



Le coin du prescripteur



Médicaments immunosuppresseurs

Des femmes qui ont subi une transplantation ont réussi à mener une grossesse tout en poursuivant leur traitement immunosuppresseur. Ce traitement fait habituellement appel à des produits tels que la ciclosporine, les corticoïdes, l'azathioprine... Dans la mesure où il existe très peu de données sur l'excrétion lactée de ces produits, on déconseille habituellement l'allaitement à ces mères. Toutefois, une analyse de Danesi et Del Tacca concluait que « bien que l'allaitement était couramment déconseillé aux mères en raison du passage lacté des produits, les données cliniques actuellement disponibles ne validaient pas cette recommandation, étant donné les faibles quantités reçues par l'enfant allaité et l'absence de toxicité rapportée dans les études de cas publiées ». Cet article fait le point sur ce qu'on sait actuellement sur ces produits.

L'azathioprine (Imurel®)

Cet antimétabolite est déconseillé pendant la grossesse. Il est métabolisé en 6-mercaptopurine (6-MP). Certaines des mères suivies par certaines des études décrites ci-dessous prenaient aussi de l'azathioprine, mais les auteurs n'ont donné aucune conclusion concernant son utilisation pendant l'allaitement. Une étude de Coulam et al, sur 2 femmes prenant respectivement 25 et 75 mg/jour d'azathioprine faisait état d'un taux lacté de 6-MP inférieur à 20 µg/l, le bébé recevant ainsi 0,1% de la dose maternelle ajustée pour le poids. Une étude de Grekas et al sur 2 femmes en prenant 75 et 100 mg/jour faisait état de résultats similaires. En cas d'utilisation pendant l'allaitement, l'enfant devra bénéficier du même suivi biologique que sa mère.

La ciclosporine (Néoral®, Sandimmun®)

La ciclosporine est la molécule 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 ciclosporine 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.

Flechner et al ont recherché le taux de ciclosporine dans le sang du cordon et dans le lait d'une femme, et en ont conclu qu'une femme traitée par ciclosporine ne devait pas allaiter. C'est aussi la conclusion de l'Académie Américaine de Pédiatrie, qui estime que l'enfant allaité pourra présenter une immunosuppression, une mauvaise croissance, et un risque plus élevé de cancer.

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 ciclosporine chez la mère et l'enfant à 5 semaines post-partum était respectivement de 260 µg/l et indétectable (limite inférieure de détection : 30 µg/l). Le taux lacté de ci-

closporine 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 ciclosporine. 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.

Thiagarajan et al ont publié une étude portant sur une femme qui prenait 600 mg/jour de ciclosporine, 100 mg/jour d'azathioprine, et 10 mg/jour de prednisolone. 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.

Nyberg et al ont suivi 14 enfants allaités par des mères ayant subi une transplantation. 6 mères prenaient uniquement de l'azathioprine et de la prednisolone, et aucun effet secondaire n'a été rapporté. Les 7 autres mères (dont une a eu 2 enfants) recevaient en outre de la ciclosporine. 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. Les auteurs concluaient que ces mères pouvaient allaiter sans que cela semble induire un effet secondaire chez leurs enfants.

Une étude de Moretti et al sur 5 femmes prenant 5 à 5,3 mg/kg/jour de ciclosporine a fait état d'un taux sérique mesurable de ciclosporine à 2 reprises chez un seul des enfants. 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.

Les corticoïdes (nombreuses spécialités)

Ils se caractérisent par un très faible passage lacté. De plus, le peu que l'enfant absorbera par le biais du lait maternel sera rapidement détruit dans son tube digestif. Des doses élevées pendant une faible durée n'auront aucun impact sur le nourrisson allaité, la quantité de corticoïdes présente dans le lait ne représentant qu'un faible pourcentage de la sécrétion endogène de corticoïdes. Les traitements au long cours font appel à des doses généralement nettement plus basses, encore moins susceptibles de poser un problème. Une étude a constaté que même des doses très élevées étaient peu susceptibles de poser un problème pour l'enfant allaité (et il était possible d'attendre 4 heures après administration en IV d'une dose de 1 g). En cas de traitement au long cours, même si le risque pour l'enfant est plus théorique que réel, il sera prudent de surveiller régulièrement l'enfant (croissance, ionogramme...). Voir également le coin du prescripteur du n°35 des Dossiers de l'Allaitement.

L'évérolimus (Certican®)

Il n'existe aucune donnée sur l'excrétion lactée de ce produit récent. Il est donc recommandé de ne pas l'utiliser chez une mère allaitante.

Le mycophénolate mofétil (CellCept®, Myfortic®)

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation pendant l'allaitement. Il est rapidement transformé en acide mycophénolique, son métabolite actif. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques, et sa demi-vie est d'en moyenne 18 heures. Il existe un cycle entéro-hépatique à l'origine d'un second pic plasmatique au bout de 8-12 heures. Son utilisation pendant l'allaitement est déconseillée.

Le sirolimus (Rapamune®)

Il n'existe aucune donnée sur son passage dans le lait. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques, et son taux sérique est faible. Son taux lacté sera donc probablement bas. Sa demi-vie est très longue. Il semble être un puissant inhibiteur de la lactation en expérimentation animale. Il est déconseillé pendant l'allaitement.

