueuse digestive et les cellules ovariennes chez le nourrisson). La biodisponibilité orale est apparemment faible chez les enfants (environ 33%). L'élimination du méthotrexate est biphasique, avec une demi-vie terminale de 8 à 15 heures. L'élimination est plus lente en cas de fonction rénale perturbée. Bien que le taux lacté de méthotrexate soit très faible, il semble préférable de suspendre l'allaitement pendant un minimum de 4 jours, voire davantage en fonction de la dose prise. Certains préconisent le don d'acide folique à la mère et à l'enfant.

Il n'existe aucune donnée sur l'excrétion lactée de 2 autres antifoliques, le **pemetrexed** (Alimta<sup>®</sup>, demi-vie d'élimination : 3,5 heures chez les personnes ayant une fonction rénale normale) ou du **ralitrexed** (Tomudex<sup>®</sup>, élimination triphasique, avec une demi-vie terminale de 198 heures).

### Les antipyrimidiques

La **capécitabine** (Xeloda<sup>®</sup>) est rapidement transformée en 5-fluorouracile dans l'organisme. C'est également le cas du **tégafur** (Uft<sup>®</sup> en combinaison avec de l'uracile).

Le **5-fluorouracile** (Fluorouracile Dakota<sup>®</sup>, Fluoro-uracile ICN<sup>®</sup>) est transformé en métabolites actifs qui sont incorporés dans l'ARN (empêchant ainsi la traduction de l'ARN en protéines) et dans l'ADN (ce qui inhibera sa réplication) ; un autre métabolite inhibe une enzyme clé de la synthèse d'ADN. Il n'existe aucune donnée sur son excrétion lactée. Il disparaît rapidement du secteur sanguin pour se concentrer dans les tissus à croissance rapide. Une suspension de l'allaitement d'au moins 24 heures après administration devrait permettre de limiter les

risques pour l'enfant allaité. En cas d'application locale, aucune suspension de l'allaitement n'est nécessaire si la surface traitée est faible.

Il n'existe aucune donnée sur la **cytarabine** (Aracytine<sup>®</sup>, Cytarbel<sup>®</sup>, DepoCyt<sup>®</sup>). Son élimination est diphasique, avec une première demi-vie (plasmatisque) d'environ 10 mn, et une demi-vie d'élimination de 1 à 3 heures. Suspendre l'allaitement pendant au moins 24 heures.

L'excrétion lactée de la **gemcitabine** (Gemzar<sup>®</sup>) est également inconnue. 92 à 98% du produit sont éliminés dans les urines au bout de 7 jours. On peut supposer que son passage dans le lait sera faible en raison de son faible pKa ; toutefois, il est conseillé de suspendre l'allaitement pendant 1 semaine.

## Les antipuriques

Ils inhibent la synthèse des acides nucléiques par compétition avec les nucléotides physiologiques. Ils peuvent s'incorporer à l'ADN ou l'ARN.

Il n'existe aucune donnée sur l'excrétion lactée de la **cladribine** (Leustatine<sup>®</sup>, Litak<sup>®</sup>). Le fabricant fait état d'une élimination biphasique ou triphasique, avec une demi-vie terminale de 5,4 heures, mais un autre rapport fait état d'une demi-vie pouvant aller jusqu'à 19 heures. Une suspension de l'allaitement d'au moins 48 heures est recommandée.

L'élimination de la **fludarabine** (Fludara<sup>®</sup>) semble triphasique. Elle disparaît du plasma en quelques minutes après injection IV, mais sa demi-vie terminale est d'environ 15 à 20 heures. Prévoir une suspension de l'allaitement d'environ 5 jours.

La **mercaptopurine** (Purinéthol<sup>®</sup>) est le métabolite actif de l'azathioprine. Une étude de Coulam et al, sur 2 femmes prenant respectivement 25 et 75 mg/jour d'azathioprine faisait état d'un taux lacté de 6-mercaptopurine inférieur à 20 µg/l, le bébé recevant ainsi 0,1% de la dose maternelle ajustée pour le poids. Une étude de Grekas et al sur 2 femmes prenant respectivement 75 et 100 mg/jour faisait état d'une absence d'impact sur les enfants allaités. En cas d'utilisation pendant l'allaitement, l'enfant devra bénéficier du même suivi biologique que sa mère.

