



Le coin du prescripteur



Antirhumatismaux (1^{ère} partie)

Les maladies rhumatismales les plus fréquentes chez la femme en âge de procréer sont le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, la sclérodermie et rarement la maladie de Behcet. La grossesse peut améliorer certaines de ces pathologies rhumatismales et peut parfois les révéler. Dans de nombreux cas, une aggravation survient dans les 3 mois qui suivent l'accouchement. Et ces femmes dont le traitement pourra avoir été stoppé pendant la grossesse, devront habituellement reprendre un traitement pendant l'allaitement, ne serait-ce que pour pouvoir s'occuper correctement de leur bébé. En effet, ces pathologies peuvent induire une impotence fonctionnelle plus ou moins marquée en raison de la douleur et de la raideur qu'elles induisent. Les données sur l'excrétion lactée des médicaments utilisés restent globalement succinctes ; dans bon nombre de cas, il existe peu de données sur l'impact éventuel d'un traitement maternel antirhumatismal chez l'enfant allaité. Les produits les plus fréquemment utilisés sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les corticoïdes et les immunosuppresseurs.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Ce sont des acides faibles, qui passent peu dans le lait. Les études sur le sujet ont fait état de taux lactés bas pour **l'indométacine**, le **naproxène**, le **ibuprofène**, le **piroxicam**, le **diclofénac**, le **kétoprofène**, le **célécoxib** et le **paracétamol**. Le passage lacté de l'acide acétylsalicylique est d'autant plus élevé que la posologie maternelle est importante, selon une relation non linéaire. Son utilisation au long cours à des posologies élevées peut induire une accumulation dans le lait, raison pour laquelle il est déconseillé dans ce cadre.

Pour minimiser l'impact éventuel sur l'enfant allaité, ces produits peuvent être pris au moment de la tétée ou juste après quand ils ont une courte demi-vie. Les produits qui ont une longue demi-vie, comme le piroxicam, ne sont pas un bon choix. L'ibuprofène représente le meilleur choix pendant l'allaitement en raison de son passage extrêmement faible dans le lait, de sa courte demi-vie, et de son utilisation pédiatrique à des posologies considérablement plus élevées que ce qui est susceptible de passer dans le lait maternel. Voir le numéro 55 des Dossiers de l'Allaitement pour des données détaillées sur ces produits.

Les corticoïdes

Le passage lacté de la **prednisone**, de la **prednisolone** et de la **méthylprednisolone** a fait l'objet d'un certain nombre d'études. Le pic lacté survient environ 2 heures après la prise, et le taux lacté baisse rapidement ensuite. En fonction de la posologie maternelle, le pic lacté allait de 17 à 317 µg/l, avec un rapport lacté allant de moins de 0,1 à 0,25. L'enfant allaité reçoit moins de 0,1% de la posologie maternelle, une quantité qui représente moins de 10% de sa production endogène de cortisol, et aucun effet secondaire n'est attendu même avec des posolo-

gies maternelles élevées. Des études qui ont suivi au total 21 enfants qui ont été allaités par une mère suivant une corticothérapie au long cours ont confirmé cette absence d'effets secondaires. Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la dexaméthasone, de la bétaméthasone ou de la triamcinolone pendant l'allaitement. Dans l'ensemble, les corticoïdes passent faiblement dans le lait, même lorsqu'ils sont administrés à des doses massives, et ils en sont rapidement éliminés. Voir le numéro 74 des Dossiers de l'Allaitement pour des données détaillées sur les corticoïdes.

La chloroquine (Nivaquine®)

Elle est liée à 50-70% aux protéines plasmatiques. Sa demi-vie est de 10 à 30 jours. La posologie pédiatrique de base est de 25 mg/kg sur 3 jours ; la prophylaxie néonatale de la malaria est de 1,7 mg/kg/jour. Un article porte sur le cas d'une femme ayant pris 100 mg de chloroquine 6 fois par jour pendant 2 jours, puis 3 fois par jour pendant 3 jours (*Deturmeny*). Le taux lacté maximal de chloroquine et de ses métabolites était de 4,3 mg/l, et le bébé recevait au maximum 3,87 mg/jour de produit actif.

