



Le coin du prescripteur



Méthadone et allaitement

La toxicomanie n'est pas exceptionnelle chez les femmes en âge de procréer. La méthadone est largement utilisée pour le traitement des toxicomanies aux opiacés. Toutefois, son utilisation pendant la grossesse induira un syndrome de sevrage chez environ 90% des nouveau-nés, qui nécessitera un traitement médical. On déconseille encore souvent l'allaitement aux femmes prenant de la méthadone. L'objectif de cet article était de faire le point sur les risques et les avantages de l'allaitement chez les femmes traitées par méthadone.

Le lait humain est l'aliment normal du petit de notre espèce. L'allaitement présente des bienfaits tant pour la mère que pour l'enfant. Les enfants de mères toxicomanes sont à haut risque de maltraitance et de négligence, ainsi que de troubles médicaux, émotionnels et comportementaux. L'allaitement favorise un meilleur lien mère-enfant, et augmente le sentiment de confiance et de compétence de la mère, ce qui est particulièrement important pour ces femmes qui ont souvent des problèmes physiques et psychologiques.

Les professionnels de santé peuvent penser qu'il n'existe pas suffisamment de documentation médicale sur le sujet pour recommander l'allaitement aux mères prenant de la méthadone, en dépit des recommandations de l'Académie Américaine de Pédiatrie, qui disent qu'un traitement par méthadone est habituellement compatible avec l'allaitement (The transfer of drugs and other chemicals into human milk, 2001) sans préciser la dose. Les recommandations précédentes (1994) précisaient que l'allaitement était possible uniquement chez les femmes qui prenaient au maximum 20 mg/jour de méthadone, alors que les doses prescrites sont souvent plus élevées.

Excrétion lactée de la méthadone

Un certain nombre d'études ont été effectuées sur l'excrétion lactée de la méthadone, mais elles portent sur peu de femmes.

- La première a été publiée en 1974 par Kreek et al, et portait sur une femme qui prenait 50 mg/jour de méthadone. Le rapport lait/plasma était de 0,13, et le taux lacté de méthadone allait de 0,02 à 0,12 mg/l, l'enfant en recevant au maximum 0,057 mg/jour ; les auteurs concluaient que ce taux semblait trop faible pour avoir un quelconque impact sur l'enfant allaité.
- En 1975, une autre étude a été effectuée par Blinik et al sur 10 femmes qui prenaient 10 à 80 mg/jour de méthadone ; le rapport lait/plasma était de 0,83, et le taux lacté moyen était de 0,27 mg/l ; les auteurs concluaient que l'allaitement était possible si la femme le souhaitait. A noter que cette étude a fait état du taux lacté le plus élevé de méthadone jamais constaté : 0,570 mg/l, chez une mère censée en prendre 80 mg/jour, et dont le taux sérique était de 1,66 mg/l, soit un taux significativement plus élevé que le taux thérapeutique normal, suggérant un surdosage. Même avec un taux lacté aussi élevé, un nourrisson allaité consommant environ 500 ml de lait maternel recevait une

quantité de méthadone proche de celle administrée pour le traitement d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né (0,1 à 0,5 mg/kg/jour).

