

Le coin du prescripteur

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Ce sont des médicaments très (trop ?) fréquemment utilisés. Leurs propriétés physico-chimiques font que leur passage dans le lait est habituellement très faible : ce sont des acides faibles, fortement liés aux protéines plasmatiques, et beaucoup ont une demi-vie courte. Même si leur excrétion lactée reste souvent peu connue, bon nombre d'entre eux pourront être utilisés chez la femme allaitante, tout au moins pour un traitement de courte durée. Éviter de prescrire plusieurs molécules différentes en même temps.

Dérivés indoliques

Indométacine (Ainscrid LP Gé[®], Chrono-Indocid 75[®], Dolcidium[®], Indocid[®]...)

Elle est fortement liée aux protéines plasmatiques (90 à 99%), son pKa est de 4,5. Sa demi-vie est de 3 à 15 heures (plus du double chez le prématuré). Il a été publié un cas de convulsion chez un nouveau-né dont la mère prenait 200 mg d'indométacine / jour. Toutefois, on ne dispose d'aucun dosage dans ce cas particulier, et le lien de cause à effet n'est pas prouvé. Son passage a été étudié chez 16 femmes qui recevaient quotidiennement 75 à 300 mg d'indométacine/jour. Le taux lacté maximal était de 115 µg/l, avec un rapport moyen lait/plasma de 0,37.

L'enfant recevait au maximum 30 µg/kg/jour par le biais du lait maternel, soit 1/6 de la dose utilisée en néonatalogie pour accélérer la fermeture du canal artériel. La molécule était indétectable dans le sérum des enfants, sauf chez l'un d'entre eux pour qui il était de 47 µg/l (très largement sous le taux thérapeutique). Il est déconseillé de l'utiliser en post-partum précoce : son cycle entéro-hépatique important fait courir un risque potentiel d'ictère nucléaire. Un traitement ponctuel est compatible avec l'allaitement. Par contre, un traitement au long cours est à éviter chez la femme allaitant un nourrisson, en raison de sa très longue demi-vie chez ce dernier (effet secondaire éventuel : convulsions)

Sulindac (Arthrocline[®])

Il est lié à 95% aux protéines plasmatiques. Sa demi-vie est de 7 heures ; il est métabolisé en sulfure actif, dont la demi-vie est de 16 à 18 heures. En raison de sa demi-vie relativement longue et du manque d'études sur son passage dans le lait, il est recommandé de lui préférer une autre molécule.

Dérivés arylcarboxyliques

Acide tiaprofénique (Flanid Gé[®], Surgam[®]...)

Il est très fortement lié aux protéines plasmatiques (97-98%), et sa demi-vie est courte (1,5 à 2,5 heures). Il passe faiblement dans le lait ; rapport lait/plasma : 0,02. Après une prise unique de 300 mg, le taux lacté allait de 0,1 à 0,3 mg/l. L'enfant recevait au plus 0,18 mg/kg/jour d'acide tiaprofénique par le biais du lait maternel. Toutefois, son excrétion lactée à l'occasion d'un traitement de plus longue durée n'a pas été étudiée. Il est utilisé chez des enfants à partir de 15 kg, à la posologie de 10 mg/kg/jour. Son utilisation pour un traitement maternel court ne devrait pas poser de problème.

Alminoprofène (Minalfène[®])

Sa demi-vie est d'environ 3 heures. Il est lié à 95% aux protéines plasmatiques. Il n'existe aucune donnée sur son excrétion lactée. Il n'est pas utilisé chez les enfants de moins de 15 ans. Il est donc recommandé d'utiliser une autre molécule.

Diclofénac (Diclofénac génériques, Flector[®], Voldal[®], Voltarène[®], Xenid[®])

Il est rapidement absorbé, et fixé à plus de 99% aux protéines plasmatiques ; pKa = 4. Le passage dans le lait est très faible : le diclofénac n'était pas détectable dans le lait après prise maternelle de 100 mg/jour pendant 7 jours. La quantité absorbée par l'enfant semble donc négligeable. Il est utilisé chez les enfants à partir de 16 kg, à la posologie de 2 à 3 mg/kg/jour. Il est considéré comme utilisable chez la femme allaitante. Éviter les formes retard.

Edotolac (Lodine[®])

On ne sait rien de son passage dans le lait. Il est donc préférable de l'éviter pendant l'allaitement.

Fénoprofène (Nalgésic[®])

Il est lié à 99% aux protéines plasmatiques, et sa demi-vie est de 3 heures. Il passe très faiblement dans le lait maternel ; après la prise de 600 mg de fénoprofène 4 fois par jour pendant les 4 premiers jours post-partum, le rapport lait/plasma était de 0,017, et le taux lacté de fénoprofène était

trop bas pour être mesurable. Aucun effet secondaire n'a été rapporté suite à son utilisation.

