



Le coin du prescripteur



Médicaments des troubles de la glycémie

Outre l'insuline, indispensable pour le traitement du diabète insulino-dépendant, il existe diverses classes d'antidiabétiques oraux, utilisés pour le traitement du diabète de type 2. On manque de données sur l'excrétion lactée de nombre d'entre eux, ainsi que sur leur éventuel impact sur l'enfant allaité. La connaissance des propriétés physico-chimiques et de la pharmacocinétique des diverses molécules à visée antidiabétique sera bien souvent la seule chose permettant d'avoir une idée de leur passage lacté.

Insuline

Il en existe diverses formes : ultra-rapides, rapides, intermédiaires, lentes, seules ou en mélange (nombreuses spécialités). L'insuline est utilisée en injections régulières, ou en perfusion continue à l'aide d'une pompe à insuline. L'insulinothérapie vise à restaurer un taux hormonal déficient. Toutes les insulines commercialisées ont un poids moléculaire élevé, et elles ne passent pas dans le lait. Même si elles pouvaient y être excrétées, elles seraient détruites dans le tube digestif de l'enfant. L'insulinothérapie représente donc de loin le premier choix pour traiter un diabète chez une mère allaitante, quel qu'en soit le type.

Il est intéressant de noter que le lait humain contient de l'insuline (*Kulski & Hartmann ; Koldovsky*), et ce à un taux plus élevé que dans le lait de vache ($60,23 \pm 41,05$ mU/l contre $16,32 \pm 5,96$ mU/l), les laits industriels pour nourrissons en contenant seulement des traces (*Shehadeh, 2001*) ; les auteurs concluaient qu'il pourrait être utile d'ajouter de l'insuline aux laits industriels. Dans une autre étude, le taux lacté d'insuline était de 58,7 mU/l à J3 et de 40,2 mU/l à J10 chez des mères non diabétiques qui avaient accouché à terme (*Shehadeh, 2003*). Et d'autres auteurs ont retrouvé un taux similaire d'insuline chez des mères non diabétiques, et chez des mères souffrant de diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant (*Withmore*). L'insuline favorise la maturation intestinale, et elle semble abaisser le risque de diabète plus tard dans la vie sur des modèles animaux (*Shehadeh, 2001*).

Des études ont constaté que le démarrage de l'allaitement était plus difficile chez les femmes souffrant de DID (*Hartmann & Cregan ; Neubauer*), avec une montée de lait plus tardive. L'insuline est nécessaire pour la lactation. Il est donc important que la mère veille à bien contrôler son diabète, pendant l'allaitement comme pendant la grossesse. La stabilité de la glycémie est importante pour maintenir un taux suffisant de prolactine, et pour faciliter le démarrage de l'allaitement (*Ostrom & Ferris*). Ces femmes auront donc besoin d'un soutien plus actif.

Par ailleurs, les besoins en insuline sont plus bas en post-partum, et ils peuvent rester abaissés pendant plusieurs mois chez les mères qui allaitent exclusivement. Une étude constatait que ces besoins étaient en moyenne 13% plus bas qu'avant la grossesse chez les femmes qui allaitaient exclusivement à 4 mois post-partum, alors qu'ils étaient plus élevés de 2% chez celles qui n'allaitaient pas (*Stage*). Une étude effectuée chez des mères souffrant de diabète insulino-dépendant (DID) recevant de l'insuline par pompe a constaté que la quantité basale d'insuline injectée en continu était en moyenne de 0,33 UI/kg/jour chez les mères qui n'allaitaient pas, contre 0,21 UI/kg/jour chez les mères qui allaitaient ; les besoins totaux moyens en insuline (en incluant les bolus) étaient respectivement de 0,75 UI/kg/jour et 0,56 UI/kg/jour, soit des besoins plus bas de 36% (*Riviello*). Et l'allaitement long améliore la tolérance au glucose chez les mères non diabétiques (*Da Costa & Bluck*).