- En 1979, Kreek et al ont publié une étude sur 2 femmes prenant 50 et 25 mg/jour de méthadone ; le rapport lait/plasma allait de 0,05 à 1,2, et le taux lacté de 0,01 à 0,12 mg/l. Les auteurs concluaient qu'un impact sur l'enfant allaité était hautement improbable avec des taux lactés aussi faibles.
- En 1985, une étude de Pond et al sur 2 femmes a retrouvé un rapport lait/plasma de 0,32 et 0,61, et un taux lacté compris entre 0,01 et 0,70 mg/l ; l'enfant recevait au maximum 0,01 à 0,03 mg/jour, et les auteurs concluaient qu'il était improbable qu'on puisse observer un impact sur l'enfant allaité.
- En 1997, Geraghty et al ont suivi 2 femmes prenant 73 et 60 mg/jour de méthadone. Chez la première, le taux lacté de méthadone allait de 0,11 à 0,18 mg/l, le pic lacté se situant environ 5 heures après la prise. Le taux lacté moyen était de $0,132 \pm 0,028$ mg/l. Le rapport lait/plasma allait de 0,52 à 0,86, avec une moyenne de $0,661 \pm 0,138$. Chez la seconde mère, le taux lacté de méthadone allait de 0,11 à 0,25 mg/l, avec un taux moyen de $0,169 \pm 0,058$ mg/l. Le rapport lait/plasma allait de 0,91 à 1,53, avec une moyenne de $1,215 \pm 0,256$. Les auteurs estimaient que ce taux était négligeable.
- Toujours en 1997, Wojnar-Horton et al ont étudié 12 femmes prenant 20 à 80 mg/jour de méthadone ; le rapport moyen lait/plasma était de 0,44 et l'enfant recevait en moyenne 17,4 µg/kg/jour de méthadone, soit 2,79% de la dose maternelle ajustée pour le poids ; 6 des 12 enfants ont nécessité un traitement médical pour un syndrome de sevrage ; la méthadone a été recherchée dans le sang de 8 enfants, son taux était indétectable chez 7 d'entre eux, et il était de 6,5 µg/l chez le 8^{ème} ; les auteurs concluaient que les mères traitées par méthadone ne devaient pas se voir déconseiller l'allaitement.
- En 2000, McCarthy et Posey ont publié une étude sur 8 femmes prenant 25 à 180 mg/jour de méthadone. Le taux lacté allait de 0,019 à 0,26 mg/l (0,095 mg/l en moyenne), et le petit nourrisson recevait environ 0,05 mg/jour de méthadone. Dans cette étude, la mère qui avait la posologie la plus élevée (180 mg/jour) était aussi celle dont le taux lacté moyen de méthadone était l'un des plus bas (32 µg/l) ; elle a allaité pendant 21 mois.
- En 2001, Begg et al ont étudié l'excrétion lactée des énantiomères R et S de la méthadone chez 8 femmes qui en prenaient 40 à 105 mg/jour. Les auteurs concluaient que l'allaitement avec les doses maternelles de méthadone moyennes et élevées semble ne pas faire courir de risque à l'enfant (voir encadré).

Globalement, la conclusion qui se dégage de toutes les études effectuées sur le sujet est que le taux lacté de méthadone est très bas, et qu'il ne suffit pas à prévenir un syndrome de sevrage chez l'enfant ; même si une mère allaite en prenant de la méthadone.

done, l'enfant pourra avoir besoin d'un traitement pour un syndrome de sevrage.

Impact de l'allaitement

L'allaitement pourrait présenter des avantages spécifiques pour ces enfants. Une étude rétrospective de Malpas et al (1997) sur 121 enfants a constaté que, lorsque la mère était sous méthadone, les nourrissons allaités sortaient de maternité environ 8 jours plus tôt que les nourrissons qui n'étaient pas allaités. Les auteurs concluaient que l'allaitement abaissait la durée d'hospitalisation pour syndrome de sevrage des bébés nés d'une mère traitée par méthadone, mais ne posaient aucune hypothèse sur la raison de cet état de fait. Une autre étude (Ballard, 2001) a suivi 16 enfants dont la mère prenait 30 à 100 mg/jour de méthadone, et a constaté que les bébés qui étaient allaités et ne recevaient aucun traitement par opiacés présentaient un syndrome de sevrage moins sévère, et restaient hospitalisés 8 à 29 jours de moins que les enfants non allaités traités par morphine ou méthadone. Dans la mesure où le taux lacté de méthadone est trop bas pour avoir un impact significatif sur le syndrome de sevrage chez l'enfant, on peut se demander à quoi est dû cet impact favorable de l'allaitement. A des facteurs présents dans le lait maternel ? Au fait que l'allaitement a un effet calmant et antalgique chez l'enfant ?

Des études ont constaté que le taux d'abandon de l'enfant est plus bas chez les bébés allaités. La succion de l'enfant induit une augmentation du taux d'oxytocine chez la mère, et favorise un état d'euphorie, de calme et d'amour pour son enfant. L'impact d'un comportement différent de la mère allaitante vis-à-vis de son bébé pourrait aussi avoir un impact sur les manifestations du syndrome de sevrage. L'impact émotionnel de l'allaitement pourrait être particulièrement important pour ces mères plus vulnérables, et pour leur enfant.

