

Le coin du prescripteur

Les anti-infectieux 2^{ème} partie

Les macrolides

Macrolides vrais

Le chef de file de cette classe d'antibiotique est l'érythromycine (Erythrocin[®], Abboticine[®], Egery[®], Ery[®], Erythrogram[®], Logécine[®]), qui reste un traitement de première intention dans les infections à Mycoplasmes, à Chlamydia, à Bordatella, et pour le traitement des légionelloses. Cette classe comprend aussi l'azythromycine (Azadose[®], Zithromax[®]), la clarithromycine (Naxy[®], Zeclar[®]), la dirithromycine (Dynabac[®]), la josamycine (Josacine[®]), la midécamycine (Mosil[®]), la roxithromycine (Claramid[®], Rulid[®]), et la spiramycine (Rovamycine[®]).

L'azythromycine, la clarithromycine et la roxithromycine ont une biodisponibilité orale plus importante que les autres molécules, et ce qui sera excrété dans le lait sera mieux absorbé par l'enfant. Les principaux effets secondaires rapportés avec les macrolides sont d'ordre digestifs : nausées, vomissements, diarrhées. Des sténoses du pylore ont été rapportées chez des enfants traités par macrolides, et un cas a été rapporté chez un enfant allaité par une mère ayant pris des macrolides. L'application d'une pommade ophtalmique à l'érythromycine chez un nourrisson permet le passage systémique du produit actif.

Les caractéristiques spécifiques de chacune de ces molécules doivent être prises en compte en cas de

prescription chez une femme allaitante. Toutefois, au vu des connaissances actuelles sur ces molécules, l'utilisation aux posologies habituelles d'un macrolide est compatible avec l'allaitement.

Macrolides apparentés

Après prise orale, la clindamycine (Dalacine[®]) est rapidement et presque complètement absorbée. En utilisation locale, 1,7% à 7,5% de la dose seront absorbés en fonction de l'utilisation. Par exemple, environ 4% du produit actif passe dans le sang après utilisation par voie vaginale. Les principaux effets secondaires sont d'ordre digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, colites), et un cas de colite pseudomembraneuse a été rapporté chez un enfant directement traité par clindamycine. Il existe peu de données sur son passage lacté, mais ce dernier semble insuffisant pour avoir un impact sur l'enfant allaité ; par ailleurs, la clindamycine est couramment utilisée en pédiatrie. Elle est considérée comme utilisable chez la femme allaitante.

La lincomycine (Lincocine[®]) passe faiblement dans le lait. Elle est liée à 72% aux protéines plasmatiques, et sa biodisponibilité orale est basse (< 30%). Aucun effet secondaire n'a été rapporté suite à son utilisation chez une femme allaitante. Surveiller chez l'enfant l'apparition éventuelle de troubles digestifs.

MACROLIDES	Rapport lait/plasma	Taux lacté	Dose maximale reçue par l'enfant / kg / jour	Posologie Pédiatrique mg / kg / jour
Macrolides vrais				
Azythromycine (Azadose [®] , Zithromax [®])		0,64 à 2,8 mg/l	0,4 à 0,72 mg	5 à 20 mg
Clarithromycine (Naxy [®] , Zeclar [®])	Pas de données			10 à 15 mg
Dirithromycine (Dynabac [®])	Pas de données			
Erythromycine (Erythrocin [®] , Abboticine [®] , Logécine [®] ...)	0,5 à 1,3	0,4 à 3,2 mg/l	0,06 à 1,3 mg	30 à 50 mg
Josamycine (Josacine [®])	Pas de données			30 à 75 mg
Midécamycine (Mosil)	Pas de données			
Roxythromycine (Claramid [®] , Rulid [®])		0,06 mg/l	0,26 à 0,50 mg	5 à 10 mg
Spiramycine (Rovamycine [®])	Pas de données			150 à 300.000 UI
Macrolides apparentés				
Clindamycine (Dalacine [®])	0,23	1 à 3,8 mg/l	0,5 à 1 mg	10 à 40 mg
Lincomycine (Lincocine [®])		0,50 à 2,4 mg/l	0,5 mg	10 à 30 mg
Pristinamycine (Pyostacine [®])	Pas de données			25 à 50 mg
Quinupristine-Dalfopristine (Synercid [®])	Pas de données			