Une étude sur 9 femmes qui ont pris au total 25 mg de chloroquine base (produit actif) sur une période de 3 jours a suivi l'excrétion lactée pendant les 28 jours suivant la dernière prise. La chloroquine était toujours détectable dans le lait au bout de 28 jours (*Witte*). L'excrétion lactée a été suivie pendant 9 jours chez 3 femmes qui ont pris une dose unique de 600 mg de chloroquine base entre J2 et J5. Sur la base d'une consommation quotidienne d'un litre de lait maternel, les nourrissons recevaient une dose représentant en moyenne 3,1% de la posologie maternelle ajustée pour le poids, et au maximum 0,19 mg/j pendant les 9 jours (*Edstein*). Une étude sur 11 femmes ayant pris une dose unique de 600 mg de chloroquine a suivi l'excrétion lactée pendant les 7 jours suivants, et a retrouvé un taux lacté maximal de 4,4 mg/l (*Ogunbona*) ; le rapport lait/plasma était de 6,6 pour la chloroquine et de 1,5 pour la déséthylchloroquine (le principal métabolite). On a retrouvé 4 µg de chloroquine et 0,5 µg de déséthylchloroquine dans les urines de 24 heures de 4 des enfants. Une autre équipe a retrouvé un taux lacté maximal de 0,32 mg/l 2 heures après administration IM de 5 mg/kg, avec un rapport lait/plasma maximal de 0,46 (*Akintonwa*).

Le pic lacté de chloroquine, constaté après la prise d'une dose unique de 300 mg de chloroquine base chez 6 femmes allaitant un enfant de 2 à 2,5 mois, était de 3,97 mg/l (*Ette*). La demi-vie lactée était en moyenne de 132 heures, et les auteurs estimaient qu'un bébé exclusivement allaité recevrait 0,55% de la dose maternelle (non ajustée pour le poids) sur 24 heures. Une étude a suivi des femmes qui prenaient 300 mg/semaine de chloroquine pendant leur grossesse, puis 100 mg/jour pendant les 10 derniers jours de leur grossesse et les 10 premiers jours post-partum (*Boelaert*). Le taux lacté médian était de 352 µg/l. Le taux lacté de chloroquine et de déséthylchloroquine (son métabolite actif) a été suivi pendant 3 jours chez 16 femmes qui

recevaient quotidiennement 465 mg de chloroquine base à partir de J1 (*Law*). Des échantillons de lait de début et de fin de tétée ont été recueillis à J3, J4, J5, J10, J18-22. Il existait d'importantes variations individuelles, avec un taux lacté de chloroquine allant de 44 à 336 µg/l, et de 26 à 175 µg/l de déséthylchloroquine. Le bébé allaité recevait en moyenne 34 µg/kg/jour de chloroquine, et 97 µg/kg/jour de déséthylchloroquine, soit respectivement 2,3% et 1% de la dose maternelle ajustée pour le poids.

On peut estimer que, dans l'ensemble, l'enfant allaité reçoit 2,2 à 4,2% de la dose maternelle, une quantité qui est très peu susceptible d'avoir un impact sur le bébé allaité. La chloroquine est considérée comme utilisable pendant l'allaitement, et elle est couramment utilisée chez les mères allaitantes dans les zones d'endémie de malaria. Aucun effet secondaire n'a été rapporté, mais en raison de la très longue demi-vie de la chloroquine, une accumulation dans le lait est à envisager en cas de traitement au long cours. L'enfant devra alors être étroitement suivi (troubles digestifs, hypotension, hémolyse, ictère, en particulier si l'enfant est prématuré ou âgé de moins d'un mois).