Toutefois, on ignore quel impact peut avoir à long terme l'exposition à la méthadone du nourrisson, même à des doses aussi faibles. Deux études ont fait état d'effets secondaires en rapport avec la prise maternelle de méthadone pendant l'allaitement. Smialek et al ont décrit le cas d'un bébé décédé à 5 semaines ; il était né à 8 mois avec un poids de 2500 g et pesait 2640 g au moment du décès. Il présentait une malnutrition, ainsi que des anomalies congénitales. Son taux sérique de méthadone était de 0,4 mg/l, et les auteurs ont conclu que l'intoxication à la méthadone était induite par l'allaitement. Au vu des résultats donnés par les études sur l'excrétion lactée de la méthadone, on sait actuellement que c'est hautement improbable, et que l'enfant devait avoir reçu de la méthadone d'une autre façon. En 1999, Malpas et al ont décrit 2 cas de syndrome de sevrage chez des enfants de 5 semaines et 16 jours, suite à l'arrêt brutal de l'allaitement par leurs mères qui recevaient respectivement 70 et 130 mg/jour de méthadone ; toutefois, il est difficile de savoir si ce syndrome était réellement lié à l'arrêt de l'exposition via l'allaitement, étant donné la faible quantité de méthadone reçue par le biais du lait maternel.

Syndrome de sevrage

L'enfant exposé à la méthadone pendant la grossesse présentera souvent un syndrome de sevrage en post-partum, mais ce syndrome survient souvent au bout de 48 à 72 heures de vie ; le taux sérique du nouveau-né est similaire à celui de la mère suite au transfert placentaire de la méthadone, et le taux de

Excrétion lactée de la méthadone

Distribution of R- and S-methadone into human milk during multiple, medium to high oral dosing. EJ Begg, TJ Malpas, LP Hackett, KF Ilet. Br J Clin Pharmacol 2001 ; 52 : 681-85.

La méthadone est couramment utilisée dans les programmes de sevrage des toxicomanies à opioïdes. Les femmes suivant un traitement par méthadone pourront être enceintes et souhaiter allaiter. L'importance du syndrome de sevrage chez l'enfant en post-partum est directement corrélée à la posologie maternelle en fin de grossesse, et l'allaitement pourrait protéger l'enfant vis-à-vis de ce syndrome, tout au moins dans une certaine mesure. Il existe peu de données sur l'impact éventuel sur l'enfant allaité de la prise maternelle de méthadone à des doses relativement importantes. Par ailleurs, il n'existe aucune étude sur la distribution des énantiomères R et S de la méthadone. Or, la R-méthadone est particulièrement intéressante car elle entre 10 fois plus en compétition avec les récepteurs opioïdes μ que la S-méthadone ; elle peut aussi bloquer plus efficacement la recapture de la sérotonine au niveau cérébral. En revanche, la S-méthadone a une activité antagoniste au niveau des récepteurs neuronaux pour le N-méthyl-D-aspartate. Le but de cette étude était de calculer le rapport lait / plasma pour ces deux énantiomères en fonction de la posologie maternelle en post-partum précoce, puis après 15 jours d'allaitement.

8 femmes traitées par méthadone et souhaitant allaiter ont été enrôlées. Elles ont pris leur dose habituelle de méthadone (posologies allant de 40 à 105 mg/jour, 4 femmes prenant plus de 80 mg/jour) à 9 heures. Des échantillons de sang ont été recueillis avant la prise, puis 1, 2, 4, 6, 8, 12 et 24 heures après la prise. Des échantillons de lait ont été collectés à partir des deux seins entre 0 et 4, 4 et 8, 8 et 12, 12 et 16, 16 et 20 et 20 et 24 heures après la prise ; pour chaque échantillon, l'heure de recueil et le volume de lait ont été notés. Les deux énantiomères ont été séparés par une technique spécifique, et mesurés. Les rapports lait / plasma ont été calculés, les courbes d'évolution des taux sériques et lactés en fonction du temps ont été dressées, et la dose reçue par l'enfant par le biais du lait maternel a été appréciée.

Pour le lait de transition (dosages effectués chez 8 mères), le rapport moyen lait / plasma était de 0,68 pour la R-méthadone, et de 0,38 pour la S-méthadone. Pour le lait mature (dosages effectués chez 2 mères), ces chiffres étaient respectivement de 0,39 et 0,24 chez une mère, et de 0,54 et 0,30 chez l'autre mère. On pouvait estimer que, par le biais du lait de transition, l'enfant recevait en moyenne 3,5% de la dose maternelle pour la R-méthadone, et 2,1% de la dose maternelle pour la S-méthadone, et 2,8% en moyenne pour les deux énantiomères ensemble. Pour le lait mature, ces chiffres étaient respectivement de 1,9% et 1,6% chez une mère, et 1,6% et 2,2% chez l'autre mère.

