

# Le coin du prescripteur

## Les antidépresseurs IRS

La dépression est de loin le problème psychiatrique le plus fréquent. Dans certains cas de dépression sévère, un traitement médicamenteux pourra devenir nécessaire. De nombreux médecins déconseillent l'allaitement aux mères traitées pour une dépression, en dépit des avantages bien connus de l'allaitement. Cet article fait le point sur l'excrétion lactée des antidépresseurs de la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS), qui sont les plus souvent utilisés.

### Le citalopram (Séropram®)

Une étude de Jensen et al (1) portait sur une femme chez qui un traitement par 20 mg/jour de citalopram a été débuté environ 2 mois après l'accouchement. Des échantillons de sang et de lait ont été recueillis au bout de 8 et 16 jours de traitement, en début ou en fin de tétée, sur une période de 24 heures à chaque fois. Le pic sérique de citalopram au bout de 3 semaines de traitement était de 185 nmol/l 3 heures après la prise, celui de déméthylcitalopram (métabolite 8 fois moins actif du citalopram) représentant environ 16% de celui du citalopram. Le pic lacté (432 nmol/l) était observé environ 6 heures après la prise, avec un rapport lait / plasma de 3. Le taux lacté était similaire dans le lait de début et de fin de tétée. Le taux sérique infantile de citalopram après 16 jours de traitement maternel était de 7 nmol/l, le métabolite étant indétectable. L'enfant recevait environ 0,4% de la dose maternelle. Aucune accumulation du produit n'a été constatée chez l'enfant, qui n'a présenté aucun effet secondaire, et a eu une croissance normale.

Une étude de Spigset et al (2) a constaté que le rapport lait / plasma était de 1,16 à 1,88 chez une femme qui recevait 40 mg/jour de citalopram. L'enfant recevait en moyenne 1,8% (0,7 à 5,9%) de la dose maternelle après ajustement pour le poids. Le pic lacté était observé approximativement 4 heures après la prise. Les deux études concluaient que le fait de ne pas mettre l'enfant au sein pendant les 3 à 7 heures qui suivaient la prise permettait de minimiser l'exposition de l'enfant. Une étude de Rampono et al (3) portant sur 7 femmes prenant en moyenne 0,36 mg/kg/jour de citalopram a constaté que l'enfant absorbait respectivement 3,2 à 3,7% de la dose maternelle ajustée pour le poids pour le citalopram, et 1,2 à 1,4% pour le déméthylcitalopram. Le produit actif a été détecté dans le sang de 3 enfants. Aucun enfant n'a présenté d'effets secondaires.

### La fluoxétine (Prozac®)

Sa demi-vie est longue (Burch et Wells (4) ont suivi une femme qui prenait 20 mg/jour de fluoxétine. Aucun effet secondaire n'a été constaté chez l'enfant après 2 mois

d'exposition à la fluoxétine, et son développement a été normal. En revanche, Lester et al (5) ont rapporté la survenue de coliques chez un nourrisson de 6 semaines dont la mère prenait 20 mg/jour de fluoxétine. L'enfant pleurait beaucoup, avait des selles liquides, des troubles du sommeil et des vomissements. Après arrêt de l'allaitement, l'état de l'enfant s'est amélioré, et la réintroduction du lait maternel 3 semaines plus tard a fait réapparaître les coliques ; le taux plasmatique infantile de fluoxétine était de 340 µg/l, et son taux de norfluoxétine (métabolite actif de la fluoxétine) était de 208 µg/l. Les taux lactés de fluoxétine et de norfluoxétine étaient respectivement de 69 et 90 µg/l.

Taddio et al (6) ont suivi 10 mères allaitantes et 11 enfants. Les mères prenaient 0,17 à 0,85 mg/kg/jour (0,39 mg/kg/jour en moyenne) de fluoxétine, et toutes ont été traitées pendant au moins 2 semaines. Les taux lactés allaient de 17,4 à 293 µg/l pour la fluoxétine, et de 23,4 à 379,1 µg/l pour la norfluoxétine. Le pic lacté était observé 6 heures après la prise, sauf chez 2 femmes où il était observé plus de 12 heures après la prise. Les enfants recevaient quotidiennement 0,165 mg de produit actif via le lait maternel (10,8% de la dose maternelle ajustée pour le poids). La fluoxétine et la norfluoxétine étaient détectées dans l'urine de 5 enfants. Aucun enfant n'a présenté d'effets secondaires.