Flurbiprofène (Antadys[®], Cebutid[®])

Il est lié à 99% aux protéines plasmatiques. Sa demi-vie est de 2 à 6 heures (un peu plus longue chez les femmes allaitantes que chez les femmes non allaitantes). Il a fait l'objet de 2 études. Dans l'une, 10 femmes ont absorbé une dose unique de 100 mg ; dans la seconde, 12 femmes ont pris 50 mg 4 fois/jour pendant 3 jours. Son taux lacté est très faible, voire indétectable, avec un rapport lait/plasma de 0,008 et 0,013. L'enfant reçoit au maximum 0,1 mg/jour de flurbiprofène. Il est donc considéré comme compatible avec l'allaitement.

Ibuprofène (Advil[®], Antarène[®], Brufen[®], Ibuprofène génériques, Nureflex[®], Nurofen[®]...)

Il est lié à 99% aux protéines plasmatiques. Sa demi-vie est de 2 heures, et son pKa de 4,4. Son passage a été étudié chez 12 femmes ayant reçu à 5 reprises 400 mg toutes les 6 heures, ainsi que chez une femme qui en a absorbé 400 mg 2 fois/jour pendant 17 jours. Il n'a pu être détecté dans le lait chez aucune femme (limite de détection : 0,5 mg/l). Il est couramment utilisé en pédiatrie à la posologie de 20 à 30 mg/kg/jour à partir de 6 mois. Il est considéré comme compatible avec l'allaitement.

Kétoprofène (Kétorprofène génériques, Bi-Profénid[®], Kétum[®], Profénid[®], Topfena[®]...)

Des études sur des animaux ont constaté un taux lacté qui représentait 4 à 5% du taux sérique de la mère. Toutefois, on ne sait rien des modalités de son passage dans le lait dans l'espèce humaine. Il est donc préférable de l'éviter pendant l'allaitement. Il est toutefois utilisé en post-césarienne et en pédiatrie. Il est donc permis de penser qu'il peut être utilisé pour un bébé plus âgé qui n'est plus exclusivement allaité.

Nabumétone (Nabucox[®])

Il est très fortement lié aux protéines plasmatiques (>99%) et sa biodisponibilité orale est médiocre (38%). Toutefois, sa demi-vie très longue (ainsi que celle de son métabolite actif) favorisera une accumulation dans le lait. Dans la mesure où il n'existe aucune donnée sur son excrétion dans le lait humain, il est recommandé de lui préférer d'autres molécules.

Naproxène (Apranax[®], Naprosyne[®])

Il est lié à 99% aux protéines plasmatiques, son pKa est de 5. Sa demi-vie est d'environ 15 heures. Il passe faiblement dans le lait. Après ingestion de 250 ou 375 mg 2 fois/jour, le pic lacté était observé au bout de 4 heures (au maximum respectivement 1,25 et 2,37 mg/l). A ces posologies, l'enfant reçoit au plus 0,6 mg/kg/jour de naproxène par le biais du lait maternel. La dose excrétée dans les urines de l'enfant représentait 0,26% de la dose maternelle. Aucun effet

iatrogène n'a été observé chez l'enfant. Toutefois, ces données ne proviennent que d'une seule patiente. Un article a fait état d'un saignement prolongé chez un enfant de 7 jours dont la mère était traitée par naproxène. Un traitement ponctuel est probablement sans danger. Mais en raison de sa longue demi-vie, il sera préférable d'utiliser un autre produit si la mère doit être traitée au long cours.

Dérivés oxicam

Meloxicam (Mobic[®])

Il n'existe aucune donnée sur son excrétion lactée. Sa forte liaison aux protéines plasmatiques (99,4%) suggère un passage faible dans le lait. Aucun effet secondaire n'a été rapporté suite à son utilisation chez une mère allaitante. Toutefois, sa longue demi-vie (20 heures) et sa bonne biodisponibilité orale permettent de penser qu'il est préférable d'utiliser une autre molécule.

Piroxicam (Brexin[®], Cycladol[®], Feldène[®], Inflacel[®], Olcam Gé[®], Piroxicam génériques...)

Fixation aux protéines plasmatiques > 99%. Sa demi-vie est très longue : 30 à 60 heures. Posologie chez l'adulte : 20 à 40 mg/jour. Deux études ont évalué son passage dans le lait. Dans l'une, deux femmes ont pris 40 mg/jour de piroxicam pendant 2 jours ; le taux lacté représentait environ 1% du taux sérique maternel. Dans une autre étude portant sur 4 femmes qui ont pris 20 mg/jour pendant des périodes allant jusqu'à 52 jours, le taux lacté était en moyenne de 78 µg/l, soit 1 à 3% du taux sérique maternel. Le pic lacté était atteint 4 à 12 heures après la prise. Le rapport lait/plasma était d'environ 0,02. L'enfant recevait au maximum 0,056 mg/kg/jour de piroxicam par le biais du lait maternel. Aucun effet secondaire n'a été signalé ; les dosages effectués sur les urines des enfants n'ont retrouvé ni le piroxicam, ni ses métabolites.

En théorie, il existe un risque d'accumulation dans le lait (longue demi-vie, cycle entéro-hépatique). En pratique, le passage dans le lait est très faible, et un traitement de quelques jours peut être envisagé sans problème. Si la mère doit suivre un traitement au long cours, il sera prudent de pratiquer des dosages du médicament dans le lait et dans les urines de l'enfant.