L'allaitement avec les doses maternelles de méthadone moyennes et élevées semble ne pas faire courir de risque à l'enfant dans la mesure où la dose qu'il reçoit reste inférieure à 10% de la dose maternelle ajustée pour le poids. La quantité reçue par le biais du lait maternel est généralement insuffisante pour prévenir la survenue d'un syndrome de sevrage chez l'enfant. Le taux lacté dépend de la dose maternelle ; il sera donc nécessaire d'apprécier la situation au cas par cas lorsqu'une mère traitée par méthadone souhaite allaiter.

méthadone baissera lentement en raison de sa demi-vie assez longue. Le nourrisson devra donc être étroitement surveillé pour instituer le plus rapidement possible les soins nécessaires. La quantité de méthadone excrétée dans le lait étant théoriquement trop faible pour prévenir ou traiter ce syndrome, l'enfant devra bénéficier d'un traitement de substitution à doses dégressives en fonction de la sévérité des symptômes. Toutefois, une étude portant sur des nouveau-nés de mères prenant 30 à 100 mg/jour de méthadone pendant la grossesse a constaté que les 8 nouveau-nés qui étaient exclusivement allaités n'ont pas présenté de syndrome de sevrage suffisamment important pour nécessiter un traitement par méthadone, alors que tous les enfants nourris au lait industriel ont eu besoin d'un tel traitement, ainsi que l'un des deux enfants partiellement allaités (Ballard et al, 2001). Il sera préférable de ne pas sevrer brutalement l'enfant (Malpas, 1999).

L'irritabilité est le problème le plus fréquemment rencontré chez ces enfants, et il est la principale cause de l'échec de l'allaitement rencontrée par les auteurs dans leur expérience professionnelle, en raison de l'anxiété et de la culpabilité que cela induit chez la mère. Le niveau d'éveil de ces enfants peut être instable. Ils sont fréquemment hypertoniques, ce qui pourra nécessiter des techniques spéciales de mise au sein. Leur coordination succion-déglutition est souvent perturbée. Ils peuvent être hypersensibles au moindre stimulus ; en pareil cas, les mises au sein devront se faire dans un environnement aussi calme que possible (pénombre, pas de bruit, mouvements très doux, emmaillotement...). Dans certains cas, pour se protéger vis-à-vis des stimuli, l'enfant pourra se replier sur lui-même et sembler complètement apathique ; il faudra résister à la tentation de le stimuler vigoureusement, ce qui ne fera qu'empirer la situation ; réduire les stimuli au maximum sera plus efficace. La congestion nasale est fréquente chez ces enfants, qui pourront avoir du mal à respirer pendant les tétées.

Suivre les mères et les bébés

Il est nécessaire de prendre en compte divers facteurs dans le suivi des mères qui prennent de la méthadone et souhaitent allaiter. Elles doivent être informées de façon approfondie sur la nécessité de respecter leur traitement et de se faire suivre régulièrement, ainsi que sur l'intérêt de l'allaitement, sa conduite pratique, et les risques pour l'enfant en cas de reprise de la toxicomanie. Si une femme est « instable » et à haut risque de rechute de toxicomanie, l'allaitement devrait lui être déconseillé.

Les femmes doivent aussi recevoir des informations sur les pratiques sexuelles à risque ; les femmes ayant des pratiques à haut risque devraient aussi se voir déconseiller l'allaitement. Si la femme prend d'autres médicaments (psychotropes, par exemple) ou d'autres drogues illicites, cela devra aussi être pris en compte. La posologie de la méthadone devra être adaptée aux modifications métaboliques liées à la grossesse, puis au post-partum. L'enfant devrait être régulièrement suivi. Le déroulement de l'allaitement pourra être compliqué par des séparations mère-enfant (séjour prolongé de l'enfant en milieu hospitalier pour le traitement du syndrome de sevrage). Toutes les personnes qui suivent la mère et l'enfant devraient être informées sur le suivi d'une mère allaitante sous méthadone, et avoir un discours cohérent. Cela sera souvent difficile, de nombreux professionnels de santé estimant que ces mères ne devraient pas être autorisées à allaiter.

