



Le coin du prescripteur



Antirhumatismaux (2^{ème} partie)

L'azathioprine (Imurel®)

L'azathioprine et son principal métabolite, la 6-mercaptopurine (6-MP), sont métabolisées en 6-méthylmercaptopurine, thioguanine et 6-thioguanine, qui inhibent la synthèse des purines. Il existe une importante variabilité individuelle dans la réponse, qui est d'origine génétique, et liée à l'activité de la thiopurine méthyltransférase (TPMT). On peut effectuer un génotypage au moment de la prescription.

Quatre enfants ont été allaités alors que leur mère était traitée au long cours par azathioprine (25 à 100 mg/jour) et méthylprednisolone, suite à une transplantation rénale. Tous ces enfants avaient un suivi biologique normal et leur croissance a été normale (Coulam, 1982 ; Grekas, 1984). Le taux lacté d'IgA a été mesuré chez l'une de ces mères, et il était normal. 6 enfants ont été allaités pendant des durées allant jusqu'à 12 mois par des mères prenant 50 à 100 mg/jour d'azathioprine (toutes prenant également de la cyclosporine et de la prednisolone) suite à une transplantation. Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez eux, et leur croissance a été parfaitement normale (Nyberg). Un enfant a été exclusivement allaité pendant 10,5 mois alors que sa mère prenait de l'azathioprine (100 mg/jour), de la cyclosporine et de la prednisone. L'allaitement s'est poursuivi jusqu'à 2 ans parallèlement à l'introduction d'autres aliments. Cette mère a allaité un second enfant alors qu'elle prenait toujours le même traitement (Thiagarajan).

Chez 4 enfants exclusivement ou presque exclusivement allaités par une mère prenant 1,2 à 2,1 mg/kg/jour d'azathioprine, aucun effet secondaire n'a été constaté (Gardiner, 2006). Les auteurs ont rapporté par la suite 2 cas supplémentaires, avec les mêmes conclusions (Gardiner, 2007). Dans une autre étude, 4 enfants étaient allaités (caractère exclusif non précisé) par des mères prenant 50 à 100 mg/jour d'azathioprine. Toutes ces mères prenaient également d'autres immunosuppresseurs. Là encore, aucun effet secondaire n'a été constaté (Moretti). 6 enfants ont été suivis tous les mois pendant toute la durée de l'allaitement, avec bilan biologique (doses d'azathioprine, autres traitements pris par la mère et durée de l'allaitement non précisés). L'un des enfants a présenté une anémie, et la mère a sévré ; le suivi des autres enfants était normal (Khare). Aucun effet secondaire n'a été constaté chez 10 enfants, dont 3 prématurés, allaités par une mère prenant 75 à 150 mg/jour d'azathioprine (Sau). Chez 7 enfants, un bilan sanguin a été effectué pendant le premier mois post-partum. Le taux de neutrophiles était à la limite inférieure de la normale chez un enfant, mais le taux global de leucocytes était normal.

Une étude a suivi 3 enfants dont la mère prenait de l'azathioprine (100 à 175 mg/jour), de la prednisolone et de l'infliximab. L'un des enfants a été allaité pendant 12 mois et les 2 autres pendant plus de 4 mois. Leurs bilans biologiques étaient normaux, ainsi que les paramètres de leur croissance (Bernard). Et une étude sur des femmes traitées par azathioprine (dosage non précisé) pour une hépatite auto-immune a constaté que 4 femmes avaient allaités 8 enfants (durée non précisée), sans qu'aucun effet secondaire soit constaté (Werner). Au total, des rapports concernant plus de 50 enfants allaités par des mères traitées par azathioprine ont été publiés. Tous les enfants ont eu un développement somatique et psychomoteur normal, un bilan biologique normal, ou subnormal chez quelques enfants, et aucune augmentation de

l'incidence des pathologies infectieuses n'a été constatée. Actuellement, rien ne permet de penser que l'exposition à l'azathioprine présente un problème pour l'enfant allaité, tout au moins à court terme. Un suivi régulier de l'enfant sera assuré, avec éventuellement bilan immunitaire (recherche d'une neutropénie) et recherche du taux plasmatique d'azathioprine.

