Le coin du prescripteur

Antithrombotiques et allaitement

Les personnes souffrant d'une pathologie induisant une hypercoagulabilité (déficit en protéine C, anticorps antiphospholipidiques, coagulopathies, prothèses valvulaires…) ont absolument besoin d'un traitement anticoagulant au long cours, y compris pendant la grossesse et l'allaitement. Ces produits sont également utilisés à l'occasion de certaines chirurgies (orthopédique en particulier). Par ailleurs, les modifications de l'hémostase pendant la grossesse sont très importantes, associant un état d'hypercoagulabilité acquise à un état inflammatoire. L'hypercoagulabilité est liée à une augmentation du taux des facteurs de coagulation procoagulants d'une part, et à une diminution de l'activité fibrinolytique et du taux des inhibiteurs physiologiques de la coagulation d'autre part. Ces modifications de l'hémostase se corrigent vers environ 8 semaines post-partum (que la mère allaite ou pas), et ont pour rôle, entre autres, de limiter les pertes sanguines en rapport avec le décollement du placenta. Elles ont aussi pour inconvénient de favoriser les thromboses, qui restent une cause importante de morbidité et de mortalité maternelle pendant la grossesse et en post-partum, et qui imposent un traitement anticoagulant.

Les héparíniques

Héparine (Calciparine®, Héparine Choay® et génériques…)

Cette molécule représente la sécurité absolue pendant la grossesse et l'allaitement. Son poids moléculaire élevé fait qu'elle ne traverse pas le placenta et ne pénètre pas dans le lait. De plus, elle n'est pas absorbée par le tractus intestinal. Son seul défaut est qu'elle ne peut être utilisée que par voie parentérale.

Héparines de faible poids moléculaire

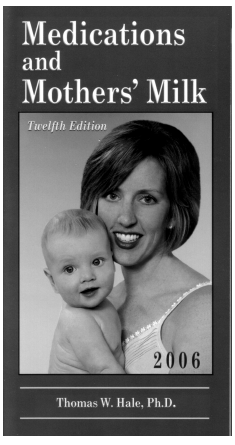
Ces fractions de l'héparine « normale » (daltéparine : Fragmine® ; énoxaparine sodique : Lovenox® ; nadroparine calcique : Fraxiparine®, Fraxodi® ; tinzaparine sodique : Innohep®) ont encore un poids moléculaire élevé, ce qui les rend peu susceptibles de passer dans le lait. Une étude effectuée sur la daltéparine chez 15 mères a constaté un rapport lait/plasma de l'activité anti-Xa de 0,025 à 0,225, l'enfant absorbant au maximum 5,4% de la dose maternelle ajustée pour le poids. Une étude effectuée sur 12 mères allaitantes traitées par énoxaparine n'a retrouvé aucune activité anti-Xa chez leurs bébés. De plus, ces molécules sont aussi détruites dans le tube digestif, et il est donc hautement improbable qu'elles puissent être absorbées par l'enfant même si elles passaient dans le lait. Toutefois, il existe encore peu d'études à leur sujet. Ces molécules ont le même inconvénient que l'héparine, à savoir l'obligation d'être injectées ; toutefois, une seule injection quotidienne peut suffire, et elles demandent un suivi moins étroit des paramètres de la coagulation.

Danaparoïde (Orgaran®)

2 études ont été effectuées sur son excrétion lactée. Dans l'une, portant sur une femme dont le traitement a débuté pendant la grossesse, stoppé pendant l'accouchement, et repris 3 heures après la délivrance, aucune activité anti-Xa n'a été constatée dans le lait maternel. Dans l'autre, une femme qui avait des antécédents de thrombose veineuse profonde a débuté un traitement par danaparoïde à 20 semaines de grossesse ; le traitement a été suspendu 24 heures avant son accouchement spontané par voie basse à 39 semaines, et repris 12 heures après la délivrance. Là encore, aucune activité anti-Xa n'a été détectée dans le lait maternel. Les auteurs estimaient par ailleurs qu'au vu de la biodisponibilité orale faible du danaparoïde (administré en injections), un quelconque impact sur l'enfant était hautement improbable, et que le danaparoïde semblait constituer un très bon choix chez les femmes enceintes et allaitantes nécessitant un traitement anticoagulant, et souffrant de thrombopénie induite par l'héparine.

