

## Excrétion lactée des opiacés

---

Globalement, les opiacés sont faiblement excrétés dans le lait. Au vu du faible niveau d'exposition de l'enfant allaité aux opiacés pris par la mère, au moins certains cas de toxicité infantile rapportés sont très probablement en rapport avec des particularités génétiques dans leur métabolisation, une baisse de la clairance du produit chez l'enfant, une faible efficacité des mécanismes d'excrétion, une altération de la barrière hémato-encéphalique ou un autre problème individuel. Les opiacés sont susceptibles d'induire des effets secondaires sérieux, et il est donc important de bien évaluer les modalités de leur utilisation pendant l'allaitement.

### Traitement de la douleur

Pour la gestion d'un problème douloureux aigu, la prise d'opiacés pendant l'allaitement ne devrait pas dépasser 2 à 3 jours, sauf si l'enfant allaité peut bénéficier d'un suivi étroit par un professionnel compétent. L'excrétion lactée de ces produits est habituellement faible, avec une dose infantile relative (DIR – pourcentage de la dose maternelle reçue par l'enfant après ajustement pour le poids) de 1 à 5 %, avec des variations individuelles.

**La morphine** est métabolisée par glucuronidation. L'un des métabolites, la morphine-6-glucuronide (M6G) est un puissant agoniste des récepteurs  $\mu$  des opiacés, dont l'excrétion lactée est plus importante que celle de la morphine, et qui contribuera donc à son impact pharmacologique. Chez le nourrisson, il semble que la métabolisation de morphine en M6G est moins importante (*Klimas*). Une étude sur 7 femmes qui avaient reçu de la morphine à l'occasion de leur césarienne a constaté un taux colostral de morphine et de M6G de respectivement 6,5 à 34  $\mu\text{g/l}$  et 273 à 672  $\mu\text{g/l}$  dans 5 échantillons collectés sur une période de 48 heures après l'administration de morphine chez les femmes (*Baka*). En tablant sur la consommation quotidienne de 100 ml de colostrum, le nouveau-né allaité absorbera environ 2,4  $\mu\text{g/kg/jour}$  de morphine et 73  $\mu\text{g/kg/jour}$  de M6G. Cette dose est proche de la dose administrée par voie parentérale pour l'analgésie du nourrisson, mais elle est probablement surestimée dans la mesure où la biodisponibilité orale de la morphine et de la M6G chez l'adulte est de respectivement 30 et 10 %. Toutefois, on manque de données sur la biodisponibilité orale chez le nourrisson. La DIR de la morphine seule est de 2 à 3 %, mais elle pourrait être significativement plus élevée en prenant également en compte la M6G. L'administration de morphine pendant les premiers jours post-partum est compatible avec l'allaitement, mais elle devrait être cessée avant la sortie de maternité, sauf si l'enfant peut être suivi de près après cette sortie. Par la suite, une prise ponctuelle (quelques jours) est peu susceptible de poser un problème, l'enfant étant suivi sur le plan de son niveau d'éveil.

**La codéine** est métabolisée par le cytochrome CYP2D6, avec conversion de 5 à 10 % de la codéine en morphine chez la majorité des personnes. Toutefois, il existe un polymorphisme génétique pour ce cytochrome, ce qui induit des variations de la conversion allant du métaboliseur très lent au métaboliseur ultra-rapide (*Gasche*). L'efficacité de cette conversion aura un impact sur la pharmacologie de la codéine et sur sa toxicité potentielle. La morphine sera ensuite métabolisée en M6G, qui a une activité élevée. Une étude a constaté qu'avec une prise maternelle de 60 mg toutes les 4 heures (360 mg/jour), le taux lacté était d'en moyenne 350  $\mu\text{g/l}$  pour la codéine et 42  $\mu\text{g/l}$  pour la morphine, avec une DIR de 1,2 % (*Findlay*). Au vu de ces données, une DIR > 10 % semble peu probable même si la mère est métaboliseur ultra-rapide, mais cette étude n'a pas pris en compte l'excrétion lactée de la M6G. Un risque plus élevé de sédation chez le nourrisson allaité a été rapporté avec la codéine qu'avec la morphine. Un cas de décès a été rapporté chez un bébé de 13 jours allaité par une mère prenant un antalgique contenant de la codéine, la mère étant métaboliseur ultra-rapide (*Gasche ; Koren*). Le taux lacté de morphine chez cette mère était de seulement 87  $\mu\text{g/l}$  et le nourrisson allaité recevait par voie orale seulement environ 13 % de la posologie administrée en intraveineuse chez des nourrissons. Ce cas reste sujet à spéculations en l'absence de données sur le taux lacté et sérique infantile des divers métabolites avant le décès de l'enfant, mais il est possible qu'une baisse de la clairance de la morphine chez l'enfant ait contribué à son décès. On peut toutefois tirer quelques conclusions de ce cas fatal : il est préférable de limiter la prise de codéine à quelques jours en l'absence de données sur le statut maternel pour le cytochrome CYP2D6 (voire de l'éviter pendant l'allaitement selon certains spécialistes), et de suivre l'enfant.

