

Le coin du prescripteur

Les antiparasitaires

Les antipaludéens

Les connaissances sur leur utilisation pendant l'allaitement sont restreintes. Toutefois, aucun effet indésirable sérieux n'a été rapporté avec ces produits. Par ailleurs, les traitements antipaludéens sont de plus en plus souvent de courte durée, voire en dose unique, ce qui limite encore les risques. Les quantités excrétées dans le lait maternel sont trop faibles pour assurer chez l'enfant une prophylaxie efficace. Les antipaludéens sont aussi utilisés pour le traitement de fond de pathologies autoimmunes telles que la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus. Une étude récente de Al-Herz et al sur les pratiques des spécialistes anglais et américains a constaté que la plupart d'entre eux prescrivaient couramment ces produits pendant la grossesse et l'allaitement, sans constater d'effets iatrogènes chez le fœtus ou l'enfant. Si la mère et l'enfant soivent suivre tous les deux une prophylaxie anti-malaria, il sera possible d'adapter la posologie du bébé allaité pour tenir compte de la quantité reçue avec le lait maternel.

La chloroquine (Nivaquine®)

Elle est liée à 50-70% aux protéines plasmatiques. Sa demi-vie est de 10 à 30 jours. La posologie pédiatrique de base est de 25 mg/kg sur 3 jours ; la prophylaxie néonatale de la malaria est de 1,7 mg/kg/jour. Un article porte sur le cas d'une femme ayant pris 100 mg de chloroquine 6 fois par jour pendant 2 jours, puis 3 fois par jour pendant 3 jours. Le taux lacté maximal de chloroquine et de ses métabolites était de 4,3 mg/l, et le bébé recevait au maximum 3,87 mg/jour de produit actif. Une autre étude a suivi 3 femmes ayant reçu une dose unique de 300 mg de chloroquine dans la première semaine post-partum. L'excrétion lactée a été suivie pendant les 9 jours suivants. Les enfants recevaient au maximum 0,19 mg/kg pendant ces 9 jours.

Une étude sur 11 femmes ayant pris une dose unique de 600 mg de chloroquine a suivi l'excrétion lactée pendant les 7 jours suivants, et a retrouvé un taux lacté maximal de 4,4 mg/l ; le rapport lait/plasma était de 6,6 pour la chloroquine et de 1,5 pour la déséthylchloroquine (le principal métabolite). On a retrouvé 4 µg de chloroquine et 0,5 µg de déséthylchloroquine dans les urines de 24 heures de 4 des enfants. Une autre équipe a retrouvé un taux lacté maximal de 0,32 mg/l 2 heures après administration IM de 5 mg/kg, avec un rapport lait/plasma maximal de 0,46.

On peut estimer que, dans l'ensemble, l'enfant allaité reçoit 2,2 à 4,2% de la dose maternelle. La chloroquine est considérée comme utilisable pendant l'allaitement. Aucun effet secondaire n'a été rapporté, mais en raison de la très longue demi-vie de la chloroquine, une accumulation dans le

lait est à envisager en cas de traitement au long cours. L'enfant devra alors être étroitement suivi (troubles digestifs, hypotension, hémolyse, ictère, en particulier si l'enfant est prématuré ou âgé de moins d'un mois).

L'hydroxychloroquine (Plaquenil®)

L'hydroxychloroquine est fréquemment utilisée aussi comme traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde. Un délai de 3 à 6 mois est nécessaire avant d'apprécier son efficacité. Elle est considérée comme utilisable pendant l'allaitement. Une étude sur une femme en prenant 310 mg/jour (base) a constaté que la quantité absorbée par l'enfant représentait 2% de la dose maternelle ajustée pour le poids, le taux lacté étant d'environ 1,1 mg/l ; la posologie pédiatrique pour la prophylaxie de la malaria est de 5 mg/kg/semaine (base). En cas de prises répétées, l'enfant sera régulièrement suivi, à la recherche d'une dyscrasie sanguine ou d'un problème rétinien.

La méfloquine (Lariam®)

Elle est liée à 98% aux protéines plasmatiques. Sa demi-vie est très longue. Elle est utilisée en prophylaxie chez les nourrissons à partir de 5 kg à la dose de 5 mg/kg/semaine (sel). Chez 2 femmes qui avaient pris une dose unique de 250 mg de méfloquine (et qui n'allaitaient pas), le rapport lait/plasma était de 0,16 pendant les 4 premiers jours. La quantité maximale reçue par l'enfant était estimée à 0,08 mg/jour, soit 0,16 mg/kg par semaine, ce qui est très inférieur à la posologie pédiatrique. Toutefois, les caractéristiques pharmacocinétiques de la méfloquine sont telles que des prises répétées induiront probablement une accumulation dans le lait. Une telle utilisation est donc déconseillée. Surveiller l'enfant à la recherche de troubles neurologiques.