L'hydroxychloroquine (Plaquenil®)

Elle est commercialisée en France sous forme de sulfate, le produit actif (base) représentant environ 75% du sel. Sa demi-vie est de 18 à 30 jours, et elle est encore détectable dans le lait 50 jours après arrêt du traitement. Son excrétion lactée a été étudiée chez des femmes qui en prenaient 200 à 400 mg base/jour, quelques jours après le début du traitement chez l'une des femmes, et après une durée prolongée de traitement chez les 3 autres. Le pic lacté survenait environ 2 heures après la prise, et le taux lacté baissait au bout de 9 heures. Une étude a suivi une femme qui allaitait un bébé de 9 mois (*Nation*). Après 6 semaines de traitement par 310 mg/jour (base), le taux lacté était respectivement de 1,46 mg/l, 1,09 mg/l, et 0,85 mg/l 2 et 14 heures après la prise, et 17,7 heures après la prise du lendemain, soit une quantité moyenne de 1,1 mg/l. La quantité absorbée par l'enfant représentait 2% de la dose maternelle ajustée pour le poids. Chez 2 femmes qui en prenaient 200 mg (150 mg base) 1 à 2 fois par jour, le taux lacté était de 0,34 et 1,42 mg/l à un moment non spécifié après la prise. Les auteurs estimaient que les enfants recevaient respectivement 0,06 et 0,2 mg/kg/jour d'hydroxychloroquine (*Costedoat-Chalumeau, 2002*). Ces mêmes auteurs ont suivi 4 autres femmes chez qui le taux lacté était respectivement de 0,34, 1,42, 1,13 et 1,39 mg/l à des moments non précisés par rapport à la prise de 200 à 400 mg/jour d'hydroxychloroquine (*Costedoat-Chalumeau, 2004*). Chez une femme prenant 400 mg/jour d'hydroxychloroquine, le taux lacté le plus élevé était de 10,6 µg/l, entre 3 et 12 heures après la 4^{ème} dose. Pendant les premières 48 heures du traitement, 3,2 µg de produit actif avait été excrété dans son lait, soit 0,0005% de la dose maternelle (*Østensen, 1985*).

L'impact de l'exposition via le lait maternel a été évalué chez 5 enfants qui ont été allaités pendant 4 semaines à 30 mois (*Cimaz*), ainsi que chez 13 enfants dans une autre étude (*Motta*). Aucune anomalie n'a été détectée chez eux, que ce soit sur le plan rétinien, moteur, ou de la croissance. Il semble donc que les bénéfices de l'allaitement sont supérieurs aux risques liés à l'exposition au long cours à ces faibles doses d'hydroxychloroquine, en dépit de sa longue persistance dans l'organisme, et de ses capacités d'accumulation. La posologie pédiatrique pour la prophylaxie de la malaria est de 5 mg/kg/semaine (base). L'enfant sera régulièrement suivi à la recherche d'une dyscrasie sanguine.

D-Pénicillamine et tiopronine

La **tiopronine** (Acadione®), ou N-(2-mercaptopropionyl) glycine, est un dissolvant des calculs de cystine, apparentée à D-pénicillamine. Il n'existe aucune donnée sur son utilisation pendant la grossesse et l'allaitement. Une étude a évalué son impact en tant qu'inhibiteur de la lactation par rapport à un placebo et à la bromocriptine chez des femmes qui en ont pris 200 ou 500 mg/jour pendant 14 jours (*Akrivis*). A ces doses, la tiopronine était presque aussi efficace que la bromocriptine pour abaisser le taux de prolactine et supprimer la lactation, et avait beaucoup moins d'effets secondaires. En l'absence de données sur son passage lacté et au vu de son impact inhibiteur de la lactation, elle est déconseillée chez la mère allaitante.