**L'oxycodone** a été suggérée comme alternative pour éviter les risques potentiels de la morphine et de la codéine. L'oxycodone est essentiellement métabolisée par le cytochrome CYP3A en noroxycodone, un métabolite

faiblement actif. Elle est également faiblement métabolisée par le CYP2D6 en oxymorphone, un métabolite actif, mais son taux plasmatique sera trop faible pour avoir un impact clinique. Par ailleurs, la pénétration cérébrale de l'oxycodone est bien plus élevée que celle de ses métabolites en raison de sa liposolubilité élevée. Il est toutefois important de prendre en compte le fait que la métabolisation par le CYP3A varie suivant les individus (*Pokela*). La clairance de l'oxycodone augmente progressivement chez le nourrisson pour atteindre son niveau adulte en quelques mois, là aussi avec d'importantes variations individuelles. Les études sur l'excrétion lactée de l'oxycodone permettent de tabler sur une DIR de 0,1 à 3 % (*Seaton*), mais si on tient compte des variations individuelles pour sa métabolisation, cette DIR pourrait dépasser 10 % dans des cas extrêmes. Une étude a constaté que 20 % des mères allaitantes traitées par oxycodone ont rapporté des manifestations de dépression du système nerveux central chez leur bébé, ainsi que 17 % des mères sous codéine, contre 0,5 % des mères qui prenaient du paracétamol (*Lam*). Cette étude ne prenait pas en compte l'excrétion lactée des divers produits pris par la mère. Il est cependant hautement improbable que tous les enfants chez qui un effet secondaire a été constaté par la mère aient eu un taux plasmatique thérapeutique ; les résultats de cette étude suggèrent plutôt que les nourrissons sont plus sensibles aux opiacés que les enfants plus âgés et les adultes. L'oxycodone ne constitue pas un meilleur choix que la codéine, et les mêmes consignes (limiter le traitement à 2-3 jours chaque fois que possible, surveiller étroitement l'enfant en cas de traitement plus long) seront appliquées à l'oxycodone chez la mère allaitante.

**Le tramadol** est métabolisé par le CYP2D6 en O-desméthyltramadol, un métabolite actif (*Gron*). 30 % du tramadol est éliminé tel quel dans les urines. C'est un mélange racémique de 2 énantiomères qui ont des propriétés spécifiques sur le plan de leur fixation sur leur récepteur. En l'absence de données sur l'impact séparé des énantiomères, les données portent sur le mélange racémique. Le tramadol est un agoniste très faible des récepteurs  $\mu$  des opiacés, son métabolite ayant une affinité beaucoup plus forte pour ces récepteurs. Le tramadol est également un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de l'adrénaline. L'ensemble de ces effets contribue probablement à son impact analgésique. Il est rare que le tramadol induise une dépression respiratoire, contrairement à la morphine ou à l'oxycodone (*Pattinson*). Une étude menée auprès de 75 mères a suivi son excrétion lactée à au moins 4 reprises chez des femmes qui en prenaient 100 mg toutes les 6 heures (*Ilett*). Le taux lacté de tramadol allait de  $< 100 \mu\text{g/l}$  à  $> 2\,400 \mu\text{g/l}$  (748  $\mu\text{g/l}$  en moyenne) en fonction du délai écoulé depuis la prise. Le taux lacté de O-desméthyltramadol allait d'environ 50 à 700  $\mu\text{g/l}$  (203  $\mu\text{g/l}$  en moyenne). Les taux lactés respectifs du tramadol et de son métabolite sont le reflet de leur taux plasmatique, leurs rapports lait/plasma étant proches (respectivement 2,2 et 2,8). La DIR était en moyenne de respectivement 2,2 et 0,6 %, soit une DIR combinée d'environ 3 %. Cela permet de penser que le niveau d'exposition du bébé allaité est bas. Le tramadol pourrait être un meilleur choix que d'autres opiacés pendant l'allaitement, mais la Food and Drug Administration le déconseille pendant l'allaitement et le contre-indique chez les enfants de moins de 12 ans. D'autres études seraient nécessaires pour mieux connaître son niveau de sécurité.