Il n'existe pas de données sur l'excrétion lactée de la pristinamycine (Pyostacine®), qui est probablement aussi faible que celle des molécules proches. Elle est considérée comme compatible avec l'allaitement. On surveillera chez l'enfant la survenue éventuelle d'un effet secondaire (essentiellement diarrhée).

L'association quinupristine + dalfopriline, utilisée en milieu hospitalier, est efficace contre divers germes Gram + résistants à de nombreux autres antibiotiques. L'effet secondaire le plus souvent rapporté est la survenue de douleur ou d'inflammation locale après administration dans une perfusion. Les autres effets secondaires comportent nausées, vomissements, diarrhées, prurit, myalgie et arthralgies. Cette association n'est pas utilisée en pédiatrie, et il est préférable de l'éviter chez une mère allaitante. Toutefois, ses caractéristiques pharmacocinétiques donnent à penser qu'un passage lacté significatif est peu probable.

Les quinolones

Prises per os, les quinolones sont utilisées essentiellement en cas d'infections gastro-intestinales ou génito-urinaires. Les nouvelles molécules de cette classe, les

fluoroquinolones, ont un spectre d'activité plus large ; elles pénètrent bien dans les tissus (sauf la norfloxacine). Elles sont dans l'ensemble assez bien tolérées, les troubles digestifs étant les effets secondaires les plus fréquemment rapportés (5% des patients). Des cas de troubles neurologiques périphériques ont été rapportés, ainsi que réactions allergiques et de photosensibilité avec la loméfloxacine et la sparfloxacine. La sparfloxacine allonge l'espace QT chez 3% des patients, et de rares cas de torsades de pointe ont été rapportés.

Les caractéristiques des fluoroquinolones font qu'elles sont susceptibles de bien passer dans le lait lorsqu'elles sont prises par voie générale (l'utilisation locale donne lieu à un passage systémique faible). Elles ont longtemps été contre-indiquées chez les enfants, les adolescents, les femmes enceintes et allaitantes, en raison d'arthropathies constatées en expérimentation animale. Depuis 10 ans, elles ont cependant été largement utilisées en pédiatrie sans que cet effet soit observé (sauf avec la péfloxacine, avec laquelle des cas ont été rapportés). Elles sont considérées comme utilisables avec précautions, l'enfant étant surveillé (essentiellement troubles digestifs). Utiliser de préférence la lévofloxacine, l'ofloxacine, ou la norfloxacine (qui est couramment utilisée en pédiatrie au Japon).

QUINOLONNES	Rapport lait/plasma	Taux lacté	Dose maximale reçue par l'enfant / kg / jour	Posologie Pédiatrique mg / kg / jour
Quinolones				
Acide nalixidique (Négram®)	0,06 à 0,13	0,43 à 1,1 mg/l	0,25 mg	30 à 50 mg
Acide pipémidique (Pipram fort®)	Aucune donnée			
Fluméquine (Apurone®)		0,15 mg/l		
Rosoxacine (Eracine®)	Aucune donnée			
Fluoroquinolones				
Ciprofloxacine (Ciflox®)	0,85 à 2,14	0,2 à 3,7 mg	1 mg	40 mg
Enoxacine (Enoxor®)	Aucune donnée			
Lévofloxacine (Tavanic®)	Isomère racémique de l'ofloxacine (voir ofloxacine)			
Loméfloxacine (Décalogiflox®, Logiflox®)	Aucune donnée			
Norfloxacine (Noroxine®)		non détecté		7,5 mg
Ofloxacine (Ofloset®)	1 à 1,66	0,05 à 2,4 mg/l		10 à 15 mg
Péfloxacine (Péflacine®)	0,75 à 1	0,88 à 3,54 mg/l		
Sparfloxacine (Zagam®)	Aucune donnée			