Il existe très peu de données sur l'utilisation de la **D-pénicillamine** (Trolovol®) pendant l'allaitement. Certains estiment que son passage lacté devrait être faible, au vu de sa liaison aux protéines plasmatiques (80%) et de sa demi-vie courte (environ 2 heures). Elle est utilisée comme chélateur en cas d'intoxication par certains métaux, et elle abaisse le taux lacté de cuivre et de zinc (*Shiga*). Une femme prenant 1500 mg/jour de pénicillamine a allaité pendant 3 mois sans que l'enfant présente d'effet secondaire (*Gregory*). Il en allait de même chez une autre femme qui en prenait 750 mg/jour, et qui a allaité 2 enfants successifs pendant plus de 3 mois (*Messner*). Une supplémentation en zinc et en cuivre de l'enfant allaité pourra être utile.

Les sels d'or (Allochrysin® , Ridauran®)

Ce sont des produits toxiques, et ils persistent très longtemps dans l'organisme. 5 rapports de cas d'allaitement d'un enfant par une mère traitée par sels d'or ont été publiés. Le taux lacté d'aurothiomalate allait de 0,022 à 0,04 mg/l chez une femme qui en avait reçu 50 mg/semaine pendant 7 semaines. Son enfant a présenté un œdème facial transitoire d'origine inexpliquée à l'âge de 18 mois, soit 3 mois après l'arrêt du traitement. Aucun autre effet secondaire n'a été rapporté (*Bell*). Chez 2 femmes qui ont reçu respectivement 50 et 70 mg d'aurothiomalate, des échantillons de lait ont été collectés à des intervalles variés (*Østensen, 1986*). Le rapport lait/plasma allait de 0,01 à 0,2, et les auteurs ont calculé que les enfants allaités recevaient environ 20% de la dose maternelle. Une femme déjà traitée par sels d'or pendant sa grossesse a souhaité allaiter en poursuivant son traitement (10 mg/mois d'aurothiomalate). Le taux lacté allait de 15 à 93 µg/l, avec un rapport lait/plasma qui allait de 0,02 à 0,07 après J7. Le taux sérique chez l'enfant était de 51 µg/l à J72 (*Bennett*). Le taux sérique et lacté a été suivi chez une mère qui en a pris pendant 20 semaines (50 mg/semaine). Ce dernier était de 41 µg/l en moyenne. Les auteurs ont calculé que seulement 0,71% de la dose maternelle était excrété dans le lait chaque semaine. L'or était indétectable dans le sang et les urines de l'enfant, et les auteurs estiment qu'il est improbable que l'enfant allaité absorbe des quantités significatives d'or (*Rooney*). Enfin, l'étude la plus ancienne faisait état d'un taux lacté de 8,6 à 9,9 mg/l d'or chez une femme qui en avait reçu au total 135 mg (*Blau*), soit un taux beaucoup plus élevé que ce qui a été constaté par les études suivantes.

Il semble donc que l'excrétion lactée des sels d'or soit faible. Par ailleurs, ils sont administrés en injections, et leur biodisponibilité orale est de 20 à 25%. Toutefois, ils persistent très longtemps dans l'organisme. L'utilisation au long cours pendant l'allaitement est déconseillée, même si l'Académie Américaine de Pédiatrie considère les sels d'or comme utilisables.

La sulfasalazine (Salazopyrine®)