En conclusion

Une femme prenant de la méthadone décidera souvent de ne pas allaiter, pour des raisons sociales, familiales, ou psychologiques. Les femmes toxicomanes appartiennent plus souvent à des catégories socio-économiques et ethniques au sein desquelles la prévalence de l'allaitement est plus basse que la moyenne. Elles souffrent plus souvent de problèmes psychiatriques ou médicaux pouvant nécessiter un traitement médical. Elles peuvent prendre d'autres drogues. Elles sont et/ou ont été plus souvent victimes de violences physiques, émotionnelles et sexuelles. La décision d'allaiter devra être décidée au cas par cas avec la mère en tenant compte de tous ces facteurs.

Les avantages de l'allaitement surpassent les risques liés au traitement par méthadone chez la plupart de ces femmes. L'allaitement peut être particulièrement important pour ces mères et ces enfants très vulnérables, et il devrait être encouragé dans toute la mesure du possible. Le démarrage de l'allaitement d'un enfant présentant un syndrome de sevrage nécessitera un soutien approprié par une personne compétente. Les premiers jours de vie représentent une période sensible, pendant laquelle pourra se créer un lien très fort entre la mère et son enfant, avec un impact à long terme sur leur santé physique et émotionnelle. Toutefois, il n'existe aucune donnée sur l'impact éventuel à long terme de l'exposition de l'enfant à la méthadone. Sous certaines conditions et avec un suivi approprié, l'allaitement est possible chez une femme traitée par méthadone. Un soutien actif et prolongé, adapté à la situation vécue par chaque mère, est particulièrement important pour la réussite de l'allaitement.

Références

- Ballard J. Shortened length of stay for neonatal abstinence syndrome. *Academy of Breastfeeding Medicine Annual Meeting* ; November 2001 ; Washington, DC.
- Blinick G, Inturrisi CE, Jerez E, Wallach RC. Methadone assays in pregnant women and progeny. *Am J Obstet Gynecol* 1975 ; 121 : 617-621.
- Blinick G, Wallach RC, Jerez E, Ackerman BD. Drug addiction in pregnancy and the neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1976 ; 125 : 135-142.
- Brown ER, Zuckerman B. The infant of the drug-abusing mother. *Pediatr Ann* 1991 ; 20 : 555-563.
- Geraghty B, Graham EA, Loagan B, Weiss EL. Methadone levels in breast milk. *J Hum Lact* 1997 ; 13 : 227-230.
- Jansson LM, Velez M, Harrow C. Methadone maintenance and lactation : a review of the literature and current management guidelines. *J Hum Lact* 2004 ; 20 : 62-71.
- Kreek MJ, Schecter A, Gutjahr CL, Bowen D, Field F, Queenan J, Merkatz I. Analyses of methadone and other drugs in maternal and neonatal body fluids : use in evaluation of symptoms in a neonate of mother maintained on methadone. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1974 ; 1 : 409-19.
- Kreek MJ. Methadone disposition during the perinatal period in humans. *Pharmacol Biochem Behav* 1979 ; 11 Suppl : 7-13.
- McCarthy JJ, Posey BL. Methadone levels in human milk. *J Hum Lact* 2000 ; 16 : 115-120.
- Malpas TJ, Horwood J, Darlow BA. Breastfeeding reduces the severity of neonatal abstinence syndrome. *J Paediatr Child Health* 1997 ; 33 : A38.
- Malpas TJ, Darlow BA. Neonatal abstinence syndrome following abrupt cessation of breastfeeding. *N Z Med J* 1999 ; 112 : 12-13.
- Phillip BL, Merewood A, O'Brien S. Methadone and breastfeeding : new horizons. *Pediatrics* 2003 ; 111 : 1429-30.
- Pond SM, Kreek MJ, Tong TG, Raghunath J, Benowitz NL. Altered methadone pharmacokinetics in methadone-maintained pregnant women. *J Pharmacol Exp Ther* 1985 ; 233 : 1-6.
- Smialek JE, Monforte JR. Toxicology and sudden infant death. *J Forensic Sci* 1977 ; 22(4) : 757-62.
- Wojnar-Horton RE, Kristensen JH, Yapp P, Ilett KF, Dusci LJ, Hackett LP. Methadone distribution and excretion into breast milk of clients in a methadone maintenance programme. *Br J Clin Pharmacol* 1997 ; 44 : 543-547.