Le méthotrexate (Méthotrexate Bellon®, Métoject®, Novatrex®)

Il est utilisé à faibles doses, administrées 1 fois par semaine, pour le traitement des maladies rhumatismales. La posologie pédiatrique est de 10 à 15 mg/m². L'excrétion lactée du méthotrexate a été étudiée chez une femme (Johns). Après l'administration d'une dose de 22,5 mg/jour au long cours chez cette 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. L'impact éventuel de cette dose chez un enfant allaité est inconnu, et l'excrétion de ses métabolites n'a pas été étudiée. Il est toutefois hautement improbable que la faible dose de méthotrexate administrée une fois par semaine pour le traitement des pathologies rhumatismales puisse avoir des effets indésirables chez l'enfant allaité (7,5 à 15 mg / semaine par voie orale ou intramusculaire, cette dose pouvant être augmentée à 20-25 mg/semaine). Un suivi régulier de l'enfant sera assuré, avec éventuellement bilan biologique et recherche du taux plasmatique de méthotrexate. Certains préconisent le don d'acide folique à la mère et à l'enfant.

La cyclosporine (Néoral®, Sandimmun®)

C'est l'immunosuppresseur dont l'excrétion lactée est la mieux connue. Ce produit est très couramment utilisé après une transplantation. Près de 50% des enfants nés d'une mère traitée par cyclosporine sont hypotrophiques. Or, l'allaitement est particulièrement utile pour ces enfants, qui ont un meilleur développement neurologique et un risque plus bas d'infections lorsqu'ils sont allaités. Il est donc important de peser soigneusement le pour et le contre.

Le taux de cyclosporine a été recherché dans le sang du cordon et dans le lait d'une femme (Flechner). Les auteurs concluaient qu'une femme traitée par cyclosporine ne devait pas allaiter. Thiru et al rapportent le cas d'une mère qui a voulu allaiter en dépit de la recommandation de ne pas le faire. Cette mère avait eu une transplantation rénale avant sa grossesse. Le taux sérique de cyclosporine était de 260 µg/l chez la mère, et indétectable chez l'enfant à 5 semaines post-partum (limite inférieure de détection : 3 µg/l). Le taux lacté de cyclosporine était en moyenne de 596 µg/l (avec des variations en fonction du moment où l'échantillon de lait était prélevé), et le bébé recevait moins de 0,1 mg/kg/jour de cyclosporine. Cette femme a allaité son enfant jusqu'à 14 mois. Elle a aussi allaité son second enfant, mais aucune donnée n'est fournie sur ce second allaitement. Les auteurs concluaient qu'étant donné les nombreux avantages de l'allaitement pour la santé infantile, les risques liés à

l'allaitement par une mère traitée par ciclosporine semblaient inférieurs aux risques indiscutables de l'alimentation de l'enfant avec un lait industriel.

Une étude portait sur une femme qui prenait 600 mg/jour de ciclosporine, 100 mg/jour d'azathioprine, et 10 mg/jour de prednisolone (*Thiagarajan*). Le taux sérique de ciclosporine a été suivi chez la mère et l'enfant pendant les 10,5 mois de la durée de l'allaitement. La ciclosporine est restée indétectable dans les 5 échantillons de sang de l'enfant. Le taux sérique maternel allait de 123 à 273 µg/l, et le taux lacté allait de 79 à 286 µg/l. La mère a aussi allaité l'enfant suivant (aucune donnée fournie). Dans la mesure où la ciclosporine a une faible biodisponibilité orale, les auteurs estimaient qu'il n'était pas étonnant que la faible quantité de produit présente dans le lait induise un taux indétectable dans le sang de l'enfant.

Une étude a suivi 7 enfants allaités par des mères ayant subi une transplantation. Toutes prenaient également de la prednisolone, et 6 mères prenaient de l'azathioprine. 12 heures après la prise de ciclosporine, le taux sérique maternel allait de 55 à 130 µg/l, le taux lacté allant de 50 à 277 µg/l. La ciclosporine n'était détectable chez aucun des enfants. Tous les enfants ont été allaités pendant 4 à 12 mois, et tous ont été suivis. Aucun effet secondaire n'a été rapporté (*Nyberg*). Les auteurs concluaient que ces mères pouvaient allaiter sans que cela semble induire un effet secondaire chez leurs enfants. Une étude sur 5 femmes prenant 5 à 5,3 mg/kg/jour de ciclosporine a fait état d'un taux sérique de ciclosporine proche du taux thérapeutique à 2 reprises chez un seul des enfants en dépit d'un faible taux lacté maternel (*Moretti*). Dans l'ensemble, la dose absorbée par l'enfant allaité représentait 0,78% de la dose maternelle ajustée.