C'est une combinaison de sulfapyridine et d'acide 5-aminosalicylique (5-ASA). La sulfapyridine est métabolisée en composés acétylés et glucuronisés, et elle est à l'origine de l'essentiel des effets secondaires de la sulfasalazine. Chez 12 femmes prenant 1 à 2,6 g/jour de sulfasalazine, le taux lacté de sulfasalazine et d'acide 5-aminosalicylique était très faible ou indétectable, tandis que le taux lacté de sulfapyridine représentait 40 à 50% du taux sérique (*Järnereau*). Dans une étude sur 8 enfants allaités dont la mère prenait en moyenne 2,6 g/jour de sulfasalazine, les auteurs concluaient que le passage lacté de la sulfasalazine était négligeable (*Esbjorner*). Une autre étude a évalué les métabolites présents dans le lait maternel sur une période de 2 mois de traitement à la posologie de 2 g/jour (*Berlin*). De multiples échantillons de lait et des urines de l'enfant ont été collectés pour recherche de la sulfasalazine et de ses métabolites. La sulfapyridine et ses métabolites étaient présents dans le lait maternel, à un taux compris entre 3,2 et 13 mg/l, mais pas la sulfasalazine. Le rapport lait/plasma de la sulfapyridine allait de 0,60 à 0,63, et son taux dans les urines de l'enfant était de 3 à 4 mg/l, ce qui correspondait à une excrétion totale quotidienne de 1,2 à 1,6 mg, soit 30 à 40% de la quantité présente dans le lait. L'enfant n'a présenté aucun effet secondaire. Une étude a évalué l'utilisation de salazosulfapyridine chez 7 femmes enceintes qui en prenaient 3 g/jour, dont 3 ont été suivies pendant l'allaitement (*Christensen, 1987*). Seules des traces de 5-ASA ont été détectées dans le lait maternel. La même équipe a mesuré le taux lacté de 5-ASA sur une période de 24 heures 2 à 4 semaines après l'accouchement chez 13 femmes (*Christensen, 1994*). Ce taux était faible, avec d'importantes variations individuelles, et en fonction du temps écoulé depuis la prise. Les auteurs estimaient que le nourrisson recevait moins de 15 mg/jour de produit actif.

Un bébé exclusivement allaité de 3 mois a présenté une diarrhée sanglante, pour laquelle aucune autre cause que le traitement maternel par sulfasalazine n'a été retrouvée (*Branski*). La coloscopie a constaté une inflammation et des érosions muqueuses. Le bébé avait un taux sérique de sulfapyridine de 5,3 mg/l, soit un taux plus élevé que ce qui a été constaté par d'autres études. La diarrhée a disparu 2 à 3 jours après l'arrêt du traitement maternel. Les auteurs estimaient que cette diarrhée était probablement en rapport avec une allergie à la sulfapyridine. Un groupe de chercheurs affirme avoir 10 années d'expérience d'utilisation de la sulfasalazine chez des mères allaitantes, et n'a jamais constaté d'effet secondaire chez leurs enfants allaités (*Azad Khan*). La sulfapyridine était susceptible de provoquer des diarrhées chez l'enfant allaité (*Nelis*), mais une autre étude n'a pas constaté d'augmentation de la prévalence des diarrhées chez des enfants allaités par une mère traitée par sulfasalazine (*Moretti*). Si la sulfasalazine est considérée comme compatible avec l'allaitement, il est recommandé de l'utiliser avec précaution si l'enfant est prématuré ou s'il présente un ictère. Il est prudent de suivre régulièrement l'enfant allaité en cas de traitement maternel.

Références

- *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.
- *Ostensen M, Motta M. Therapy insight : the use of antirheumatic drugs during nursing*. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007 ; 3(7) : 400-6.

Ainsi que :