**Le fentanyl** est métabolisé par le CYP3A. Il est très faiblement excrété dans le colostrum après péridurale pendant l'accouchement. Aux doses habituellement utilisées (100  $\mu\text{g}$ , ou 100  $\mu\text{g}/\text{heure}$  en IV), on estime que l'enfant allaité absorbera 0,02 à 0,06  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ , et aucun effet négatif chez l'enfant allaité n'a été rapporté (*Leuschen ; Steer*). Le fentanyl est également utilisé sous forme de patch transdermique pour le traitement des douleurs chroniques. Une étude a fait état d'un taux lacté de 6,4  $\mu\text{g/l}$  chez une mère qui portait un patch délivrant 100  $\mu\text{g}/\text{heure}$  de fentanyl (*Cohen*). On pouvait estimer que l'enfant allaité recevait environ 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$  de fentanyl, soit 2 à 3 % de DIR, taux similaire à ce qui a été constaté avec d'autres opiacés. Il semble donc que l'utilisation de fentanyl selon ces modalités soit compatible avec l'allaitement. Toutefois, la clairance du fentanyl est très variable chez les nourrissons, et certains enfants pourront y être plus sensibles (*Koehntop*). Si une utilisation ponctuelle ne présente guère de risque, un traitement maternel au long cours par fentanyl nécessite un suivi étroit de l'enfant allaité.

## Traitement de la dépendance aux opiacés

Ces produits sont pris au long cours, et l'enfant y aura généralement déjà été exposé pendant la grossesse. Cette exposition induira souvent un syndrome de sevrage néonatal (SSN). Pendant longtemps, on a déconseillé l'allaitement aux mères qui étaient sous traitement substitutif d'une dépendance aux opiacés. Toutefois, diverses sources, incluant l'Académie Américaine de Pédiatrie, estiment que ces mères peuvent être encouragées à allaiter dans la mesure où elles ne présentent pas d'autre contre-indication à l'allaitement, l'enfant étant régulièrement suivi (*Reece-Stremtan S & Marinelli KA ; Hudak*).

La métabolisation de **la méthadone** implique de multiples enzymes, mais les cytochromes CYP2B6 et CYP3A sont considérés comme les plus importantes voies d'élimination. Elle n'a pas de métabolite actif significatif. Son mode d'action est complexe. Elle est un agoniste des récepteurs  $\mu$  des opiacés ainsi qu'un antagoniste du récepteur

du NMDA (acide N-méthyl-D-aspartique). Il existe de très importantes variations individuelles dans sa clairance (*Plummer*). Sa DIR est de 1 à 3 %, mais elle peut aller jusqu'à 6 % (*Bogen*). Avec une posologie maternelle de 90 mg/jour, l'enfant allaité reçoit via le lait maternel 0,015 à 0,045 mg/kg/jour, soit une dose trop faible pour induire un impact négatif (*Begg ; Geraghty ; Ho ; Jansson, 3 études ; Kreek ; McCarthy ; Wojnar-Horton*). Les doses administrées aux nouveau-nés présentant un SSN sont de 0,1 à 0,2 mg/kg/jour, cette dose pouvant aller jusqu'à 1 mg/kg/jour. Le nourrisson allaité reçoit donc 15 à 45 % de la dose la plus basse utilisée pour le traitement du SSN. Dans la mesure où le niveau d'exposition de l'enfant allaité est évalué en partant du principe qu'il absorbe 150 ml/kg/jour de lait maternel, cette exposition est certainement encore plus faible pendant les premiers jours de vie. Des études ont toutefois constaté que les nouveau-nés allaités par une mère sous méthadone souffraient moins souvent d'un SSN et que ce dernier était moins important (*Abdel-Latif ; Malpas ; Miles*), ce qui est probablement en rapport avec la méthadone excrétée dans le lait maternel. Les études menées sur la méthadone pendant l'allaitement sont globalement très rassurantes. Il est possible que les enfants exposés in utero soient moins sensibles à la méthadone présente dans le lait maternel, mais cela demande à être confirmé. Il serait également utile de disposer de davantage de données sur son excrétion lactée chez des mères qui en prennent à des doses élevées.