La ciclosporine est excrétée dans le lait. Toutefois, la plupart des études n'ont pas retrouvé un taux mesurable dans le sérum des enfants allaités par une mère traitée par ciclosporine. Par ailleurs, il faudrait apparemment que le taux lacté atteigne au moins 2000 µg/l pour représenter 10% de la posologie pédiatrique (3 mg/kg/jour). Toutefois, bien qu'aucun effet secondaire n'ait été signalé chez ces enfants, on n'a pas étudié l'impact éventuel sur leurs lymphocytes T ou leur prévalence d'infections. La possibilité de l'allaitement et les risques éventuels seront discutés avec la mère, afin qu'elle puisse décider en connaissance de cause. Lorsque la mère décidera d'allaiter, l'enfant sera régulièrement suivi à la recherche d'effets secondaires éventuels. Un suivi du taux sérique de ciclosporine chez la mère et l'enfant devra être effectué en routine.

Le léflunomide (Arava®)

C'est un inhibiteur de la dihydro-orotate-déshydrogénase entraînant un blocage de la synthèse des bases pyrimidiques. Il a une action proche de celle du méthotrexate. Son poids moléculaire est bas, et il est bien absorbé par voie orale. Il est rapidement transformé en son principal métabolite actif responsable de l'activité. Il est lié à plus de 99% aux protéines plasmatiques, ce qui permet de supposer un passage lacté faible. Toutefois, la demi-vie de ce métabolite actif est d'environ 2 semaines. Aucune donnée sur son utilisation pendant l'allaitement. Etant donné l'absence totale de données sur son passage lacté et sa toxicité potentielle, son utilisation pendant l'allaitement est déconseillée.

Les antagonistes du tumor necrosis factor (TNF)

Ils sont tous administrés par voie parentérale, et tous ont un poids moléculaire élevé qui les rend peu susceptibles de passer dans le lait. Les rares données existantes semblent montrer que l'excrétion lactée de l'**adalimumab (Humira®)** est faible. Certains spécialistes estiment que les TNF sont peu susceptibles d'avoir un impact négatif sur l'enfant allaité (*Skomsvoll*). Une étude a suivi

une femme qui a reçu des injections de 40 mg d'adalimumab toutes les semaines pour une maladie de Crohn pendant sa grossesse et son allaitement (d'une durée non précisée). Aucun impact n'a été constaté sur la croissance ou le développement de son enfant pendant les 6 premiers mois (*Mahadevan, 2006*). Dans un autre article, les auteurs rapportent que cette femme a également allaité son second enfant sans qu'il présente d'effet secondaire (*Vesga*). Une autre étude chez une femme qui a reçu des injections de 40 mg toutes les 2 semaines pendant sa grossesse et son allaitement (durée non précisée) faisait état d'une croissance normale de son enfant à 6 mois (*Mishkin*).

Des taux très faibles **d'éтанercept (Enbrel®)** ont été retrouvés dans le lait d'une mère, qui en recevait 25 mg 2 fois par semaine en injections sous-cutanées (*Østensen, 2004*). Cette femme n'allaitait pas, mais elle a pu longtemps exprimer du lait de ses seins. 44 jours après la naissance, le taux lacté d'éтанercept était de 50 µg/l avant une injection, et de 75 µg/l le lendemain de l'injection. On ne peut être sûr que les taux seraient similaires chez une mère allaitante, mais à partir de ces données les auteurs estimaient qu'un nourrisson allaité absorbant 200 ml de lait maternel 6 fois par jour recevrait au total 0,05 à 0,09 mg/jour d'éтанercept. La dose utilisée chez les enfants de 4 ans et plus est de 0,4 mg/kg 2 fois par semaine en sous-cutanée.

L'infliximab (Remicade®) n'était pas détectable dans le lait de 2 mères souffrant de maladie de Crohn après perfusion de 5 et 10 mg/kg d'infliximab (*Peltier*). Une femme allaitante souffrant de rhumatisme articulaire a reçu de l'infliximab à 4 mois post-partum (*Förger*). Le taux lacté a été mesuré après la première dose de 160 mg, puis après la seconde dose de 165 mg. L'infliximab était retrouvé dans le lait, et son taux augmentait après la seconde injection, le taux le plus élevé étant de 473 µg/l le lendemain de la seconde dose. Chez une mère qui avait reçu de l'infliximab à 5 reprises pendant sa grossesse, la dernière dose étant administrée 2 semaines avant l'accouchement, le taux sérique était égal à celui retrouvé chez son enfant à 6 semaines post-partum (*Vasiliauskas*). Dans la mesure où le taux sérique de l'enfant a baissé, et où l'infliximab n'a pas été retrouvé dans le lait maternel, on pouvait supposer que le taux élevé chez lui était lié au passage transplacentaire de l'infliximab. Dans une communication non publiée (*Hale & Fasanmade*) sur une femme allaitante qui a reçu en IV 5 mg/kg d'infliximab, le taux lacté a été recherché avant l'injection, puis 2, 4, 8, 24, 48 et 72 heures, puis 4, 5 et 7 jours après l'injection. Dans tous les échantillons de lait, le taux d'infliximab était inférieur à la limite de détection (0,1 mg/l). Une étude rétrospective a été publiée sur 10 femmes traitées par infliximab pendant leur grossesse à la dose de 5 mg/kg (*Mahadevan*). 5 d'entre elles ont allaité en poursuivant leur traitement ; aucune précision n'est donnée concernant l'allaitement, mais les auteurs ne rapportent aucun impact chez les enfants pendant les 6 premiers mois. Il en était de même dans l'étude de *Bernard* (voir le paragraphe sur l'azathioprine). Une femme souffrant de maladie de Crohn a été traitée pendant toute sa grossesse par infliximab (100 mg toutes les 4 semaines) et mésalazine. Des échantillons de lait maternel ont été recueillis quotidiennement pendant 30 jours pour recherche de l'infliximab (premier échantillon exprimé avant la perfusion mensuelle). L'infliximab n'a été retrouvé dans aucun des échantillons. A 27 mois, le développement de l'enfant était parfaitement normal (*Stengel et al*).