Les hirudines

La bivalirudine (Angiox®), la désirudine (Revasc®), et la lépirudine (Refludan®) sont des analogues de l'hirudine, fabriqués par génie génétique. Ce sont des inhibiteurs spécifiques de la thrombine administrés par voie intra-veineuse. La lépirudine a un poids moléculaire élevé, et son passage dans le lait est hautement improbable, d'autant que sa demi-vie terminale est d'environ 1,3 heures. La bivalirudine a un poids moléculaire 3 fois plus faible, ce qui la rend susceptible de passer dans le lait, mais sa demi-vie terminale est d'environ 30 mn. La désirudine a une demi-vie terminale de 2 à 3 heures. Une seule étude a été effectuée sur l'utilisation de l'hirudine pendant l'allaitement, chez une seule femme. L'hirudine n'était pas détectable dans son lait. Par ailleurs, l'absorption orale de ces molécules est à peu près nulle.



Medications and Mothers' Milk 2006

Prix (port compris) :
40,00 € en France
42,50 € hors France

Commandes et paiement à envoyer à :
Françoise RAILHET
68 rue PV Couturier
93330 Neuilly sur Marne
Tél : 01 43 08 56 02
Fax : 01 43 08 50 95
E-mail : dossiers@lllfrance .org

Le fondaparinux (Arixtra®)

Cet anti-facteur X activé est un pentasaccharide obtenu par synthèse chimique. Il possède la même séquence pentasaccharidique que celle qui permet à l'héparine de se fixer sur l'antithrombine III. Il est administrable par voie sous-cutanée. Sa longue demi-vie (de 17 à 21 heures) autorise une seule injection quotidienne. Il se fixe à environ 98% à l'antithrombine III (mais pas à l'albumine). Il n'existe aucune donnée sur un éventuel passage dans le lait. Il est donc préférable de l'éviter, même s'il est estimé probablement compatible avec l'allaitement.

Les antithrombines

Antithrombine humaine (Aclotine®)

Cette molécule est utilisée en IV et en milieu hospitalier pour le traitement des accidents thrombo-emboliques, en conjonction avec l'héparine lorsque cette dernière utilisée seule s'est avérée inefficace. Il n'existe aucune donnée sur son utilisation pendant l'allaitement. Toutefois, son poids moléculaire est très élevé (environ 1 fois 1/2 celui de l'héparine), ce qui rend extrêmement improbable un quelconque passage dans le lait.

Inhibiteur de la thrombine

Le mélagatran et le ximélagatran ont récemment été retirés du marché en France. Une étude a évalué l'excrétion lactée du ximélagatran chez 7 femmes. Elles ont pris une dose unique de 36 mg de ximélagatran. Le taux sérique de ximélagatran et de mélagatran a été suivi dans le sang pendant 12 heures après la prise, et dans le lait pendant 72 heures. Le ximélagatran était indétectable dans le lait, et seulement des traces de mélagatran y étaient détectables. La quantité cumulative de mélagatran excrétée dans le lait sur la période du suivi représentait 0,00091% de la dose prise par la mère. Le ximélagatran a été bien toléré. La quantité de mélagatran excrétée dans le lait après administration de ximélagatran est infime. Il est improbable que ce produit puisse avoir un quelconque impact sur l'enfant allaité.