Une étude de Hendrick et al (7) a suivi 19 femmes prenant 10 à 60 mg/jour de fluoxétine, 17 d'entre elles étant déjà traitées pendant leur grossesse. La fluoxétine a été détectée chez 6 enfants (1 à 84 µg/l), et la norfluoxétine chez 17 enfants (1 à 265 µg/l), essentiellement chez des enfants dont la mère prenait plus de 20 mg/jour de fluoxétine. Le pic lacté était constaté environ 8 heures après la prise. Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez les enfants. Une étude de Chambers et al (8) a retrouvé une moins bonne croissance pondérale chez des enfants allaités par une mère traitée par fluoxétine (20 à 40 mg/jour). Les 26 femmes suivies étaient déjà traitées pendant leur grossesse. Le poids des enfants était plus bas d'environ 1,2 DS à la naissance et pendant les 6 mois du suivi que celui des enfants du groupe témoin (n = 38). Aucun autre effet secondaire n'a été rapporté.

### La fluvoxamine (Floxyfral®)

L'étude de Wright et al (9) a retrouvé un rapport lait / plasma de 0,29. Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez les enfants. Celle de Yoshida et al (10) a étudié la pharmacocinétique de la fluvoxamine dans le lait maternel, et a évalué la santé de l'enfant. En post-partum précoce, la mère a été traitée pour dépression par amitriptyline (posologie non donnée). A 15 semaines post-partum, ce produit a été supprimé, et la mère a pris à la place 100

mg/jour de fluvoxamine ; au bout de 8 jours, la posologie a été augmentée à 200 mg/jour, puis réduite à nouveau en raison des effets secondaires chez la mère. Après 4 jours de prise de 100 mg/jour de fluvoxamine, des échantillons de sang et de lait ont été collectés chez la mère 3 heures après la prise. Le rapport lait / plasma était de 0,29 ; le taux sérique était de 0,17 mg/l, le taux lacté étant de 0,05 mg/l. On pouvait estimer que l'enfant recevait 0,0075 mg/kg/jour. L'enfant n'a présenté aucun effet secondaire, et son développement neurologique était normal à 4 et 21 mois.

Dans une étude de Hendrick et al (11) sur 4 mères prenant 100 à 150 mg/jour de fluvoxamine (une mère étant déjà traitée pendant la grossesse), le produit n'était pas détecté dans le sang des enfants de mères traitées par fluvoxamine au bout de 6 à 13 semaines de traitement. Une étude de Piontek et al (12) sur 2 mères donnait le même résultat. La fluvoxamine est considérée comme compatible avec l'allaitement.

### La paroxétine (Deroxat®)

Ohman et al (13) ont étudié son excrétion lactée chez 6 femmes. Le taux sérique maternel allait de 11 à 118 µg/l. Le taux lacté allait de 5,3 à 145 µg/l, le pic lacté survenant 4 à 7 heures après la prise. Le rapport lait / plasma allait de 0,39 à 1,11. La quantité de paroxétine reçue par l'enfant correspondait à 0,7 à 2,9% de la dose maternelle ajustée pour le poids. Toutes les mères étaient traitées depuis au moins 8 jours ; toutefois, la durée totale du traitement et l'âge des enfants n'étaient pas donnés. Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez les enfants.

Dans une étude de Hendrick et al (11), le produit n'était pas détecté dans le sang des enfants de 16 mères traitées par paroxétine. C'était aussi le cas chez les 24 mères suivi par une étude de Misri et al (14), qui avaient pris 10 à 40 mg/jour de paroxétine pendant au moins 1 mois avant leur entrée dans l'étude, et dans une étude de Stowe et al (15), pour laquelle 16 mères prenaient 10 à 50 mg/jour de paroxétine depuis au moins 1 semaine. Dans la mesure où la paroxétine est administrée 1 fois par jour, il est possible de limiter l'exposition de l'enfant en évitant de le mettre au sein dans les 4 à 7 heures qui suivent la prise du médicament. Toutes les études faites sur la paroxétine donnaient des résultats similaires.

### La sertraline (Zoloft®)

Un certain nombre d'études ont été publiées sur son excrétion lactée. Wisner et al (16) ont étudié 9 mères et leurs enfants âgés de 4 à 22 semaines. La mère prenait au maximum 200 mg/jour de sertraline après stabilisation de la posologie. L'étude a été effectuée 14 jours après cette stabilisation, sauf pour une mère, chez qui elle a été effectuée au bout de 7 jours. Le taux sérique de sertraline était < 2 µg/l chez 7 enfants, et < 3 µg/l chez 1 enfant. Le dernier enfant avait un taux sérique de sertraline de 64 µg/l ; les auteurs estimaient qu'en raison de la différence avec les autres enfants et au vu du taux lacté de la mère, une contamination de l'échantillon de sang ne pouvait pas être

éliminée dans ce cas. Aucun enfant n'a présenté d'effets secondaires.