- Akintonwa A, Gbajumo SA, Biola Mabadeje AF. Placental and milk transfer of chloroquine in humans. *Ther Drug Monit* 1988 ; 10 : 147-9.
- Akkrivis C, et al. Inhibition of puerperal lactation with 2-mercaptopyrionyl-glycine. *Eur J Clin Pharmacol* 2000 ; 56(9-10) : 621-3.
- Azad Khan AK, Truelove SC. Placental and mammary transfer of sulfasalazine. *Br Med J*. 1979 ; 2 : 1553.
- Bell RA, Dale IM. Gold secretion in maternal milk. *Arthritis Rheum* 1976 ; 19 : 1374.
- Bennett PN et al. Use of sodium aurothiomalate during lactation. *Br J Clin Pharmacol* 1990 ; 29 : 777-9.
- Berlin CM Jr, Yaffe SJ. Disposition of salicylazosulfapyridine (Azulfidine) and metabolites in human breast milk. *Dev Pharmacol Ther* 1980 ; 1 : 31-9.
- Blau SP. Metabolism of gold during lactation. *Arthritis Rheum* 1973 ; 16 : 777-8.
- Boelaert JR et al. Chloroquine accumulates in breast-milk cells : potential impact in the prophylaxis of postnatal mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS* 2001 ; 15 : 2205-7.
- Branski D et al. Bloody diarrhea—a possible complication of sulfasalazine transferred through human breast milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986 ; 5 : 316-7.
- Christensen LA et al. Salazosulfapyridine and metabolites in fetal and maternal body fluids with special reference to 5-aminosalicylic acid. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1987 ; 66 : 433-5.
- Christensen LA et al. Disposition of 5-aminosalicylic acid and N-acetyl-5-aminosalicylic acid in fetal and maternal body fluids during treatment with different 5-aminosalicylic acid preparations. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994 ; 73(5) : 399-402.
- Cimaz R et al. Electroretinograms of children born to mothers treated with hydroxychloroquine during pregnancy and breast-feeding : comment on the article by Costedoat-Chalumeau et al. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 : 3056-7.
- Costedoat-Chalumeau N et al. Evidence of transplacental passage of hydroxychloroquine in humans. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 1123-4.
- Costedoat-Chalumeau N et al. Electroretinograms of children born to mothers treated with hydroxychloroquine during pregnancy and breast-feeding : comment on the article by Costedoat-Chalumeau et al. *Arthritis Rheum*. 2004 ; 50 : 3057-8.
- Deturmeny E et al. Le passage de la chloroquine dans le lait maternel sur un cas. *Thérapie* 1984 ; 39 : 438-40.
- Edstein MD et al. Excretion of chloroquine, dapsone and pyrimethamine in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1986 ; 22 : 733-5.
- Esbjorner E, Jarnerot G, Wranne L. Sulphasalazine and sulphapyridine serum levels in children to mothers treated with sulphasalazine during pregnancy and lactation. *Acta Paediatr Scand* 1987 ; 76 : 137-42.
- Ette EI et al. Chloroquine in human milk. *J Clin Pharmacol* 1987 ; 27 : 499-502.
- Gregory MC, Mansell MA. Pregnancy and cystinuria. *Lancet*. 1983 ; 2 : 1158-60.
- Järnerot G, Into-Malberg MB. Sulphasalazine treatment during breast feeding. *Scand J Gastroenterol* 1979 ; 14 : 869-71.
- Law I et al. Transfer of chloroquine and desethylchloroquine across the placenta and into milk in Melanesian mothers. *Br J Clin Pharmacol* 2008 ; 65(5) : 674-9.
- Messner U et al. Wilson disease and pregnancy. Review of the literature and case report. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1998 ; 202 : 77-9.
- Moretti ME et al. Prospective follow-up of infants exposed to 5-aminosalicylic acid containing drugs through maternal milk. *J Clin Pharmacol* 1998 ; 38 (Suppl) : 867.
- Motta M et al. Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. *J Perinatol* 2005 ; 25 : 86-9.
- Nation RL et al. Excretion of hydroxychloroquine in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1984 ; 17 : 368-9.
- Nelis GF. Diarrhoea due to 5-aminosalicylic acid in breast milk. *Lancet*. 1989 ; 333 : 383.
- Ogunbona FA et al. Excretion of chloroquine and desethylchloroquine in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1987 ; 23 : 473-6.
- Østensen M et al. Excretion of gold into human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1986 ; 31 : 251-2.
- Østensen M et al. Hydroxychloroquine in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1985 ; 28 : 357.
- Rooney TW et al. Gold pharmacokinetics in breast milk and serum of a lactating woman. *J Rheumatol* 1987 ; 14(6) : 1120-2.
- Shiga K et al. Copper and zinc concentrations in the breast milk of mothers with Wilson disease and effects on infants. *J Inher Metab Dis* 2006 ; 29 (Suppl) 1 : 139.
- Witte AMC et al. Field evaluation of the use of an ELISA to detect chloroquine and its metabolites in blood, urine and breast-milk. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990 ; 84 : 521-5.