Sulfamides

Les sulfamides sont utilisés tant localement que par voie générale, presque toujours en association. Les principaux effets secondaires sont digestifs, mais ils ont aussi provoqué des troubles allergiques, des anémies mégaloblastique ou des aplasies médullaires. La plupart sont fortement liés aux protéines plasmatiques, et lorsqu'ils sont utilisés chez un nourrisson, ils peuvent interférer avec la liaison de la bilirubine. Ils sont donc fortement déconseillés chez les prématurés et les enfants de moins de 4 semaines, et contre-indiqués chez les enfants souffrant d'un ictère ou d'un déficit en G-6-PD. Dans l'ensemble, leur excrétion lactée est faible.

Leur demi-vie est à prendre en compte, ainsi que leur absorption orale. Si le sulfafurazole (Pé Diazole®, en association avec l'érythromycine) a une demi-vie courte (6 heures), le sulfaméthoxazole (Bactrim®, Eusaprim®, en association avec le triméthoprime) a une demi-vie moyenne (9 à 12 heures), ainsi que la sulfadiazine (Adiazine®, environ 13 heures), et la sulfadoxine (Fansidar®, en association avec la pyriméthamine) a une demi-vie très longue (environ 6 jours). La plupart d'entre eux sont bien absorbés. Leur liaison aux protéines plasmatiques chez l'enfant est de 32 à 90%. Toutes ces spécialités sont utilisées en pédiatrie. Aucun effet secondaire n'a jamais été rapportés suite à l'utilisation de sulfamides par une mère allaitante. Les sulfamides sont considérés comme compatibles avec l'allaitement, sauf si l'enfant est prématuré, malade, ictérique, ou s'il présente un déficit en G6PD.

SULFAMIDES	Rapport lait/plasma	Taux lacté	Dose maximale reçue par l'enfant / kg / jour	Posologie Pédiatrique mg / kg / jour
Sulfadiazine (Adiazine [®])		Manque de données		150 mg
Sulfadoxine (Fansidar [®])		Manque de données		50 mg
Sulfafurazole (Pédiazole [®])		Manque de données		150 mg
Sulfaguanidine (Litoxol [®])		Manque de données		100 mg
Sulfaméthoxazole (Bactrim [®] , Eusaprim [®])	0,06 à 1,2	4 à 5,34 mg/l	1,4 mg	30 à 50 mg

Les imidazoles

Cette classe comprend le métronidazole (Flagyl[®], Métronidazole Braun[®]), l'ornidazole (Ornidazole Copper[®], Tibéral Roche[®]), et le tinidazole (Fasigyne[®]). Ces molécules sont utilisées en pédiatrie.

Le métronidazole est la seule molécule dont l'excrétion lactée a été étudiée. Il est rapidement et presque complètement absorbé après prise orale, et il a une bonne pénétration tissulaire. 19 à 56% du produit actif passe dans le sang après utilisation vaginale. Les principaux effets secondaires sont des nausées, des diarrhées, une stomatite, une sécheresse buccale, et un goût métallique. Il peut aussi avoir un effet similaire à celui du disulfirame en cas de consommation d'alcool. Des cas rares d'effets iatrogènes neurologiques ont été rapportés. Lorsque la mère prenait 200 mg de métronidazole 3 fois par jour, la quantité reçue par le petit nourrisson était de 3 mg/kg pour une absorption de 500 ml de lait par jour, ce qui est très inférieur à la posologie pédiatrique en cas d'amibiase, qui est de 20 à 40 mg/kg/jour. Lorsque la mère prenait 400 mg de métronidazole par jour, le taux lacté le plus élevé était en moyenne de 15,5 mg, et le taux sérique des enfants allait de 1,7 à 2,41 mg/l, soit nettement moins que le taux sérique thérapeutique (15 à 20 mg/l). Chez des mères qui prenaient soit 600 mg, soit 1200 mg par jour de métronidazole, le taux lacté était respectivement de 5,7 et 14,4 mg/l, et le taux sérique chez les enfants allait respectivement de 0,3 à 1,4 mg/l et de 0,6 à 4,9 mg/l. Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez les enfants allaités par une mère traitée par métronidazole, et aucun effet secondaire sérieux n'a été rapporté chez des enfants traités par ce produit (traitement de première intention en pédiatrie pour certaines parasitoses).