Le proguanil (Paludrine®)

Le proguanil est lié à 75% aux protéines plasmatiques. Il est utilisé en néonatalogie à la dose de 3 mg/kg/jour. L'OMS considère qu'il est compatible avec la grossesse et l'allaitement. Il n'existe toutefois aucune étude sur son excrétion lactée. Le fabricant a fait état d'un taux lacté représentant environ 30% du taux sérique.

Le Proguanil est aussi commercialisé en association avec la **chloroquine (Savarine®)** et avec l'**atovaquone (Malarone®)**. Il n'existe aucune donnée sur l'excrétion lactée de l'atovaquone. Sa biodisponibilité orale est faible, et sa demi-vie est plus courte chez les enfants que chez les adultes. Cette combinaison est utilisée chez les enfants à

partir de 11 kg à la posologie de 62,5 mg d'atovaquone + 25 mg de proguanil.

La quinine (Quinine chlorhydrate Lafran[®], Quinine Renaudin[®], Surquina[®], Quinoforme[®])

Elle est liée à 70-90% aux protéines plasmatiques. Demi-vie : 4 à 15 heures. Posologie pédiatrique : 8 mg/kg 3 fois/jour pendant 7 jours, et jusqu'à 25 mg/kg 3 fois/jour pendant 3 jours. Dans une étude portant sur 6 femmes prenant 600 à 1300 mg/jour de quinine, le taux lacté de quinine allait de 0,4 à 1,6 mg/l entre 1,5 et 6 heures après la prise. Une autre étude ayant porté sur 33 femmes prenant 10 à 20 mg/kg/jour de quinine pendant 1 à 10 jours a retrouvé un taux lacté allant de 0,5 à 3,6 mg/l (2,6 mg/l en moyenne) chez les 28 femmes traitées per os ; le rapport lait/plasma allait de 0,11 à 0,53. Chez les 5 femmes traitées par voie IV en raison de la sévérité de leur paludisme, le taux lacté allait de 0,5 à 8 mg/l. L'enfant recevait au maximum 2 mg/kg/jour de quinine via le lait maternel, soit environ 6,6% de la posologie pédiatrique. Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez l'enfant allaité par une mère prenant de la quinine, sauf chez les enfants présentant un déficit en G6PD. Elle est considérée comme utilisable pendant l'allaitement. Surveiller l'enfant (troubles digestifs...).

L'association sulfadoxine + pyriméthamine (Fansidar[®])

Cette association est utilisée en pédiatrie, en dose unique curative de 1/2 comprimé entre 5 et 11 kg, soit 250 mg de sulfadoxine et 12,5 mg de pyriméthamine. La demi-vie plasmatique de la pyriméthamine est de 4 jours et celle de la sulfadoxine est de 8 jours.

Le passage lacté de la pyriméthamine a été suivi pendant 10 jours après la prise d'une dose unique de 25, 50 ou 75 mg. A cette dernière posologie, le taux lacté maximal était de 3,24 mg/l. On estimait que l'enfant allaité recevait 2,1 mg de pyriméthamine pendant les premières 24 heures, et 1,3 mg pendant les 24 heures suivantes. Une autre étude faisait état d'un rapport lait/plasma de 0,46 à 0,66. Cette molécule est tératogène ; de plus, la pyriméthamine est soupçonnée d'avoir un impact cancérigène, et elle a un effet antifolique.

Il n'existe aucune donnée sur le passage lacté de la sulfadoxine. Elle est considérée comme compatible avec l'allaitement, sauf si l'enfant est prématuré, malade, ictérique, ou s'il présente un déficit en G6PD. Aucun effet n'a été constaté chez les enfants allaités par une mère traitée par Fansidar. Cette association est utilisable pour un traitement unidose, mais elle est déconseillée pendant l'allaitement pour un traitement au long cours en raison de la demi-vie très longue des produits utilisés. Surveiller l'enfant.

Autres

Il n'existe aucune donnée sur le passage lacté de l'**amodiaquine (Flavoquine[®])**, qui n'est guère utilisée chez les enfants de moins de 20 kg. Sa demi-vie est relativement courte, mais elle a un métabolite actif dont la demi-vie va de 1 à plus de 10 jours. On ne sait rien non plus de l'excrétion lactée de l'**phalofantrine (Halfan[®])**, qui est utilisée chez les

enfants de plus de 10 kg à la posologie de 24 mg/kg. Sa demi-vie est de 24 à plus de 48 heures, et celle de son métabolite actif est de 2 à 4 jours. Il est déconseillé d'utiliser ces produits chez la femme allaitante.