On ignore tout du passage lacté de la **pentostatine** (Nipent<sup>®</sup>). Sa demi-vie terminale serait de 5,7 heures, mais elle peut aller jusqu'à 18 heures chez les personnes souffrant d'une mauvaise fonction rénale. Une suspension de l'allaitement pendant 2 à 5 jours (suivant la fonction rénale) est recommandée. La **thioguanine** (Lanvis<sup>®</sup>) a une demi-vie terminale de 5,9 heures. On ne sait rien de son passage dans le lait. Prévoir une suspension de l'allaitement d'au moins 36 heures.

## Les cytotoxiques

Ils agissent en induisant des lésions sur l'ADN déjà synthétisé, entraînant la mort cellulaire. Les moutardes à l'azote, les nitroso-urées et les dérivés du platine agissent en créant des liaisons (ponts) entre 2 brins d'ADN ou au sein du même brin, qui empêchent la transcription et la réplication de l'ADN. Les intercalants s'intercalent entre les 2 brins de l'ADN, ce qui entraîne un blocage de sa transcription et de sa réplication.

## Les moutardes à l'azote

La demi-vie du **melphalan** (Alkéran<sup>®</sup>) est en moyenne de 1,5 heures, mais elle peut aller jusqu'à 3 heures. On peut supposer que son passage lacté est faible. Il est toutefois recommandé de suspendre l'allaitement pendant au moins 24 heures.

Le **cyclophosphamide** (Endoxan<sup>®</sup>) est utilisé pour le traitement de nombreux cancers, y compris des cancers du sein. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 7,5 heures. Dès 1971, une étude faisait état de sa détection dans le lait d'une mère qui n'allaitait pas, 6 heures après une dose unique de 500 mg en IV. Deux articles ont fait état d'un passage lacté ayant induit des effets secondaires chez au moins 3 bébés allaités (neutropénie, myélosuppression). Dans l'un des cas, la mère recevait 800 mg/semaine de cyclophosphamide, et son bébé présentait une leucopénie au bout de 6 semaines d'exposition. Dans un autre cas, le bébé a présenté des effets secondaires après une courte durée d'exposition. La pharmacocinétique du cyclophosphamide est très variable d'une personne à l'autre, et la période de suspension de l'allaitement devra être calculée au cas par cas.

La demi-vie de l'**ifosfamide** (Holoxan<sup>®</sup>) est de 3,8 à 8,6 heures, ses métabolites actifs ont une demi-vie plus courte. Ce qu'on sait actuellement de ce produit permet de penser que son passage lacté est faible. L'allaitement sera suspendu pendant au moins 7 heures, cette durée étant à adapter au cas par cas en fonction des fonctions rénales et hépatiques.

La demi-vie du **chlorambucil** (Chloraminophène<sup>®</sup>) est de 1 à 2 heures, et il est probable que son excrétion lactée soit faible. Suspendre l'allaitement pendant au moins 24 heures.

## Les nitroso-urées

Il n'existe aucune donnée sur leur excrétion lactée. Les caractéristiques de la **carmustine** (Bicnu<sup>®</sup>) permettent de penser que son passage lacté est significatif. Son métabolisme est mal connu ; sa demi-vie est variable suivant les personnes, et peut aller jusqu'à plusieurs jours. Une suspension de l'allaitement d'au grand minimum 24 à 48 heures est recommandée. Il n'existe aucune donnée sur l'excrétion lactée de la **fétomustine** (Muphoran<sup>®</sup>) ; sa demi-vie terminale est d'environ 30 mn. On peut donc supposer qu'une suspension de l'allaitement d'environ 12 heures après l'injection serait suffisante.