Une étude de Stowe et al (17) portait sur 12 femmes qui ont toutes donné des échantillons de lait ; des échantillons de sang ont aussi été collectés chez 11 mères et leur enfant. Le rapport lait / plasma était en moyenne de 2,3 pour la sertraline, et de 1,4 pour la desméthylsertraline (métabolite inactif de la sertraline). Leur taux était presque 2 fois plus élevé dans le lait de tétée que dans le lait de début de tétée. Le pic lacté de sertraline était constaté 7 à 8 heures après la prise. La sertraline était indétectable dans le sérum de 7 enfants, tandis que les 4 autres avaient des taux sériques de sertraline compris entre moins de 1 µg/l à 10 µg/l. Les auteurs ont calculé que la quantité de sertraline absorbée par l'enfant allait de indétectable à 0,124 mg/jour. Les taux lactés étaient plus élevés chez les mères des enfants chez qui la sertraline était détectable. Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez les enfants.

Une étude de Kristensen et al (18) a suivi 8 femmes prenant environ 1 mg/kg/jour de sertraline. L'enfant recevait approximativement 0,9% et 1,32 % de la dose maternelle de sertraline et de N-desméthylsertraline. Ces 2 molécules étaient indétectables dans le sang des enfants. Dans une étude de Hendrick et al (11), la sertraline était détectée dans 24% des échantillons de sang des 30 enfants suivis, essentiellement lorsque la mère prenait quotidiennement 100 mg et plus de sertraline. Une étude de Epperson et al (19) a déterminé le degré de blocage du transport de la sérotonine chez des enfants allaités par une mère prenant de la sertraline. Si le taux plaquettaire maternel de sérotonine était abaissé de 70 à 96% chez ces mères, il n'était pas ou quasiment pas modifié chez les enfants, et les taux de produits actifs étaient indétectables chez eux.

### La venlafaxine (Effexor®)

L'excrétion lactée de la venlafaxine et de son métabolite actif, la O-desméthylvenlafaxine, a été étudiée par Ilett et al (20) chez 3 femmes. Leurs enfants étaient âgés de 10 jours, 1,3 mois et 6 mois. Le rapport lait / plasma calculé chez 2 femmes était en moyenne de 4,1 (2,8 à 4,8) pour la venlafaxine, et de 3,1 (2,8 à 3,8) pour la O-desméthylvenlafaxine. L'enfant recevait en moyenne 7,6% de la dose maternelle ajustée pour le poids de produit actif (3,1% de venlafaxine et 4,1% de O-desméthylvenlafaxine). La venlafaxine était indétectable dans le sérum des enfants, mais la O-desméthylvenlafaxine y était retrouvée au taux moyen de 100 µg/l. Tous les enfants étaient en bonne santé, leur croissance a été normale, et ils n'ont présenté aucun effet secondaire.

Une autre étude effectuée par les mêmes auteurs (21) sur 6 femmes et leurs 7 enfants a retrouvé un rapport lait / plasma de 2,5 en moyenne (2 à 3,2) pour la venlafaxine, et de 2,7 (2,3 à 3,2) pour la O-desméthylvenlafaxine. Le pic lacté était en moyenne de 1161 µg/l (588 à 1734 µg/l) de venlafaxine, et de 796 µg/l (362 à 1230 µg/l) pour la O-desméthylvenlafaxine. Les enfants recevaient en moyenne 6,4% (5,5 à 7,2%) de la dose maternelle de produit actif ajustée pour le poids. La venlafaxine a été détectée dans le sang d'un enfant (5 µg/l) ; la O-desméthylvenlafaxine était

retrouvée dans le sang de 4 enfants (3 à 38 µg/l). Aucun effet secondaire n'a été constaté, et tous les enfants étaient en bonne santé.

### En conclusion

La décision de poursuivre l'allaitement sous traitement antidépresseur doit être prise au cas par cas. Peu d'effets secondaires ont été rapportés dans la littérature médicale chez des enfants allaités par des mères traitées avec ces produits. Toutefois, d'autres études seraient nécessaires pour évaluer l'impact à long terme sur le développement de l'enfant. Ces antidépresseurs ont des effets secondaires importants, ainsi que de nombreuses interactions médicamenteuses. Ils se concentrent dans le cerveau. Dans tous les cas, l'enfant sera régulièrement suivi à la recherche de troubles digestifs, de sédation, d'agitation, d'irritabilité, et de succion peu efficace. Ce suivi sera particulièrement étroit si l'enfant est un prématuré ou un nouveau-né. Bien qu'il soit difficile de faire des recommandations totalement fiables, les données actuelles permettent de penser que la fluoxétine, souvent prescrite, ne constitue pas le premier choix pendant l'allaitement, en raison des effets secondaires qui ont été rapportés avec cette molécule. Le citalopram, la paroxétine ou la sertraline semblent par exemple être un meilleur choix.