Les antihelminthiques

Albendazole (Zentel[®]) et flubendazole (Fluvermal[®])

Ces deux molécules sont utilisées pour le traitement des oxyuroses, des ascaridoses, des trichocéphaloses et des ankylostomias. Il n'existe aucune donnée sur leur excrétion lactée. Toutefois, leur biodisponibilité orale est très faible, et leur passage plasmatique ne dépasse pas 5%. Un passage lacté significatif est donc très improbable. Ils sont de plus utilisés en pédiatrie. Ils sont considérés comme compatibles avec l'allaitement.

L'ivermectine (Stromectol, Mectizan[®])

Elle est utilisée pour le traitement des onchocercoses et des filarioses, y compris chez les jeunes enfants. Sa demi-vie est d'environ 12 heures, celle de ses métabolites est d'environ 3 jours. Selon une étude effectuée sur 4 femmes ayant pris 150 µg/kg, le rapport lait/plasma était de 0,39 à 0,57 (0,51 en moyenne) ; le taux lacté maximum était d'en moyenne de 14,13 µg/l 4 à 6 heures après la prise. L'enfant recevait environ 2,1 µg/kg de produit actif, soit considérablement moins que la posologie habituelle. Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez les enfants. Elle est considérée comme utilisable pendant l'allaitement.

Le niclosamide (Trédémine[®])

Il est utilisé pour le traitement des taeniasis, y compris chez les bébés. Sa biodisponibilité orale est très faible, et une excrétion lactée susceptible d'induire un problème chez l'enfant allaité est très improbable.

La piperazine (Vermifuge Sorin[®])

Elle est utilisée pour le traitement des oxyuroses et des ascaridoses. Elle peut être utilisée chez les enfants à la posologie de 50 mg/kg/jour. Son excrétion lactée est inconnue. Elle est bien résorbée par voie orale, et sa demi-vie est très variable. Il est préférable d'utiliser un autre produit.

Le praziquantel (Biltricide[®])

Il est utilisé pour le traitement des bilharzioses et des distomatoses. Il est utilisé à partir de 20 kg, à la posologie de 10 à 75 mg/jour. Il n'existe qu'une étude, assez ancienne, qui a évalué son excrétion lactée chez 10 femmes. 5 femmes ont reçu une dose unique de 50 mg/kg. Le pic sérique était en moyenne de 1,30 mg/l, et survenait 2 heures après la prise ; le taux sérique baissait ensuite, et il ne représentait plus que 0,4% du taux maximal 24 heures plus tard. Les 5 autres femmes ont reçu 3 doses de 20 mg/kg toutes les 4 heures. La quantité excrétée dans le lait de ces femmes a été estimée à 0,0008% de la prise maternelle.

Dans la mesure où ce produit est habituellement utilisé de façon ponctuelle, il est hautement improbable que la

quantité excrétée dans le lait puisse avoir un impact sur l'enfant allaité.

Le pyrantel (Combantrin[®], Helmintox[®])

Il est utilisé pour le traitement des oxyuroses, des ascaridoses et des ankylostomiasés. Il est utilisé chez les enfants à la posologie de 100 à 125 mg par 10 kg de poids (prise unique, ou éventuellement 2 à 3 jours). Sa biodisponibilité orale est médiocre, et plus de 50% du produit est éliminé dans les selles sous une forme inchangée. Le pic plasmatique va de 0,05 à 0,13 mg/l, et il survient rapidement après la prise. Il n'existe aucune étude sur son excrétion lactée. Dans la mesure où il est mal absorbé per os et où son taux sérique est bas, il est très improbable que son passage lacté soit significatif, d'autant qu'il est habituellement pris en dose unique. Aucun effet secondaire n'a été rapporté suite à son utilisation pendant l'allaitement.

Le pyrvinium (Povanyl[®])

Il n'existe aucune donnée sur son excrétion lactée. Toutefois, son passage sanguin est négligeable, et il est utilisé chez les jeunes enfants. Il est considéré comme compatible avec l'allaitement.

Le tiabendazol (Mintezol[®])

Il est prescrit pour le traitement des anguilluloses. Il est utilisé en pédiatrie à la posologie de 50 mg/kg/jour pendant 2 jours. Il n'existe aucune donnée sur son excrétion lactée.