La demi-vie de la **lomustine** (Lomustine<sup>®</sup>) est de 16 à 48 heures ; prévoir une suspension de l'allaitement d'au moins 10 jours. La **streptozocine** (Zanosar<sup>®</sup>) a une demi-vie très courte : 35 minutes ; 60 à 72% de la dose administrée sont retrouvés dans les urines dans les 4 heures suivantes ; une suspension de l'allaitement de 12 heures devrait être suffisante.

## Les dérivés du platine

La demi-vie du **carboplatine** (Carboplatine Dakota Pharm<sup>®</sup>, Paraplatine<sup>®</sup>) est très longue : jusqu'à 5 jour. Il est fortement lié aux protéines plasmatisques, et a un large volume de distribution. Seulement 23 à 35% du platine est toujours présent dans le sang au bout de 24 heures, et 65% du produit est éliminé dans les urines pendant les premières 24 heures. Mais le platine restant se fixe de façon irréversible dans les tissus, où il peut persister pendant des années. S'il est possible de mesurer le taux de platine dans le lait, l'allaitement sera repris lorsque ce taux sera indétectable. Si un tel dosage est impossible, l'allaitement sera arrêté.

Le **cisplatine** (Cisplatyl®) a une élimination biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale que certains estiment entre 5 à 10 jours. Une étude de Egan et al (1985) faisait état d'un taux indétectable de cisplatine dans le lait d'une femme allaitante traitée pour un cancer ovarien. Une étude plus ancienne (de Vries et al) retrouvait un taux lacté de cisplatine de 0,9 mg/l au 3<sup>ème</sup> jour du traitement. Une étude de Ben-Baruch et al faisait état d'un rapport lait/plasma moyen de 0,1, et d'un taux lacté de 0,1-0,15 mg/l chez une femme allaitante qui a suivi 6 cures de chimiothérapie (100 mg de cisplatine et 1600 mg de cyclophosphamide par cure). Les recommandations en matière d'allaitement sont les mêmes que pour le carboplatine. Il en est de même pour l'**oxaliplatine** (Eloxatine®), dont l'élimination est triphasique ; si les 2 premières phases sont relativement courtes, sa demi-vie terminale est de 391 heures.

### Autres alkylants

La **chlorméthine** (Caryolysine®) est utilisée en IV ; après injection intra-veineuse, elle disparaît très vite du plasma et se transforme en ions aziridium à demi-vie courte. Sa pharmacocinétique reste inconnue.

La **mitomycine C** (Amétycine®) a une demi-vie biphasique, la demi-vie terminale étant de 23 à 78 mn. Il n'existe aucune donnée sur son transfert lacté. Une suspension de l'allaitement d'au moins 24 heures est recommandée.

La demi-vie de la **dacarbazine** (Déticène®) est biphasique, avec une demi-vie terminale de 35 à 40 mn ; prévoir une suspension de l'allaitement de 12 heures. La demi-vie du **busulfan** (Myléran®) est de 2,6 heures, et une suspension de l'allaitement pendant au moins 24 heures est recommandée.

La **procarbazine** (Natulan®) a une demi-vie initiale d'environ 7 mn ; 45 à 70% du produit sont éliminés dans les urines au bout de 24 heures. Le **témzolomide** (Temodal®) a une demi-vie plasmatique d'environ 1,8 heures. L'élimination du **thiotépa** (Thiotépa Genopharm®) est biphasique, avec une demi-vie terminale de 2 à 3 heures. Prévoir une suspension de

l'allaitement d'au moins 2 à 3 jours. On ne sait à peu près rien de la pharmacocinétique du **pipobroman** (Vercyte®).