**La buprénorphine** est utilisée par voie sublinguale. Elle induit moins souvent un SSN que la méthadone. C'est un agoniste partiel des récepteurs  $\mu$  des opiacés, et elle est essentiellement métabolisée par le CYP3A. Sa biodisponibilité orale est de seulement 10 % en raison d'un important effet de premier passage hépatique, mais l'administration sublinguale permet de l'augmenter jusqu'à 30 à 50 %. Son principal métabolite est la norbuprénorphine, mais son activité est faible. Une étude a recherché son excrétion lactée après administration sublinguale de 9,3 mg/jour (*Ilett*). Le taux lacté était de 3,7  $\mu\text{g/l}$ , et l'enfant absorbait en moyenne 0,55  $\mu\text{g/kg/jour}$ , à comparer à la posologie administrée aux nourrissons pour le traitement d'un SSN (15 à 60  $\mu\text{g/kg/jour}$ ). Les autres études sur ce produit ont donné des résultats similaires (*Grimm ; Jansson ; Jernite ; Johnson ; Lindemalm*). La DIR de la buprénorphine est au maximum de 1 à 2 %. Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez les enfants allaités par une mère sous buprénorphine.

## En conclusion

Les opiacés peuvent avoir une toxicité significative et ils ne représentent pas le 1<sup>er</sup> choix pour le traitement de la douleur chez une mère allaitante. Si les effets secondaires chez l'enfant allaité suite à un traitement maternel restent rares, la prescription de cette classe de produits nécessite une attention particulière, et chaque situation sera envisagée au cas par cas dans la mesure où les opiacés présentent des caractéristiques (en particulier concernant leur métabolisation) qui rendent difficile d'évaluer le risque de survenue d'un effet secondaire. Globalement, ces produits sont utilisables pendant l'allaitement pour un traitement court, dans la mesure où l'enfant est habituellement exposé à seulement 1 à 5 % de la dose maternelle ajustée pour le poids. Le fait que l'enfant a ou non été exposé aux opiacés pendant la grossesse est également à prendre en compte, car cela semble diminuer la sensibilité de l'enfant à ces produits. Le traitement maternel d'une douleur aiguë devrait être limité à 2-3 jours, une utilisation plus longue étant possible si l'enfant est étroitement suivi sur le plan médical. Les mères sous traitement substitutif d'une addiction aux opiacés peuvent être encouragées à allaiter, en particulier si elles étaient déjà traitées pendant la grossesse, dans la mesure où certaines conditions sont respectées, l'enfant étant régulièrement suivi. Des études permettant de mieux comprendre les importantes variations individuelles de la pharmacocinétique de ces produits sont nécessaires.

## Références

- *Baka NE et al. Colostrum morphine concentrations during postcesarean intravenous patient-controlled analgesia. Anesth Analg 2002 ; 94 : 184-7.*
- *Barrett D et al. Morphine, morphine-6-glucuronide and morphine-3-glucuronide pharmacokinetics in newborn infants receiving diamorphine infusions. Br J Clin Pharmacol 1996 ; 41 : 531-7.*
- *Begg EJ et al. Distribution of R- and S-methadone into human milk during multiple, medium to high oral dosing. Br J Clin Pharmacol 2001 ; 52 : 681-5.*
- *Bogen DL et al. Estimated infant exposure to enantiomer-specific methadone levels in breastmilk. Breastfeed Med 2011 ; 6 : 377-84.*
- *Choonara I et al. Morphine metabolism in neonates and infants. Br J Clin Pharmacol 1992 ; 34 : 434-7.*
- *Cohen RS. Fentanyl transdermal analgesia during pregnancy and lactation. J Hum Lact 2009 ; 25 : 359-61.*
- *Findlay JW et al. Analgesic drugs in breast milk and plasma. Clin Pharmacol Ther 1981 ; 29 : 625-33.*