D'après les données actuellement disponibles, l'adalimumab, l'éтанercept et l'infliximab passent donc faiblement dans le lait maternel. D'autres études sont nécessaires afin de voir dans quelle mesure la quantité de produit actif reçue via le lait maternel est susceptible de poser un problème pour l'enfant allaité. S'il reste actuellement impossible d'exclure totalement un effet à long terme sur le système immunitaire de l'enfant (en particulier en cas d'exposition in utero), les données actuelles sont cependant rassurantes.

L'abatacept (Orencia®)

Il freine l'activation des lymphocytes T. C'est une protéine chimérique fabriquée par génie génétique, qui est administrée en perfusions toutes les 2 à 4 semaines, lorsque les autres anti-TNF n'ont pas eu d'efficacité significative. Au vu de ses caractéristiques, il est permis de supposer qu'il est peu susceptible de passer dans le lait, et qu'il sera détruit dans le tube digestif de l'enfant, mais il n'existe aucune donnée permettant de le confirmer.

Les antagonistes des interleukines

L'anakinra (Kineret®) est un antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 humaine. C'est également un polypeptide de haut poids moléculaire. Il n'existe aucune donnée sur son excrétion lactée, mais on peut supposer que cette excrétion est très faible. Par ailleurs, sa biodisponibilité orale est nulle. S'il est prescrit à une mère allaitante, surveiller la survenue éventuelle d'une infection digestive chez le bébé allaité. **Le tocilizumab (Actemra®)** est un anticorps monoclonal humanisé, fabriqué par génie génétique, dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6. Il est administré par voie IV toutes les 4 semaines. C'est un produit récent. Il n'existe aucune donnée sur son excrétion lactée, mais ses caractéristiques sont similaires à celles des autres anticorps.

En conclusion

Les mères qui souffrent de pathologies rhumatismales ont besoin d'être soignées. Pendant longtemps, on a recommandé à ces mères de ne pas allaiter. Toutefois, il n'existe guère de données scientifiques sur lesquelles fonder une telle recommandation, et certaines mères pourront choisir de ne pas être traitées correctement afin de pouvoir allaiter.

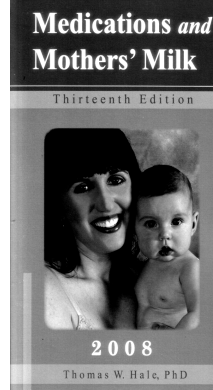
La plupart des antirhumatismaux sont excrétés dans le lait en faible quantité, et le niveau d'exposition de l'enfant allaité est bien plus faible que celui du fœtus pendant la grossesse. Toutefois, on ignore si le fait que l'enfant reçoive moins de 10% de la posologie pédiatrique ou de la posologie maternelle ajustée pour le poids ne fait réellement courir aucun risque ou un risque faible à l'enfant allaité. Si les données actuelles donnent des résultats rassurants, il serait nécessaire d'en savoir davantage. En l'état actuel des connaissances, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, le paracétamol, les corticoïdes, les antimalariques et la sulfasalazine sont compatibles avec l'allaitement. L'utilisation de l'azathioprine, de la cyclosporine et du méthotrexate reste controversée, et se fera au cas par cas après discussion avec la mère, et moyennant un suivi clinique et biologique régulier de l'enfant. Il en sera de même en cas d'utilisation des antagonistes du TNF, même si leurs caractéristiques pharmacologiques rendent improbable un impact négatif chez le bébé allaité.