Le tacrolimus (Prograf®, Protopic®)

Une étude de Jain et al a porté sur 21 mères traitées pendant un total de 27 grossesses. Le jour de la naissance, le taux moyen de tacrolimus était respectivement de 1,5 µg/l, 0,7 µg/l, 0,5 µg/l et 0,6 µg/l dans le sang maternel, le sang du cordon, le sang de l'enfant et le colostrum. La posologie pédiatrique pour la prévention du rejet d'une greffe est habituellement de 0,15 à 0,20 mg/kg/jour.

Une étude de French et al a recherché les concentrations de tacrolimus dans le lait d'une patiente ayant décidé de poursuivre son traitement immunosuppresseur durant l'allaitement de son enfant. Elle a pris le tacrolimus à raison de 0,1 mg/kg/j durant toute sa grossesse, et poursuivi le traitement après son accouchement. Des échantillons de sang ont été prélevés immédiatement avant la prise du tacrolimus ainsi qu'une heure après la

prise et pendant les 12 heures suivant la prise. La concentration maximale du tacrolimus dans le lait était de 0,57 µg/l, et son taux moyen était de 0,429 µg/l. A partir de ces taux, on pouvait estimer que l'enfant exclusivement allaité absorbait via le lait maternel 0,06 µg/kg/j, ce qui correspond à environ 0,06% de la dose maternelle ajustée pour le poids. Etant donné la faible biodisponibilité orale du tacrolimus, la quantité maximale du tacrolimus que l'enfant pourrait absorber serait donc de 0,02% de la dose maternelle. Le rapport lait/sang entier du tacrolimus avant la prise et une heure après la prise était respectivement de 0,08 et de 0,09. L'enfant a été suivi régulièrement sur le plan médical. A l'âge de deux mois et demi, sa croissance et son développement neurologique étaient parfaitement normaux.

Les anticorps antilymphocytaires

Il n'existe aucune donnée sur les anticorps polyclonaux (Globulines antilymphocytaires Fresenius®, Lymphogloguline®, Thymoglobuline®), ni sur les anticorps monoclonaux (basiliximab – Simulect®; daclizumab – Zanapax®; muromonab-CD3 – Orthoclone OKT3®). Ce sont de grosses molécules, utilisées exclusivement par voie intraveineuse. Au vu de leurs caractéristiques, il est improbable qu'elles puissent passer dans le lait, mais il est impossible de l'affirmer.

Références

- *Medications and Mothers' Milk*. T Hale. Ed Pharmasoft Medical Publishing, 2004.
- *Drugs in pregnancy and lactation*. Briggs, Freeman, Yaffe. Ed Williams & Wilkins, Baltimore, 2005.
- *The transfer of drugs and other chemicals into human milk*. *Pediatric* 2001 ; 108(3) : 776-89.
<http://aappolicy.aappublications.org/cgi/reprint/pediatrics;108/3/776.pdf>
- *Maternal transplantation medications during breastfeeding*. NT Coady. *J Hum Lact* 2002 ; 18(1) : 66-68.
- *Teratogenesis and immunosuppressive treatment*. Danesi R, Del Tacca M. *Transplant Proc* 2004 ; 36(3) : 705-7.
- *Breast-feeding after renal transplantation*. CB Coulam, TP Moyer, NS Jiang, H Zincke. *Transplant Proc* 1982 ; 14 : 605-609.
- *Immunosuppressive therapy and breast-feeding after renal transplantation*. DM Grekas, SS Vasiliou, AN Lazarides. *Nephron* 1984 ; 37 : 8.
- *Cyclosporine excretion into breast milk*. ME Moretti, M Sgro, DW Johnson et al. *Transplantation* 2003 ; 75(12) : 2144-6.
- *Breast-feeding by a cyclosporine-treated mother*. KD Thiagarajan, T Easterling, C Davis, EF Bond. *Obstet Gynecol*. 2001 ; 97(5 Pt 2) : 816-8.
- *Breast-feeding during treatment with cyclosporine*. G Nyberg, U Haljamae, C Frisenette-Fich et al. *Transplantation* 1998 ; 65(2) : 253-5.
- *Successful breast feeding while mother was taking cyclosporin*. Y Thiru et al. *BMJ*. 1997 ; 315(7106) : 463.
- *Pharmacokinetics of prednisolone transfer to breast milk*. PA Greenberger et al. *J Clin Pharmacol Ther* 1993 ; 53 : 324-28.
- *High dose methylprednisolone therapy in multiple sclerosis – Implications for breastfeeding mothers*. TW Hale, KF Ilett. *University of Western Australia, Dep of Pharmacology*, 2001.
- *Pregnancy after liver transplantation under tacrolimus*. A Jain, R Venkataramanan, JJ Fung et al. *Transplantation* 1997 ; 64(4) : 559-65.
- *Milk transfer and neonatal safety of tacrolimus*. AE French, SJ Soldin, OP Soldin, G Koren. *Ann Pharmacother*. 2003 ; 37(6) : 815-8.