Les antagonistes de la vitamine K

L'acénocoumarol (Sintrom®)

Cet anti-vitamine K est largement utilisé. Une étude de Fondevila et al a recherché le statut pour la coagulation de 7 nourrissons nés à terme, dont la mère était sous acénocoumarol pour la prophylaxie thromboenbolique du remplacement d'une valve cardiaque. Le taux de prothrombine chez les nouveau-nés étaient plus élevé que celui constaté chez les mères. Aucun nourrisson ne présentait de signes biologiques d'un effet anti-vitamine K. Les auteurs concluaient que l'allaitement est possible chez des mères traitées avec des posologies courantes d'acénocoumarol. La conclusion d'une étude de Houvert-de Jong et al était similaire. Cette équipe a étudié l'excrétion lactée de l'acénocoumarol chez 20 femmes. Même lorsque le taux plasmatique était le plus élevé, ainsi que pendant les 6 heures suivantes, l'acénocoumarol était indétectable dans le lait.

Enfin, une étude de Nava et al a recherché son excrétion lactée chez 16 femmes. Le taux lacté moyen d'acénocoumarol était de 0,011 mg/l, environ 5% de la dose totale prise par la mère étant excrétée dans le lait, et le bébé allaité reçoit donc une dose considérablement plus faible que la dose pédiatrique (0,14 mg/kg/jour chez les enfants de moins de 12 mois).

La fluindione (Préviscan®)

Sa demi-vie est très longue (31 heures). Elle est utilisée en pédiatrie, à la dose de 1,4 mg/kg/jour chez les enfants de moins de 12 mois. Il n'existe aucune donnée sur son passage dans le lait ou sur son utilisation pendant l'allaitement. Il est donc préférable de l'éviter chez une femme allaitante.

La phénindione (Pindione®)

Un cas d'hémorragie du scrotum a été rapporté chez un enfant allaité par une mère ayant reçu de la phénindione. L'enfant a dû être transfusé. Après prise par une mère de 50 mg de phénindione, le taux lacté maximum était de 5 mg/l. L'utilisation de cette molécule est contre-indiquée pendant l'allaitement.

Le tioclomarol (Apegmone®)

Dans la mesure où il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de cette molécule pendant l'allaitement, il est préférable d'utiliser une autre molécule.

La warfarine (Coumadine®)

Elle est contre-indiquée pendant la grossesse en raison de ses effets iatrogènes chez le fœtus, mais la situation est différente chez la femme allaitante. Elle est liée à 99% aux protéines plasmatiques. Deux études, portant l'une sur 2 femmes et l'autre sur 13 femmes, ont fait état d'une excrétion lactée très faible (moins de 25 µg/l), et n'ont constaté aucun impact chez les enfants allaités. Cette molécule a par ailleurs l'avantage de pouvoir être prise par voie orale. Elle est considérée comme utilisable pendant l'allaitement.

Les antiagrégants plaquettaires

L'acide acétylsalicylique (très nombreuses spécialités)

Utilisé à la dose de 75 à 325 mg/jour, il constitue un anti-agrégant plaquettaire efficace. Il passe dans le lait de façon proportionnelle à la quantité ingérée par la mère (son passage dans le lait est d'autant plus important que la dose prise par la mère est élevée, suivant une relation non linéaire). De faibles posologies induiront donc un très faible taux lacté. 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 mg/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. Cependant, même une faible dose peut induire des effets secondaires chez un nourrisson allaité. Un cas d'acidose métabolique avec dyspnée a été rapporté chez un enfant de 16 jours exclusivement allaité par une mère prenant 640 mg d'acide acétylsalicylique toutes les 4 heures pour une polyarthrite. Même si les doses utilisées comme antiaggrégant plaquettaire sont beaucoup plus faibles, et qu'il n'y ait eu aucun autre effet secondaire signalé, on considère que cette molécule

doit être utilisée avec prudence chez la mère allaitante en cas de traitement au long cours.

Le Clopidogrel (Plavix®)
La Ticlopidine (Ticlid®)

Il n'existe aucune étude sur leur passage lacté. Ils inhibent de façon irréversible l'agrégation plaquettaire, et de nouvelles plaquettes doivent être fabriquées pour restaurer la coagulation ; ce processus nécessite au moins 5 à 8 jours chez les adultes, et probablement plus longtemps chez les nourrissons. Même une faible quantité absorbée par l'enfant peut retentir significativement sur sa fonction plaquettaire. Il est donc recommandé d'éviter ces molécules pendant l'allaitement.