- Gasche Y et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 2827-31.
- Grimm D et al. Buprenorphine and norbuprenorphine concentrations in human breast milk samples determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Ther Drug Monit* 2005 ; 27 : 526-30.
- Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004 ; 43 : 879-923.
- Ho T et al. Pharmacokinetics of methadone in breast milk. *Clin Pharmacol Ther* 2001 ; 69 : P51. Abstract PII-73.
- Hudak ML, Tan RC. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics* 2012 ; 129 : e540-60.
- Ilett KF et al. Estimated dose exposure of the neonate to buprenorphine and its metabolite norbuprenorphine via breastmilk during maternal buprenorphine substitution treatment. *Breastfeed Med* 2012 ; 7 : 269-74.
- Ilett KF et al. Use of a sparse sampling study design to assess transfer of tramadol and its O-desmethyl metabolite into transitional breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 2008 ; 65 : 661-6.
- Jansson LM et al. Concentrations of methadone in breast milk and plasma in the immediate perinatal period. *J Hum Lact* 2007 ; 23 : 184-90.
- Jansson LM et al. Maternal buprenorphine maintenance and lactation. *J Hum Lact*. 2016 ; 32 : 675-81.
- Jansson LM et al. Methadone maintenance and breastfeeding in the neonatal period. *Pediatrics* 2008 ; 121 : 106-14.
- Jansson LM et al. Methadone maintenance and long-term lactation. *Breastfeed Med* 2008 ; 3 : 34-7.
- Jernite M et al. Passage of buprenorphine into mother's milk. *Ann Fr Anesth Reanim* 1999 ; 18 (Suppl 1) : 109S.
- Johnson RE et al. Buprenorphine treatment of pregnant opioid--dependent women : maternal and neonatal outcomes. *Drug Alcohol Depend* 2001 ; 63 : 97-103.
- Juurlink DN et al. Postpartum maternal codeine therapy and the risk of adverse neonatal outcomes : a retrospective cohort study. *Clin Toxicol* 2012 ; 50 : 390-5.
- Klimas R, Mikus G. Morphine-6-glucuronide is responsible for the analgesic effect after morphine administration : a quantitative review of morphine, morphine-6-glucuronide, and morphine-3-glucuronide. *Br J Anaesth* 2014 ; 113 : 935-44.
- Koehntop DE et al. Pharmacokinetics of fentanyl in neonates. *Anesth Analg* 1986 ; 65 : 227-32.
- Koren G et al. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 2006 ; 368 : 704.
- Kreek MJ. Methadone disposition during perinatal period in humans. *Pharmacol Biochem Behavior* 1979 ; 11 : 7-13.
- Lam J et al. Central nervous system depression of neonates breastfed by mothers receiving oxycodone for postpartum analgesia. *J Pediatr*. 2012 ; 160 : 33-37.e2.
- Leuschen MP et al. Fentanyl excretion in breast milk. *Clin Pharm* 1990 ; 9 : 336-7.
- Lindemalm S et al. Transfer of buprenorphine into breast milk and calculation of infant drug dose. *J Hum Lact*. 2009 ; 25 : 199-205.
- Malpas TJ et al. Breastfeeding reduces the severity of neonatal abstinence syndrome. *J Paediatr Child Health* 1997 ; 33 : A38. Abstract P20.
- McCarthy JJ, Posey BL. Methadone levels in human milk. *J Hum Lact* 2000 ; 16 : 115-20.
- Meny RG et al. Codeine and the breastfed neonate. *J Hum Lact* 1993 ; 9 : 237-40.
- Miles J et al. Methadone-exposed newborn infants : outcome after alterations to a service for mothers and infants. *Child Care Health Dev* 2007 ; 33 : 206-12.
- Pattinson KT. Opioids and the control of respiration. *Br J Anaesth* 2008 ; 100 : 747-58.
- Plummer JL et al. Estimation of methadone clearance : application in the management of cancer pain. *Pain* 1988 ; 33 : 313-22.
- Pokela ML et al. Marked variation in oxycodone pharmacokinetics in infants. *Pediatr Anesth* 2005 ; 15 : 560-5.
- Reece-Stremtan S, Marinelli KA. ABM Clinical Protocol #21 : Guidelines for breastfeeding and substance use or substance use disorder, Revised 2015. *Breastfeed Med* 2015 ; 10(3) : 135-41.  
<https://www.llf.france.org/vous-informer/fonds-documentaire/textes-de-l-academy-of-breastfeeding-medicine/1606-21-recommandations-pour-lallaitement-chez-la-femme-toxicomane>
- Robieux I et al. Morphine excretion in breast milk and resultant exposure of a nursing infant. *Clin Toxicol*. 1990 ; 28 : 365-70.

- *Seaton S et al. Oxycodone as a component of multimodal analgesia for lactating mothers after caesarean section : relationships between maternal plasma, breast milk and neonatal plasma levels. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2007 ; 47 : 181-5.*
- *Steer PL et al. Concentration of fentanyl in colostrum after an analgesic dose. Can J Anaesth 1992 ; 39 : 231-5.*
- *Wojnar-Horton RE et al. Methadone distribution and excretion into breast milk of clients in a methadone maintenance programme. Br J Clin Pharmacol 1997 ; 44 : 543-7.*