Potentialisateurs de l'effet de l'insuline

Metformine

La metformine, un biguanide, est utilisée seule (*Diabamyl[®], Glucophage[®], Stagid[®]*, et génériques), ou en combinaison avec le glibenclamide (*Glucovance[®]*), la pioglitazone (*Competact[®]*), la sitagliptine (*Janumet[®], Velmetia[®]*), ou la vildagliptine (*Eucreas[®]*). Elle agit en abaissant l'absorption du glucose ainsi que la synthèse hépatique de glucose, et en augmentant l'utilisation périphérique du glucose. Elle n'induit théoriquement pas d'hypoglycémie chez les personnes qui ne présentent pas d'hyperglycémie.

La metformine passe faiblement dans le lait. Dans une étude portant sur 7 femmes prenant 500 mg 3 fois par jour de metformine, le taux lacté de metformine était stable sur 24 heures (0,27 mg/l en moyenne), avec un rapport lait/plasma de 0,35 ; chez la 7^{ème} femme, on constatait un pic lacté d'environ 0,38 mg/l 4 à 5 heures après la prise (*Hale*). Les auteurs estimaient que l'enfant recevait en moyenne 0,04 mg/kg/jour (0,02 à 0,06 mg/kg/jour) de metformine, soit 0,28% (0,16 à 0,4%) de la dose maternelle ajustée pour le poids. Dans une autre étude, 3 mères prenaient 500 mg de metformine 2 fois par jour depuis au moins 10 jours. Le taux lacté était relativement constant pendant les 72 heures suivantes, et on pouvait estimer que leurs enfants recevaient respectivement 0,18%, 0,20%, et 0,21% de la dose maternelle ajustée pour le poids. Des taux similaires (0,11% et 0,25%) ont été constatés chez 2 autres mères qui venaient de sevrer et qui ont accepté de tirer leur lait après avoir pris une dose unique de 500 mg de metformine (*Gardiner*).

Chez 5 femmes qui ont commencé à prendre 500 g de metformine 2 fois par jour dès le premier jour suivant leur accouchement, on en a recherché le taux lacté après 4 à 17 jours de traitement (*Briggs*). Le pic lacté était en moyenne de 0,42 mg/l, le taux moyen étant de 0,39 mg/l. Le rapport lait/plasma était de 0,63. La quantité reçue par le bébé était estimée à 0,65% de la dose maternelle ajustée par le poids. La glycémie a été recherchée chez 3 bébés, et elle était dans les limites de la normale. Une autre étude (*Eyal*) a suivi 4 femmes qui allaitaient un enfant de plus de 3 mois, et qui prenaient quotidiennement 1500 à 2000 mg de metformine (elles étaient déjà traitées pendant leur grossesse). Le rapport lait/plasma était d'environ 0,40. La quantité excrétée quotidiennement dans le lait était respectivement de 0,23 mg, 0,15 mg, 0,21 mg et 0,28 mg, ce qui correspondait à 0,21%, 0,14%, 0,21% et 0,43% de la dose maternelle ajustée pour le poids.

Certaines de ces études ont recherché la metformine dans le sang des bébés. Son taux y était indétectable ou très bas. Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez les enfants, dont la croissance a été normale. Des auteurs ont évalué la croissance et le développement moteur et social chez 61 enfants allaités et chez 50 enfants nourris au lait industriel, dont la mère souffrait d'un syndrome des ovaires polykystique traité par metformine à la dose médiane de 2,55 g/jour (*Glueck*). Tous les paramètres suivis étaient similaires dans les groupes. Ces études montrent que l'enfant allaité par une mère traitée par metformine reçoit < 0,5% de la dose maternelle ajustée pour le poids. Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez les enfants allaités. La metformine est utilisable chez la mère allaitante. Etant donné la stabilité de son taux lacté, il est inutile de respecter un délai entre les prises et les mises au sein.