### Références – Bibliographie :

1. *Citalopram and desmethylcitalopram concentrations in breast milk and in serum of mother and infant.* PN Jensen et al. *Ther Drug Mon* 1997 ; 19 : 236-39.
2. *Excretion of citalopram in breast milk.* O Spigset. *Br J Pharmacol* 1997 ; 44 : 295-98.
3. *Citalopram and desmethylcitalopram in human milk ; distribution, excretion and effects in breast-fed infants.* J Rampono et al. *Br J Clin Pharmacol* 2000 ; 50(3) : 263-68.
4. *Fluoxetine / norfluoxetine concentrations in human milk.* KJ Burch, BG Well. *Pediatrics* 1992 ; 89 : 676.
5. *Possible association between fluoxetine hydrochloride and colic in an infant.* BM Lester et al. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993 ; 32 : 1253-55.
6. *Excretion of fluoxetine and its metabolite in human breast milk.* A Taddio et al. *Pediatr Res* 1994 ; 35 : 149a.
7. *Fluoxetine and norfluoxetine concentrations in nursing infants and breast milk.* V Hendrick et al. *Biol Psychiatry* 2001 ; 50(10) : 775-82.
8. *Weight gain in infants breastfed by mothers who take fluoxetine.* CD Chambers et al. *Pediatrics* 1999 ; 104(5) : p.e61.
9. *Excretion of fluvoxamine in breast milk.* S Wright et al. *Br J Clin Pharmacol* 1991 ; 31 : 209.
10. *Fluvoxamine in breast milk and infant development.* K Yoshida et al. *Br J Clin Pharmacol* 1997 ; 44 : 210-11.
11. *Use of sertraline, paroxetine and fluvoxamine by nursing women.* V Hendrick, A Fukuchi, L Altshuler et al. *Br J Psychiatry* 2001 ; 179 : 163-66.
12. *Serum fluvoxamine levels in breastfed infants.* CM Piontek et al. *J Clin Psychiatry* 2001 ; 62 : 111-13.
13. *Excretion of paroxetine into breast milk.* R Ohman et al. *J Clin Psychiatry* 1999 ; 60(8) : 519-23.
14. *Paroxetine levels in postpartum depressed women, breast milk, and infant serum.* S Misri et al. *J Clin Psychiatry* 2000 ; 61 : 828-32.
15. *Paroxetine in human milk and nursing infants.* ZN Stowe et al. *Am J Psychiatry* 2000 ; 157 : 85-89.
16. *Antidepressant treatment during breast-feeding.* KL Wisner et al. *Am J Psychiatry* 1996 ; 153 : 1132-37.
17. *Sertraline and desmethylsertraline in human breast milk and nursing infants.* ZN Stowe et al. *Am J Psychiatry* 1997 ; 154 : 1255-60.
18. *Distribution and excretion of sertraline and N-desmethylsertraline in human milk.* Kristensen JH et al. *Br J Clin Pharmacol* 1998 May ; 45(5) : 453-457.
19. *Maternal sertraline treatment and serotonin transport in breast-feeding mother-infant pairs.* N Epperson, KA Czarkowski, D Ward-O'Brien et al. *Am J Psychiatry* 2001 ; 158(10) : 1631-37.
20. *Distribution and excretion of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine in human milk.* KF Ilett et al. *Br J Clin Pharmacol* 1998 ; 45 : 459-462.
21. *Distribution of venlafaxine and its O-desmethyl metabolite in human milk and their effects in breastfed infants.* KF Ilett et al. *Br J Clin Pharmacol* 2002 ; 53 : 17-22.
22. *Antidepressant use during lactation.* EA Winans. *J Hum Lact* 2001 ; 17(3) : 256-61.
23. *The transfer of selective serotonin reuptake inhibitors to human milk.* H Nordeng, YK Bergsholm, E Bohler, O Spigset. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001 ; 121(2) : 199-203.
24. *Médicaments et allaitement.* B de Schuiteneer, B de Coninck. Centre anti-poison de Bruxelles, 1996. Ed Arnette Blackwell.
25. *Drugs in pregnancy and lactation.* Briggs, Freeman, Yaffe. Ed Williams & Wilkins, Baltimore, 1998.
26. *Medications and mothers' milk.* T Hale, Ed Pharmasoft Medical Publishing, 2002.