Il est possible de réduire le niveau d'exposition de l'enfant en prenant la dose de médicament de façon à placer le pic lacté loin d'une tétée. Si possible, on mesurera le taux de produit actif dans le sang et les urines de l'enfant allaité. Des études sur l'impact éventuel à long terme chez l'enfant allaité sont nécessaires.

Références - Bibliographie

- *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 2008.
- Armenti VT et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. Clin Transpl 2003 ; 131-41.

- Bernard N et al. Prospective clinical and biological follow-up of three breastfed babies from azathioprine-treated mothers. Fundam Clin Pharmacol. 2007 ; 21 (Suppl. 1) : 62-3.
- Christensen LA, Dahlerup JF, Schmiegelow K. Excretion of azathioprine metabolites in maternal milk. Gut. 2005 ; 54 (Suppl VII) : A45.
- Coulam CB et al. Breast-feeding after renal transplantation. Transplant Proc 1982 ; 13 : 605-9.
- Flechner SM et al. The presence of cyclosporine in body tissues and fluids during pregnancy. Am J Kidney Dis 1985 ; 5 : 60-3.
- Förger F et al. Infliximab in breast milk. Lupus 2004 ; 13 : 753.
- Gardiner SJ et al. Comment : breast-feeding during maternal use of azathioprine. Ann Pharmacother 2007 ; 41 : 719-20.
- Gardiner SJ et al. Exposure to thiopurine drugs through breast milk is low based on metabolite concentrations in mother-infant pairs. Br J Clin Pharmacol 2006 ; 62 : 453-6.
- Grekas DM, Vasiliou SS, Lazarides AN. Immunosuppressive therapy and breast-feeding after renal transplantation. Nephron 1984 ; 37 : 68.
- Hale TW, Fasanmade A. Personal communication. 2002.
- Johns DG et al. Secretion of methotrexate into human milk. Am J Obstet Gynecol 1972 ; 112 : 978-80.
- Khare MM et al. Is it safe to continue azathioprine in breast feeding mothers ? J Obstet Gynaecol 2003 ; 23 (Suppl 1) : S48.
- Mahadevan U et al. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2005 ; 21 : 733-8.
- Mishkin DS et al. Successful use of adalimumab (Humira) for Crohn's disease in pregnancy. Inflamm Bowel Dis 2006 ; 12 : 827-8.
- Moretti ME et al. Cyclosporine excretion into breast milk. Transplantation 2003 ; 75 : 2144-46.
- Moretti ME, Verjee Z, Ito S, Koren G. Breast-feeding during maternal use of azathioprine. Ann Pharmacother 2006 ; 40 : 2269-72.
- Nyberg G et al. Breast-feeding during treatment with cyclosporine. Transplantation 1998 ; 65(2) : 253-5.
- Østensen M and Eigenmann GO. Etanercept in breast milk. J Rheumatol 2004 ; 31 : 1017-18.
- Østensen M, Motta M. Therapy insight : the use of antirheumatic drugs during nursing. Nat Clin Pract Rheumatol 2007 ; 3(7) : 400-6.
- Peltier M and James D. Infliximab levels in breast-milk of a nursing Crohn's patient. Am J Gastroenterol 2001 ; 96 : S312.
- Sau A et al. Azathioprine and breastfeeding : is it safe ? BJOG 2007 ; 114 : 498-501.
- Skomsvoll JF et al. Drug Insight : anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory arthropathies during reproduction, pregnancy and lactation. Nature Clin Pract Rheumatol 2007 ; 3 : 156-64.
- Stengel JZ, Arnold HL. Is infliximab safe to use while breastfeeding ? World J Gastroenterol 2008 ; 14(19) : 3085-7.
- Thiagarajan KD et al. Breast-feeding by a cyclosporine-treated mother. Obstet Gynecol. 2001 ; 97(5 pt 2) : 816-8.
- Thiru Y et al. Successful breast feeding while mother was taking cyclosporin. BMJ 1997 ; 315 : 463.
- Vasiliasukas EA et al. Case report : evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. Clin Gastroenterol Hepatol 2006 ; 4 : 1255-8.
- Vasiliasukas EA et al. High serum levels of infliximab detected in the newborn of a mother receiving infliximab during pregnancy. Gastroenterology 2005 ; 128 : A26.
- Vesga L, Terdiman JP, Mahadevan U. Adalimumab use in pregnancy. Gut 2005 ; 54 : 890.
- Werner M et al. Autoimmune hepatitis among fertile women: strategies during pregnancy and breastfeeding? Scand J Gastroenterol 2007 ; 42 : 986-91.



Medications and Mothers' Milk 2008

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@lilfrance.org