Glitazones

Il n'existe aucune donnée sur le passage lacté de la **pioglitazone** (Actos® ; Competact® en association avec la metformine), ou de la **rosiglitazone** (Avandia®). Il est donc préférable d'utiliser d'autres hypoglycémiantes. La pioglitazone est liée à > 99% aux protéines plasmatiques, ainsi que ses métabolites actifs ; sa demi-vie est de 5 à 6 heures, mais elle est de 16 à 23 heures pour ses métabolites actifs. La **rosiglitazone** est elle aussi liée à > 99% aux protéines plasmatiques, et sa demi-vie est de 3 à 4 heures. A noter que les glitazones ont globalement un rapport bénéfices / risques défavorable (la pioglitazone est, entre autre, mise en cause dans ces cancers de la vessie). Par ailleurs, l'Agence européenne du médicament a recommandé le 23 septembre 2010 le retrait du marché de la rosiglitazone (*Rev Prescrire*). Si on tient absolument à utiliser ces produits, il est recommandé de suivre la glycémie du bébé allaité.

Activateurs de la sécrétion d'insuline

Les sulfamides hypoglycémiantes

La plupart d'entre eux sont fortement liés aux protéines plasmatiques, ce qui est censé limiter leur passage dans le lait. L'effet secondaire éventuel est la survenue d'une hypoglycémie. Les enfants allaités par une mère suivant un tel

traitement devront donc être régulièrement suivis de ce point de vue. Les sulfamides affectent la liaison de la bilirubine aux protéines plasmatiques, et peuvent donc induire ou aggraver un ictère chez un nourrisson ; il est préférable de les éviter pendant le premier mois post-partum.

Il n'existe aucune étude sur l'excrétion lactée du **carbutamide** (Glucidoral®), du **glibornuride** (Glutril®), du **gliclazide** (Diamicon®, et génériques), ou du **glimépiride** (Amaril® et génériques).

Une étude a évalué l'excrétion lactée du **glibenclamide** (appelé aussi glyburide - Daonil®, Daonil faible®, Hémidaonil®, et génériques ; en association avec la metformine dans Glucovance®) chez 8 femmes qui en avaient pris une dose unique de 5 mg (6 femmes) ou 10 mg (2 femmes). Des échantillons de sang et de lait ont été prélevés 2, 4, 6 et 8 heures après la prise. Le taux lacté de glibenclamide était inférieur à la limite de détection. Les auteurs estimaient que la quantité de glibenclamide reçue par l'enfant allaité représentait < 1,5% (pour une prise de 5 mg) et < 0,7% (pour une prise de 10 mg) de la dose maternelle ajustée pour le poids (*Feig, 2005*). Cette étude a également suivi 3 femmes qui avaient accouché par césarienne, et qui en prenaient 5 mg/jour en post-partum précoce avec un résultat proche. Le glibenclamide était indétectable dans le lait de toutes les mères (limite de détection : 5 µg/l). La glycémie était normale chez le bébé chez qui elle a été mesurée.

La même étude (*Feig, 2005*) a également suivi 2 femmes qui avaient accouché par césarienne, et qui prenaient 5 mg/jour de **glipizide** (Glibénèse®, Minidiab®, Ozidia®, et génériques) en post-partum. Le glipizide était indétectable dans le lait de ces mères, mais la limite inférieure de détection était relativement élevée (80 µg/l) dans cette étude, raison pour laquelle les auteurs estimaient que l'enfant recevait au maximum 27% de la dose maternelle ajustée pour le poids. La glycémie était normale chez les 2 bébés. Les auteurs concluaient que le glibenclamide et le glipizide n'étaient pas excrétés dans le lait à un taux mesurable, et que ces molécules semblaient donc utilisables chez une mère allaitante.

Autres

Les **glinides** augmentent la sécrétion d'insuline par le même mécanisme d'action que les sulfamides, cette stimulation étant toutefois conditionnée par le fonctionnement des cellules pancréatiques. Leur effet hypoglycémiant est plus rapide et de plus courte durée que celui des sulfamides hypoglycémiantes. Il n'existe aucune donnée sur l'excrétion du **répaglinide** (Novonorm® et générique). Sa demi-vie est en moyenne de 45 min. Il est lié à plus de 98% aux protéines plasmatiques. Il n'est pas utilisé pendant la grossesse ni chez l'enfant de moins de 12 ans. Ses caractéristiques sont en faveur d'un faible passage dans le lait, mais en l'absence de données, il est préférable d'utiliser un autre produit. Si on décide de l'utiliser chez une femme allaitante, la glycémie de l'enfant sera régulièrement suivie ; l'enfant sera mis au sein 4 à 6 heures après la prise, afin de minimiser l'exposition au répaglinide.