Le dipyridamole (Asasantine® en association avec l'aspirine, Persantine®, Perkod Diphar®)

Sa demi-vie est d'environ 12 heures, et il est lié à 91-97% aux protéines plasmatiques. Le fabricant fait état d'un passage faible dans le lait, et aucune étude précise n'existe sur le sujet. Toutefois, aucun effet secondaire n'a été rapporté suite à son utilisation chez une mère allaitante. Il est considéré comme utilisable pendant l'allaitement.

Le flurbiprofène (Cebutid®)

Il est utilisé chez les patients pour qui un traitement par acide acétylsalicylique est contre-indiqué. Il est lié à 99% aux protéines plasmatiques. Sa demi-vie est de 2 à 6 heures (un peu plus longue chez les femmes allaitantes que chez les femmes non allaitantes). Il a fait l'objet de 2 études. Dans l'une, 10 femmes ont absorbé une dose unique de 100 mg ; dans la seconde, 12 femmes ont pris 50 mg 4 fois/jour pendant 3 jours. Son taux lacté était très faible, voire indétectable, avec un rapport lait/plasma de 0,008 et 0,013. L'enfant reçoit au maximun 0,1 mg/jour de flurbiprofène. Il est donc considéré comme compatible avec l'allaitement.

Les anti-glycoprotéines IIb-IIIa

Le tirofiban (Agrastat®), l'eptifibatide (Integrilin®) et l'abciximab (Réopro®) sont des produits utilisés en situation d'urgence (situation qui impliquera souvent la suspension de l'allaitement). Au contraire des autres anti-agrégants plaquettaires (qui sont administrés per os), ces produits sont administrés par voie intra-veineuse. Il n'existe aucune donnée sur leur excrétion lactée. Il est donc recommandé de les éviter.

Les thrombolytiques

Ce sont des protéases présentant une affinité élevée pour la fibrine et pour le plasminogène lié à la fibrine, conduisant à la formation, au niveau du caillot sanguin, de plasmine capable de lyser celui-ci. L'altéplase (Actilyse®) a une demi-vie très courte : environ 5 mn après un bolus, 30 à 40 mn après une perfusion. Celle de l'anistreplase (Eminase®) est plus longue : environ 55 mn. Celle de la rétéplase (Rapilysin®) également : demi-vie principale d'environ 20 mn, demi-vie terminale d'environ 5,5 heures. La streptokinase (Streptase®, Kabikinase®) a une demi-vie d'environ 10 mn. Le ténectéplase (Metalyse®) a une demi-vie initiale d'environ 25 mn, et une demi-vie terminale de 129 ± 87 mn. L'urokinase (Actosolv Urokinase®, Urokinase Choay®) a une demi-vie d'environ 2 mn. Il n'existe aucune étude sur leur utilisation chez une femme allaitante. Ils sont administrés par voie intra-veineuse. Leur poids moléculaire est élevé, et il est donc improbable qu'ils puissent passer dans le lait. De plus, leur biodisponibilité orale est plus ou moins nulle. Préférer toutefois le produit dont la demi-vie est la plus courte.

La protéine C

La protéine C humaine (Ceprotin®, Protexel®) est une glycoprotéine également administrée en intra-veineuse. C'est un constituant normal du plasma humain. Elle est synthétisée par le foie, puis convertie en protéine C activée. Elle est également utilisée, dans certaines circonstances, en cas de déficit congénital en protéine C. Sa demi-vie est très variable (environ 5 à 15 heures). Il existe très peu de données sur son utilisation pendant la grossesse, et aucune sur son utilisation pendant l'allaitement.