Traitement des toxoplasmoses

Le cotrimoxazole (Bactrim[®], Eusaprim[®]...), une association de sulfaméthoxazole (SMX, un sulfamide) et de triméthoprime (TMP), est le seul sulfamide dont l'excrétion lactée a été étudiée. Aux posologies habituelles, le rapport lait / plasma est de 0,06 à 0,1 pour le SMX, et de 1,25 pour le TMP. Le taux lacté était de 4 à 5,34 mg/l pour le SMX, et de 1,2 à 5,5 mg/l pour le TMP. On estime que l'enfant reçoit au maximum 1,4 mg/kg/jour de SMX et 0,5 à 1 mg/kg/jour de TMP. La posologie pédiatrique est de 30 à 50 mg/kg/jour de SMX et 2 à 10 mg/kg/jour de TMP.

La sulfadiazine (Adiazine[®]), un autre sulfamide, est aussi utilisée pour cette indication. Elle est utilisée en pédiatrie à la dose de 100 à 200 mg/kg/jour. Dans l'ensemble, l'excrétion lactée des sulfamides est faible. Les principaux effets secondaires sont digestifs, mais ils ont aussi provoqué des troubles allergiques, des anémies mégaloblastiques ou des aplasies médullaires. Aucun effet secondaire n'a jamais été rapporté suite à l'utilisation de sulfamides par une mère allaitante. Comme les autres sulfamides, la sulfadiazine est considérée comme compatible avec l'allaitement, sauf si l'enfant est prématuré, malade, ictérique, pendant le premier mois post-partum, ou s'il présente un déficit en G6PD.

Le pyriméthamine (Malocide[®]) est un antiprotozoaire utilisé pour le traitement des toxoplasmoses sévères chez les

adultes. Il est aussi utilisé comme antipaludéen en association avec la sulfadoxine. Voir ci-dessus (Fansidar[®]).

Il existe très peu de données sur l'excrétion lactée de la spiramycine (Rovamycine[®]). Ce macrolide est fréquemment utilisé pour le traitement de la toxoplasmose pendant la grossesse. Les principaux effets secondaires rapportés avec les macrolides sont d'ordre digestif : nausées, vomissements, diarrhées. La posologie pédiatrique est de 150.000 à 300.000 UI/kg/jour. Son utilisation est considérée comme compatible avec l'allaitement aux posologies habituelles.

Les imidazoles

Ils sont utilisés pour le traitement des amibiases, des trichomonases vaginales, des giardiases et des lamblisiasés. Cette classe comprend le métronidazole (Flagyl[®], Métronidazole B Braun[®], etc, en association à la spiramycine dans Rodogyl[®]), le nimorazole (Naxogyn[®]), l'ornidazole (Ornidazole Meram[®], Tibéral Roche[®]), le secnidazole (Flagentyl[®]) et le tinidazole (Fasigyne[®]). Toutes ces molécules sont utilisées en pédiatrie.

Le métronidazole est la seule molécule dont l'excrétion lactée a été étudiée. Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez les enfants allaités par une mère traitée par métronidazole, et aucun effet secondaire sérieux n'a été rapporté chez des enfants traités par ce produit (traitement de première intention en pédiatrie pour certaines parasitoses, y compris chez des prématurés). Il représente donc la molécule à utiliser en première intention. Voir « Le coin du prescripteur » des Dossiers de l'Allaitement n°50 p.22 pour plus de détails.

L'Intétrix[®], association de tiliquinol+tilbroquinol (des hydroxyquinoléines), est utilisée chez les adultes comme antiamibien de contact pour le traitement des amibiases intestinales. Il est peu résorbé au niveau de la muqueuse digestive, mais peut toutefois induire des effets iatrogènes systémiques chez la personne traitée. Il n'existe aucune donnée sur son passage lacté.

Références

- *Medications for rheumatoid arthritis*. A Eglash. *ABM News and Views* 2001 ; 7(3) : 20.
- *Survey of antimalarial use in lupus pregnancy and lactation*. A Al-Herz et al. *J Rheumatol* 2002 ; 29(4) : 700-6.
- *CDC – Division of Parasitic Diseases – Information for health care providers. Preventing malaria in the pregnant woman. Preventing malaria in infants and children.* www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/malaria/default.htm
- *Quantitative studies on the occurrence of praziquantel in milk and plasma of lactating women*. J Putter, F Held. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1979;4(4):193-8.
- *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, 1998.
- *Medications and mothers' milk*. T Hale, Ed Pharmasoft Medical Publishing, 2002.
- *L'allaitement et la médication maternelle*. UNICEF – OMS, 1995.