L'**exénatide** (Byetta®) est un peptide hormonal, analogue des incrétines, administré en injections. Sa demi-vie est

d'environ 2,5 heures, et un poids moléculaire de plus de 4000 daltons. Il n'existe aucune donnée sur son excrétion lactée, mais un passage lacté significatif est hautement improvable ; par ailleurs, sa biodisponibilité orale est nulle. Il en est de même pour le **liraglutide** (Victoza®), qui agit lui aussi sur la voie des incrétines. Sa durée d'action est plus longue que celle de l'exénatide (demi-vie : 11 à 15 heures), et son poids moléculaire est de plus de 3700 daltons. Il est administré en injections. Il n'existe aucune donnée sur son excrétion lactée.

Les **gliptines** augmentent elles aussi la sécrétion d'insuline. Il n'existe pas de données sur l'excrétion lactée de la **saxagliptine** (Onglyza®), de la **sitagliptine** (Januvia®, Xelvia® ; en association avec la metformine dans Janumet® et Velmetia®), ou de la **vildagliptine** (Galvus® ; en association avec la metformine dans Eucréas®). Il est donc préférable de les éviter chez la mère allaitante. La saxagliptine a un métabolite actif, la 5-hydroxy-saxagliptine ; ces 2 molécules sont très faiblement liées aux protéines plasmatiques, et leurs demi-vies sont respectivement d'en moyenne 2,5 et 3,1 heures. La sitagliptine est liée à 38% aux protéines plasmatiques, et elle a une demi-vie de 8 à 14 heures. La vildagliptine est très faiblement liée aux protéines plasmatiques ; sa demi-vie est d'environ 3 heures.

Inhibiteurs des alpha-glucosidases

L'**acarbose** (Glucor® et génériques) entre en compétition avec les alpha-glucosidases (des enzymes de la bordure en brosse), et son action est purement locale, au niveau de l'absorption intestinale du glucose. Le passage systémique est très faible ; moins de 2% de l'acarbose et de son métabolite actif passent dans la circulation sanguine ; environ 35% des métabolites inactifs sont absorbés au niveau intestinal (ces derniers étaient retrouvés dans le lait en expérimentation animale) ; cela est probablement en rapport avec son poids moléculaire élevé, et cela implique un passage lacté négligeable des molécules actives. Cette particularité en fait, a priori, un agent de choix pour le traitement de la mère allaitante. Les effets secondaires rencontrés lors de l'utilisation d'acarbose sont des troubles digestifs chez la personne traitée (flatulences, diarrhée, douleurs abdominales). Il n'induit pas d'hypoglycémie lorsqu'il est utilisé seul, mais cela pourrait ne pas être le cas s'il est pris en conjonction avec d'autres antidiabétiques oraux.

L'acarbose diminue l'absorption des glucides, ce qui peut induire une baisse des apports caloriques. Toutefois, aucune malabsorption n'a jamais été constatée chez des patients traités au long cours par acarbose. Il sera cependant prudent de surveiller régulièrement la prise de poids d'un enfant allaité par une mère traitée par acarbose.

Le **migliitol** (Diastabol®) est bien absorbé par voie orale, et sa fixation aux protéines plasmatiques est négligeable (4%). Sa demi-vie est de l'ordre de 2 à 3 heures. Son utilisation pendant la grossesse est déconseillée. Le fabricant fait état d'une excrétion lactée représentant 0,02% d'une dose orale de 100 mg, et on peut estimer qu'un bébé allaité recevrait en moyenne 0,4% de la dose maternelle ajustée pour le poids. Il est toutefois recommandé de lui préférer l'acarbose.