En conclusion

Lorsqu'un traitement anticoagulant est nécessaire chez une femme allaitante, les premiers choix sont les héparines, la warfarine ou l'acénocoumarol. On peut aussi envisager un traitement par faibles doses d'acide acétylsalicylique. Il est conseillé de donner à l'enfant de la vitamine K à titre prophylactique si la mère reçoit un anti-vitamine K.

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, 2005.*
- *Medications and mothers' milk. T Hale, Pharmasoft Medical Publishing, 2006.*
- *Anticoagulant use during lactation. J Shoup and D Stier Carson. JHL 1999 ; 15(3) : 255-57.*
- *L'allaitement est possible en cas de traitement par l'énoxaparine. M Guillonneau, A de Crepy, C Aufrant, MF Hurtaud-Roux, E Jacqz-Aigrain. Arch Pediatr 1996 ; 3 : 512-13. Spécial Etudes 6, 12.*
- *Excretion of low molecular weight heparin in human milk. C Richter, J Sitzmann, P Lang, H Weitzel, A Huch, R Huch. Br J Clin Pharmacol 2001 ; 52 : 708-10.*
- *Management of heparin allergy during pregnancy with danaparoid. SJ Harrison, I Rafferty, MD McColl. Blood Coagul Fibrinolysis 2001 ; 12(2) : 157-59.*
- *Safe anti-coagulation with danaparoid in pregnancy and lactation. M Schindewolf, G Mosch, RM Bauersachs, E Lindhoff-Last. J Thromb Haemost 2003 ; 1(supp 1). Abstract number: P1913.*
- *Hirudin treatment in a breastfeeding woman. E Lindhoff-Last, A Willeke, C Thalhammer, G Nowak, R Bauersachs. Lancet 2000 ; 355(9202) : 467-68.*
- *The oral direct thrombin inhibitor, ximelagatran, an alternative for anticoagulant treatment during the puerperium and lactation. M Hellgren, S Johansson, UG Eriksson, K Wahlander. BJOG 2005 ; 112(5) : 579-83.*
- *May mothers taking acenocoumarol breast feed their infants ? Houwert-de Jong M, Gerards LJ, Tetteroo-Tempelman CA, de Wolff FA. Eur J Clin Pharmacol 198 1; 21(1) : 61-4.*
- *Effect of acenocoumarine on the breast-fed infant. Fondevila CG, Meschengieser S, Blanco A, Penalva L, Lazzari MA. Thromb Res 1989 ; 56(1) : 29-36.*
- *Plasma and milk concentrations of acenocoumarin in breast-feeding women during post partum. LE Nava, AB Gomez, VM Gonzalez. Ginecol Obstet Mex. 2004 Nov;72:550-60.*

Affronter les moustiques

Insect repellents. Thomas Hale. Medications and More Newsletter 2006 ; 9 : 1-2.

Les stimuli qui attirent les moustiques ne sont pas totalement connus. Ils sont sensibles à des facteurs thermiques, olfactifs et visuels. Ils sont très fortement attirés par le gaz carbonique, et donc par la respiration des êtres vivants. L'odeur d'un corps chaud est fortement attractive, mais également l'odeur de certains parfums, savons, déodorants… Il est exact que certaines personnes sont beaucoup plus facilement piquées que d'autres. Les adultes sont plus souvent piqués que les bébés ou les jeunes enfants, et les hommes sont piqués plus souvent que les femmes.

Les produits à base de DEET

Pendant la saison des moustiques, de plus en plus de personnes utilisent des insectifuges. L'un des plus efficaces et des plus couramment utilisés est le DEET (N,N-diéthyl-3-méthylbenzamide), en applications sur la peau. Ce produit est utilisé partout dans le monde depuis plus de 50 ans, et il est très peu toxique. Toutefois, des effets secondaires ont été signalés. Un mélange de DEET et de perméthrine est efficace à peu près à 100% vis-à-vis des piqûres de nombreux insectes, et le DEET reste de loin le produit le plus efficace et le mieux étudié.