L'ornidazole est utilisé en pédiatrie à la posologie de 20 à 30 mg/kg/jour. Il est bien absorbé per os, et sa fixation aux protéines plasmatiques est < 15%. Sa demi-vie est de 12 à 14 heures.

La posologie pédiatrique **du tinidazole** est de 50 à 70 mg/kg/jour. Il présente des caractéristiques pharmacocinétiques similaires à celles de l'ornidazole.

Les antiseptiques urinaires

La nitrofurantoïne (Furadoïne[®], Microdoïne[®])

Elle est utilisée per os pour le traitement des infections urinaires, et pour le traitement prophylactique au long cours de la bactériurie. Elle peut induire une hémolyse chez les personnes souffrant d'un déficit en G6PD. Les effets

secondaires rapportés sont essentiellement digestifs. Elle passe très peu dans le lait ; le rapport lait / plasma est de 0,27 à 0,31, et le taux lacté maximum relevé était de 0,5 mg/l. La posologie pédiatrique est de 5 à 7 mg/kg/jour. Elle est considérée comme compatible avec l'allaitement.

La méthénamine (Mictasol[®])

Son activité est reliée à son hydrolyse en milieu acide, avec libération de formaldéhyde. Elle est souvent combinée avec un acide (mandélique ou hippurique). Les effets secondaires sont des nausées, des vomissements, des diarrhées, une dysurie. Elle a été utilisée chez des enfants âgés de 6 à 12 ans. Le rapport lait / plasma est d'environ 1.

La fosfomycine (Fosfocine[®], Monuril[®], Uridoz[®])

Elle est utilisée pour le traitement « minute » des infections urinaires non compliquées. Les effets secondaires les plus courants sont à type de diarrhée, sensation ébrieuse, céphalées et vaginite. Des effets secondaires sévères ont été rapportés : œdème, aplasie, nécrose hépatique, mégacolon toxique. Il n'existe qu'une seule étude sur son excrétion lactée, et le fabricant fait état d'un taux lacté très bas, sans aucune précision. Elle a été utilisée chez des nourrissons et des enfants à la posologie de 100 à 200 mg/kg/jour, mais au vu du peu de données existantes il est préférable d'utiliser un produit mieux connu.

Les phénicolés

Le chloramphénicol (Cébénicol[®], Chloramphénicol Faure[®])

Il est fortement lipophile et a un large volume de distribution, y compris le système nerveux et le lait. Au vu de ses effets secondaires potentiels gravissimes et en dépit de son efficacité, son utilisation par voie générale est réservée, chez les enfants comme chez les adultes, aux infections graves contre lesquelles aucun autre antibiotique n'est efficace. Il est en effet responsable d'anémies aplasiques non dose-dépendantes généralement mortelles. Le syndrome gris (collapsus avec coloration grise permanente de la peau) a été décrit chez des nourrissons traités par chloramphénicol ; ce syndrome potentiellement mortel est dose dépendant.