Hyperglycémiant

Le glucagon (Glucagen®)

Il n'existe aucune donnée sur son excrétion lactée. Il peut toutefois être utilisé pendant l'allaitement : sa demi-vie n'est que de quelques minutes, et son absorption orale est très faible. Il est possible de l'utiliser pour traiter l'hypoglycémie du nouveau-né. Au vu de ces caractéristiques, un passage lacté significatif et un quelconque impact sur l'enfant allaité sont hautement improbables.

Le diazoxide (Proglidem®)

C'est un sulfamide hyperglycémiant. Il est rapidement absorbé par voie orale. Sa demi-vie est de 24 à 36 heures chez l'adulte, et de 9,5 à 24 heures chez l'enfant. Il est lié à > 90% aux protéines plasmatiques. Il n'existe aucune étude sur son excrétion lactée. Il est toutefois utilisé chez les enfants, y compris pour le traitement des hypoglycémies chez le nourrisson, à la posologie de 5 à 15 mg/kg/jour. S'il est utilisé chez une mère allaitante, la glycémie de l'enfant devra être régulièrement suivie.

En conclusion

La prescription d'un antidiabétique oral chez une mère allaitante ne peut guère s'appuyer sur une littérature abondante. Il sera nécessaire de peser le pour et le contre avec la mère. L'insuline est, quant à elle, parfaitement compatible avec l'allaitement ; il sera donc éventuellement possible de discuter avec la mère de la possibilité de l'utiliser pendant la période d'allaitement, d'autant qu'elle est le traitement de première intention pendant la grossesse, y compris en cas de diabète non insulino-dépendant, et que son utilisation permettra de rééquilibrer plus efficacement la glycémie en post-partum. Une méta-analyse concluait que la metformine, le glibenclamide et le glipizide semblaient utilisables chez la mère allaitante (Feig, 2007).

Son faible passage systémique fait de l'ascarbose le traitement hypoglycémiant actuellement le plus recommandable pendant l'allaitement. D'après les données actuelles, la metformine semble être un bon second choix. Quel que soit l'antidiabétique oral utilisé, l'enfant sera régulièrement suivi, et tout événement indésirable soigneusement noté. L'enfant allaité devra être suivi régulièrement à la recherche d'effets secondaires (hypoglycémie en particulier), tout particulièrement s'il est un petit nourrisson ou un prématuré, ou qu'il présente un problème rénal. Le glucagon est l'hyperglycémiant de première intention pendant l'allaitement.

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, 2010.

Ainsi que :

- Briggs GG et al. Excretion of metformin into breast milk and the effect on nursing infants. *Obstet Gynecol* 2005 ; 105 : 1437-41.
- Da Costa TH, Bluck LJ. High lactation index is associated with insulin sensitivity. *J Nutr Biochem*. 2010.
- Eyal S et al. Pharmacokinetics of metformin during pregnancy. *Drug Metab Dispos* 2010 ; 38 : 833-40.
- Feig DS et al. Oral antidiabetic agents in pregnancy and lactation : a paradigm shift ? *Ann Pharmacother* 2007 ; 41(7) : 1174-80.
- Feig DS et al. Transfer of glyburide and glipizide into breast milk. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 1851-5.
- Gardiner SJ et al. Transfer of metformin into human milk. *Clin Pharmacol Ther* 2003 ; 73 : 71-7.
- Glatstein MM et al. Use of hypoglycemic drugs during lactation. *Can Fam Phys* 2009 ; 55 ; 371-3.
- Glueck CJ et al. Growth, motor, and social development in breast- and formula-fed infants of metformin-treated women with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr* 2006 ; 148 : 628-32.e2. 7874
- Hale TW et al. Transfer of metformin into human milk. *Diabetologia* 2002 ; 45 : 1509-14.
- Hartmann P, Cregan M. Lactogenesis and the effects of insulin-dependent diabetes mellitus and prematurity. *J Nutr* 2001 ; 131(11) : 3016S-20S.