Ténoxicam (Tilcotil[®])

Fixation aux protéines plasmatiques : 99%. Sa demi-vie est très longue : environ 70 heures. Une seule étude existe sur son passage dans le lait. Ce passage semble faible, le taux lacté représentant environ 1% du taux plasmatique. Toutefois, en l'absence d'études suffisamment documentées, il est préférable de l'éviter chez la femme allaitante.

Fénamates

Acide méfénamique (Ponstyl®)

Liaison aux protéines plasmatiques : 99%. Demi-vie : 2 à 4 heures. Une étude a suivi 10 femmes allaitantes en prenant 750 mg/jour et leurs enfants. Le rapport lait/plasma était de 0,23, le taux maximal dans le lait était de 0,66 mg/l. L'enfant reçoit au maximum 0,17 mg/kg/jour par le biais du lait maternel. Le taux plasmatique chez les bébés était d'environ 0,08 mg/l (taux thérapeutique maximum : 10 mg/l). Aucun effet secondaire n'a été signalé. L'acide méfénamique passe très faiblement dans le lait. Il peut a priori être utilisé chez la femme allaitante pour un traitement de courte durée, mais son innocuité pour un traitement long n'est pas démontrée.

Acide niflumique (Flunir®, Nifluril®)

Son passage dans le lait serait faible, mais il n'existe aucune donnée fiable en la matière. Son utilisation est donc a priori déconseillée chez la femme allaitante. Toutefois, son utilisation en pédiatrie (400 mg/jour chez les enfants de 6 à 30 mois) permet de penser qu'il peut être utilisé chez une mère allaitant un enfant plus âgé, pour qui le lait maternel n'est plus la source exclusive d'alimentation.

Inhibiteurs sélectifs de la Cox-2

Célécoxib (Celebrex®)

Il est très fortement lié aux protéines plasmatiques (97%). Sa demi-vie est longue (11,2 heures). Des études sur des animaux laissent supposer un rapport lait / plasma d'environ 1. Le pic plasmatique est de 705 µg/l. Cela permet de supposer un apport maximum à l'enfant allaité d'environ 105 µg/kg/jour, soit environ 3,6% de la dose maternelle ajustée pour le poids. Il est improbable que cela puisse induire un effet secondaire chez l'enfant, et aucun effet de ce type n'a été rapporté chez un enfant allaité par une mère prenant cette molécule. Il n'est toutefois pas le premier choix en raison de l'absence de données précises sur son excrétion lactée.

Rofécoxib (Vioxx®)

Il est fortement lié aux protéines plasmatiques (87%) et sa biodisponibilité orale est excellente (93%). Sa demi-vie est très longue (17 heures). Le fabricant fait état d'un rapport lait / plasma de 1, mais les doses utilisées en expérimentation étaient 6 à 18 fois plus élevées que les posologies normales. Si on utilise ce rapport lait / plasma de 1 pour une posologie couramment utilisée de 25 mg, on peut calculer un taux lacté théorique de 136 µg/l, l'enfant recevant dans cette hypothèse environ 20,4 µg/kg/jour, soit moins de 5% de la dose maternelle ajustée pour le poids. Ce chiffre est probablement nettement surestimé. Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez un enfant allaité par une mère traitée par rofécoxib. Il est toutefois préférable d'utiliser une molécule dont l'excrétion lactée chez la femme a été étudiée.

Autres

Phénylbutazone (Butazolidine®)

Elle est liée à 98-99% aux protéines plasmatiques. Son pKa est de 4,5. Le rapport lait/plasma est de 0,1 à 0,3. Sa demi-vie est très longue (75 heures en moyenne). Certains auteurs pensent qu'elle peut être utilisée avec précaution chez une femme allaitante, tandis que d'autres estiment préférable de la contre-indiquer en raison de sa possible toxicité hématologique, commune à tous les pyrazolés.

Nimésulide (Nexen®)

Il n'existe aucune donnée sur son passage dans le lait. Il est donc recommandé de l'éviter.

En conclusion

La phénylbutazone est habituellement déconseillée en raison de sa toxicité potentielle. En raison des risques d'accumulation, les molécules à demi-vie longue ne représentent pas le premier choix, ainsi que les formes retard. Dans l'état actuel des connaissances, l'ibuprofène, ainsi que le fénoprophène, le flurbiprofène et le diclofénac représentent de bons choix pour une utilisation par une mère allaitante. Toutefois, les traitements au long cours devront donner lieu à une surveillance régulière de l'enfant.

Bibliographie :

- Σ *Médicaments et allaitement*. B de Schuiteneer, B de Coninck. Centre anti-poison de Bruxelles, 1996. Ed Arnette Blackwell.
- Σ *Drugs in pregnancy and lactation*. Briggs, Freeman, Yaffe. Ed Williams & Wilkins, Baltimore, 1998.
- Σ *Medications and Mothers' Milk*. T Hale. Ed Pharmasoft Medical Publishing, 2002.
- Σ *L'allaitement et la médication maternelle*. OMS/UNICEF, 1995.
- Σ *Use of nonnarcotic analgesics during breastfeeding*. AM Ebert. JHL 13(1), 61-64.