Le passage lacté du chloramphénicol est faible. Avec des posologies maternelles de 250 à 500 mg 4 fois par jour, le taux lacté allait de 0,54 à 6,10 mg/l (posologie pédiatrique : 50 à 100 mg/kg/jour). Même si le chloramphénicol n'est pas considéré comme contre-indiqué pendant l'allaitement par

l'Académie Américaine de Pédiatrie, la gravité de ses effets secondaires potentiels amène à le **contre-indiquer** par voie générale pendant l'allaitement.

Les choses sont moins claires pour ce qui est des topiques ophtalmologiques. Bien que les préparations locales à usage ophtalmiques ne donnent pas lieu à un passage systémique quantifiable, des cas d'atteintes médullaires ont été rapportés suite à un tel usage, et même une utilisation locale est déconseillée chez les personnes ayant d'autres facteurs de risque de dyscrasie sanguine. Il est donc préférable de les éviter aussi chez la femme allaitante.

Le thiamphénicol (Thiophénicol®)

Il est très faiblement lié aux protéines plasmatiques (environ 10%) et sa demi-vie est en moyenne de 2 à 3 heures. Ses principaux effets secondaires sont hématologiques, mais ils sont habituellement moins sévères que ceux du chloramphénicol. Il reste cependant indispensable d'en limiter l'utilisation au traitement des infections pour lesquelles aucun autre antibiotique n'est efficace. Il est utilisé en pédiatrie à la posologie de 30 à 100 mg/kg/jour. Au vu de ses effets secondaires potentiels, son utilisation pendant l'allaitement est déconseillée.

Divers antibactériens

L'acide fusidique (Fucidine®)

Il est très fortement lié aux protéines plasmatiques (97 à 99,8%), et sa demi-vie plasmatique est de 2 à 3 heures. Il existe très peu de données sur son excretion lactée ; la seule étude effectuée a retrouvé un taux lacté de 0,02 mg/l, l'enfant recevant 0,005 mg/kg/jour. Il est utilisée chez les nourrissons à la posologie de 40 à 60 mg/kg/jour.

La colistine (Colimycine®)

Elle est utilisée par voie orale pour le traitement des diarrhées, et n'est alors quasiment pas absorbée ; cette voie d'administration ne donnera lieu à aucune excretion lactée.

Elle est utilisée en IM ou en IV pour des infections systémiques. Sa demi-vie est alors de 2 à 3 heures, elle est liée à 15% aux protéines plasmatique. Les 2 études effectuées sur son passage lacté ont rapporté un rapport lait/plasma de 0,18%, avec un taux lacté de 5000 à 6500 UI/l. Elle est utilisée en pédiatrie (y compris chez le prématuré) à la posologie de 50.000 à 100.000 UI/kg/jour en IM ou en IV.

Les nitrofuranes

Ce sont des antiseptiques intestinaux dont l'excretion lactée n'a pas été étudiée.

Le nifuroxazide (Bifix®, Ercéfuryl®, Ercéryl®, Lumifurex Gé®, Panfurex Gé®, Septidiaryl®) n'est quasiment pas absorbé par la muqueuse intestinale lorsque cette dernière n'est pas lésée. Il est utilisé chez les nourrissons à la posologie de 220 à 440 mg/jour. Il est considéré comme compatible avec l'allaitement.

Il en est de même pour le **nifurzide** (Ricridène®), qui présente des caractéristiques similaires, et qui est utilisé chez les nourrissons à la posologie de 10 mg/kg/jour.

Références

- *Use of anti-infective agents during lactation : Part 2. Aminoglycosides, macrolides, quinolones, sulfonamides, trimethoprim, tetracyclines, chloramphenicol, clindamycin and metronidazole. KG Chin, CE McPherson, M Hoffman, A Kutchta, C Mactal-Haaf. JHL 2001; 17(1) : 54-65.*
- *Use of anti-infective agents during lactation, Part 3 : antivirals, antifungals, and urinary antiseptics. C Mactal-Haaf, M Hoffman, A Kutchta. JHL 2001 ; 17(2) : 160-66.*
- *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, 2000.*