Le DEET est absorbé au niveau de la peau, et cette absorption survient dans les 2 heures qui suivent l'application. Il est très lipophile, et a un large volume de distribution (2,7 à 6,2 l). Il reste dans la peau et le tissu adipeux pendant longtemps, et il est relâché progressivement dans le compartiment plasmatique avant d'être éliminé. Entre 5 et 17% de la dose appliquée traverse la peau dans les 6 heures qui suivent l'application, dont la majeure partie est éliminée du compartiment plasmatique dans les 4 heures, via une métabolisation hépatique et une excrétion urinaire.

Il n'existe aucune donnée sur son excrétion lactée, mais au vu de son caractère lipophile il y passe très probablement. Les mères allaitantes devraient éviter l'utilisation de solutions concentrées (> 25%), et les applications sur une partie importante du corps. Attendre 4 heures et plus avant de mettre l'enfant au sein pourra être envisagé pour diminuer le transfert du produit à l'enfant, mais une telle suspension est probablement inutile dans des conditions normales d'utilisation. S'il existe des rapports sur la toxicité du DEET, ils impliquent l'utilisation de solutions concentrées, sur une partie importante du corps, l'application étant répétée pendant de nombreux jours.

L'Académie Américaine de Pédiatrie recommande d'utiliser des lotions contenant au maximum 10% de DEET chez les jeunes enfants et les bébés, et de ne pas utiliser ce produit chez les nourrissons de moins de 2 mois. La plupart des préparations commerciales à l'usage des jeunes enfants contiennent 5 à 7% de DEET. Le produit doit être appliqué uniquement sur les parties du corps exposées à l'air. Ne pas en appliquer sur les mains d'un bébé (il en absorberait en suçant ses mains). Laver l'enfant lorsqu'il n'est plus exposé aux insectes pour enlever le produit et limiter ainsi le passage transcutané.

Le DEET a été utilisé par des centaines de millions de personnes dans le monde. Il n'est ni tératogène, ni mutagène. 14 cas d'encéphalopathies (essentiellement chez des bébés et de jeunes enfants) ont été rapportés, mais ils sont le plus souvent dus à une utilisation incorrecte et à l'application d'un produit contenant un taux très élevé de DEET directement sur l'enfant. Mais le DEET est globalement un produit très peu toxique lorsqu'il est utilisé correctement.

Autres insectifuges

- La citronnelle a une efficacité médiocre et transitoire. Il faut en appliquer souvent pour maintenir la protection. Les bougies à la citronnelle sont sans danger, mais médiocrement efficaces.
- Le pyrèthre est un puissant insecticide, et la perméthrine, un de ses dérivés, est couramment utilisée comme insectifuge, pour les vêtements par exemple. Ce produit est très peu toxique chez les mammifères, il est très peu absorbé par la peau, et il est rapidement hydrolysé après son absorption.

Traitements des piqûres de moustiques

Ils sont très nombreux. Après une piqûre, la plupart des personnes ne présentent qu'une irritation localisée qui disparaît rapidement. Toutefois, en cas de réaction importante ou d'allergie, la prise prophylactique d'un produit tel que la cétirizine peut diminer ce type de réaction. Une pommade corticoïde peut également être utilisée localement. Il est préférable d'éviter l'application locale d'un anesthésique ou de diphénhydramine, qui peuvent induire une réaction d'hypersensibilité lors d'une future exposition.

Accompagnement professionnel de l'allaitement maternel : recherches et réflexions

Dans le cadre de la Semaine Mondiale de l'Allaitement, LACTEA organise un colloque pour un temps d'échanges sur des pratiques adaptées au soutien de l'allaitement maternel.
Le 14 octobre 2006, à Avignon

Tarifs :
Professionnels 45 €
Etudiant en formation initiale ou Interne en médecine (avec justificatif): 35 €

Renseignements et inscriptions :
Lactea – 1B av de Provence – 84420 PIOLENC
http://lactea.free.fr