## Références

- *Cancer chemotherapeutic agents.* T Hale. *Medications and More Newsletter* 2006 ; 8 : 1-3.
- *Breast-feeding after renal transplantation.* CB Coulam, TP Moyer, NS Jiang, H Zincke. *Transplant Proc* 1982 ; 14 : 605-609.
- *Immunosuppressive therapy and breast-feeding after renal transplantation.* DM Grekas, SS Vasiliou, AN Lazarides. *Nephron* 1984 ; 37 : 8.
- *Secretion of methotrexate into human milk.* Johns DG, Rutherford LD, Leighton PC, Vogel CL. *Am J Obstet Gynecol* 1972 ; 112(7) : 978-80.
- *Cyclophosphamide in human milk.* Wiernik PH, Duncan JH. *Lancet* 1971 ; 1(7705) : 912.
- *Neutropenia from cyclophosphamide in breast milk.* Amato D, Niblett JS. *Med J Aust* 1977 ; 1(11) : 383-4.
- *Administration of cyclophosphamide during late pregnancy and early lactation: a case report.* Durodola JI. *J Natl Med Assoc* 1979 ; 71(2) : 165-6.
- *Cisplatin excretion in human milk.* Ben-Baruch G, Menczer J, Goshen R, Kaufman B, Gorodetsky R. *Natl Cancer Inst* 1992 ; 84(6) : 451-2.
- *Excretion of platinum into breast milk.* de Vries EG, van der Zee AG, Uges DR, Sleijfer DT. *Lancet* 1989 ; 1(8636) : 497.
- *Doxorubicin and cisplatin excretion into human milk.* Egan PC, Costanza ME, Dodion P, Egorin MJ, Bachur NR. *Cancer Treat Rep* 1985 ; 69(12) : 1387-89.
- *Medications and Mothers' Milk.* T Hale. Ed Pharmasoft Medical Publishing, 2006.
- *Drugs in pregnancy and lactation.* GC Briggs, RK Freeman, SJ Yaffe. Ed Williams & Wilkins, Baltimore, 2005.
- *Médicaments et allaitement.* B de Schuiteneer, B de Coninck. Centre anti-poison de Bruxelles, 1996. Ed Arnette Blackwell.

HÔPITAL  
BICHAT-CLAUDE BERNARD

46, rue Henri-Huchard  
75877 PARIS Cedex 18  
Téléphone : 01 40 25 80 80  
N° F.I.N.E.S.S. : 750100232

ASSISTANCE  
PUBLIQUE

HÔPITAUX  
DE PARIS

Date : 28/04/06

Nom et Prénom du patient : [REDACTED]

Age : 19 ans

SERVICE DE CHIRURGIE  
GYNECOLOGIQUE-OBSTÉTRIQUE  
(HOSPITALISATION)

Tél. : 01 40 25 80 80

Poste 54603

Chef de Service  
Pr Patrick MADELENAT

Dr : [REDACTED]

Fonction : [REDACTED]

Tél. : [REDACTED]

N° Adeli : [REDACTED]

Télécopie : 01 40 25 88 19

TÉL :

☒ ZYMA D 1 flacon  
4 gouttes par jour

☐ Vitamine K1 Roche 2 mg = 0,2ml solution buvable et injectable  
1 ampoule 1 fois par semaine durant l'allaitement maternel.

☒ Soins des yeux et nez  
Sérum physiologique, en unidoses.

☒ Soins du cordon  
- Biseptine 100 ml  
- Eosine aqueuse 2 % (pipettes monodoses)  
- Compresse stériles non tissées. 1 boîte  
(à poursuivre jusqu'à la chute du cordon + 2 j.)

☒ Lait : Gallia 1er âge  
6 à 8 biberons de 60 gr à 90 gr  
Préparation : 1 mesure de lait en poudre pour 30 ml d'eau

Signature : [Signature]

Fumée 1/2 un x 2/j  
Faldine 1/2 un x 2/j

## La tribune des lecteurs

### Légalité des ordonnances...

Je vous envoie une ordonnance type (ordonnance pré-imprimée, voir ci-contre) du service de gynécologie-obstétrique de l'hôpital Bichat, qui prescrit en routine le lait Gallia 1<sup>er</sup> âge à tous les nouveau-nés.

Dans le cas présent, la maman n'allaitait pas, mais qu'en est-il des mamans qui allaitent ? De toute façon, c'est illégal. C'est un bon exemple du pouvoir des laboratoires pharmaceutiques fabriquant du lait industriel.

Mme Lysiane FAURE

Noisy le Sec (93)

Sage-femme - Consultante en lactation