- Kulsky JK, Hartmann PE. Milk insulin, GH and TSH : relationship to changes in milk lactose, glucose and protein during lactogenesis in women. *Endocrinol Exp* 1983 ; 17(3-4) : 317-26.
- Neubauer SH et al. Delayed lactogenesis in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1993 ; 58(1) : 54-60.
- Ostrom KM, Ferris AM. Prolactin concentrations in serum and milk of mothers with and without insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1993 ; 58(1) : 49-53.
- *Rev Prescrire. Pioglitazone : cancers de la vessie (suite)*. 2010 ; 30 326 : 905.
- *Rev Prescrire. Rosiglitazone : la triste saga continue*. 2010 ; 30 324 : 742.
- Riviello C et al. Breastfeeding and the basal insulin requirement in type 1 diabetic women. *Endocr Pract* 2009 ; 15 : 187-93.
- Shehadeh N et al. Importance of insulin content in infant diet: suggestion for a new infant formula. *Acta Paediatr* 2001 ; 90 : 93-5.
- Shehadeh N et al. Insulin in human milk and the prevention of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2001 ; 2(4) : 175-7
- Shehadeh N et al. Insulin in human milk : postpartum changes and effect of gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003 ; 88 : F214-6.
- Stage E et al. Long-term breast-feeding in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 771-4
- Whitmore TJ et al. Insulin content of human milk. *Breastfeed Med* 2008 ; 3 : 83-4.

Forum LLL France spécial professionnels

En février 2011, LLL France ouvrait un forum permettant compléter les réunions, les appels et les courriels aux animatrices, le Livre d'or du site, la Lactaliste, le groupe et la page Facebook, à l'adresse : <http://forum.lllfrance.org/>

Vous êtes :

- professionnel de santé, consultant(e) en lactation certifié(e) IBCLC ou diplômé(e) du DIU LHAM,
- et vous êtes abonné(e) aux Dossiers de l'Allaitement, ou membre de LLL France à jour de votre cotisation

Vous pouvez partager votre expérience, vos questionnements, dans la partie du forum réservée aux professionnels de santé. Il est nécessaire de vous inscrire au forum (ligne de liens en haut de la page), puis de demander un accès au forum professionnel. Pour ce faire, transmettez votre identifiant sur le forum, votre e-mail, ainsi qu'une copie de votre diplôme (ou un lien à jour en attestant) à forum@lllfrance.org. La questionnaire vous inscrira. N'hésitez pas à la contacter également à cet e-mail si vous souhaitez des informations plus détaillées.

Sondage

Parmi les 4 numéros de l'année 2010 (numéros 82, 83, 84 et 85), quels sont les 3 articles que vous avez trouvés les plus intéressants / utiles / novateurs ?

Merci d'envoyer votre réponse et vos éventuels commentaires à Françoise Railhet : dossiers@lllfrance.org



Professionnels de santé et de périnatalité
2011 • PARIS • LYON

STAGE INTER 4 JOURS

am.f.
Allaitement maternel - formation

Conduite pratique de l'allaitement maternel

Optimiser l'efficacité de la prise en charge de l'allaitement maternel

- Redécouvrir l'importance nutritionnelle et relationnelle de l'allaitement maternel et son fonctionnement à la lumière de connaissances actualisées.

les problèmes qui peuvent compromettre l'allaitement et la croissance du bébé.

- Développer des compétences d'observation et d'évaluation approfondies.

- Pouvoir assurer une préparation pratique et psychologique à l'allaitement en période prénatale.

- Prévenir et résoudre par des pratiques éprouvées et scientifiquement validées

- Développer une attitude concrète de communication pour conforter chez la mère confiance et autonomie.

Formation disponible
en intra établissement
> Nous contacter

Formation continue

Cette formation peut être prise en charge au titre de la formation continue (DIF, FIF PL) et peut donner lieu à l'attribution de CERPS.

N° d'agrément : 11 78 011 46 78

PARIS

19, 20 septembre & 20, 21 octobre 2011

LYON

13, 14, 15 & 16 septembre 2011

Un département de La Leche League France



Marie-Pierre Micoud

La Cruizette - 73360 Saint Pierre de Genebroz
Tél. 09 63 00 03 80 - amf-contact@lllfrance.org
www.allaitement-maternel-formation.com