

# Le coin du prescripteur

## Les antituberculeux

En France, la prévalence de la tuberculose chez les femmes enceintes est estimée à 1 à 3%. Elle est souvent asymptomatique ; toute femme enceinte devrait donc avoir un dépistage en début de grossesse, afin de pouvoir débiter immédiatement le traitement en cas de positivité.

Les antituberculeux sont généralement prescrits en association ; les plus souvent utilisés sont l'isoniazide, la rifampicine, l'éthambutol, la pyrazinamide, la streptomycine, la rifabutine. En cas de résistance du BK à ces molécules (ou de contre-indication), on peut aussi utiliser l'éthionamide, la kanamycine, la capréomycine, l'acide para-aminosalicylique et la cyclosérine.

Dans l'ensemble, les antituberculeux semblent être utilisables sans risque réel chez la mère allaitante. Ils sont pour la plupart retrouvés dans le lait à un taux peu élevé, et aucun effet secondaire n'a jamais été rapporté chez les enfants allaités. En particulier, les antituberculeux les plus fréquemment utilisés (isoniazide, rifampicine et éthambutol) sont considérés comme compatibles avec l'allaitement. Si l'enfant doit être traité en même temps que sa mère, la posologie sera éventuellement adaptée afin de tenir compte de ce qu'il reçoit par le biais du lait maternel (en particulier pour l'isoniazide). Si l'enfant présente un ictère important, le traitement sera réévalué.

### L'éthambutol (Dexambutol<sup>®</sup>, Myambutol<sup>®</sup>)

Il est généralement utilisé en combinaison avec l'isoniazide et la rifampicine. Dans une étude portant sur une femme, le taux lacté 3 heures après la prise de 15 mg/kg était de 1,4 mg/l, le taux plasmatique étant de 1,5 mg/l. Une autre étude fait état d'un taux lacté de 4,6 mg/l pour un taux plasmatique au même moment de 4,62 mg/l (posologie maternelle non précisée). Le rapport lait/plasma semble donc proche de 1. On peut estimer la dose absorbée par l'enfant via le lait maternel à 0,7-1,4 mg/kg/jour.

L'éthambutol peut être utilisé en pédiatrie à la dose de 15 à 25 mg/kg/jour (jusqu'à 40 mg/kg/jour pour un nourrisson de moins de 10 kg), même s'il est préférable de l'éviter lorsqu'il est difficile de surveiller la fonction visuelle, et en particulier vision des couleurs. La quantité absorbée par le biais de l'allaitement correspondra donc à 3-7% environ de la dose pédiatrique.

L'éthambutol est considéré comme compatible avec l'allaitement. L'enfant sera régulièrement suivi ; on recherchera un ictère, un rash, des nausées, des vomissements, une atteinte du nerf optique.

### L'isoniazide (Rimifon<sup>®</sup>)

Il représente la pierre angulaire du traitement actuel de la tuberculose. Il est aussi le médicament le moins susceptible de poser un problème pendant la grossesse et l'allaitement. La dose néonatale est de 5 à 10 mg/kg/jour. Avec des posologies

maternelles de 5 à 10 mg/kg/jour, le taux lacté maximum va de 6 à 11 mg/l (3 heures après la prise), l'enfant recevant en moyenne 2,8 mg/kg/jour d'isoniazide par le biais du lait maternel. Avec une prise unique de 300 mg, le taux lacté maximum était de 16,6 mg/l. Dans l'ensemble, on peut estimer que l'enfant allaité par une mère prenant de l'isoniazide absorbe 12 à 25% de la dose pédiatrique. Les effets secondaires possibles sont : hépatotoxicité, anorexie, nausées, vomissements, neuropathies périphériques. Toutefois, aucun effet nocif n'a été rapporté chez un enfant allaité par une mère prenant de l'isoniazide.

L'isoniazide peut être utilisé pendant l'allaitement moyennant les précautions suivantes :

- son pic lacté est atteint environ 3 heures après la prise ; il est donc recommandé de l'utiliser en prise unique, à un moment de la journée tel que le pic lacté interviendra loin de la tétée suivante (par exemple le soir, la mère n'allaitant pas avant le lendemain matin) ;
- si l'enfant doit aussi être traité, il faut tenir compte de la quantité d'isoniazide qu'il reçoit via le lait maternel, et adapter sa posologie en conséquence ;
- les fonctions hépatiques de la mère et de l'enfant seront régulièrement contrôlées pendant toute la durée du traitement ; tous deux recevront de la vitamine B6.

### La pyrazinamide (Pirilène<sup>®</sup>)

Elle est rarement utilisée pendant la grossesse en l'absence de données sur son éventuel impact sur le fœtus. Une étude fait état d'un taux lacté maximum de 1,5 mg/l après une prise unique de 1 g de pyrazinamide (pic lacté 3 heures après la prise). L'enfant recevrait donc au maximum 0,22 à 0,38 mg/kg/jour de pyrazinamide, ce qui représente environ 0,75 à 1,5% de la posologie pédiatrique (15 à 30 mg/kg/jour). L'effet secondaire le plus fréquent est l'hépatotoxicité. Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez un enfant allaité. Elle est considérée comme compatible avec l'allaitement, mais dans la mesure où il existe peu de données sur son passage lacté, il reste préférable de l'éviter. Si elle est utilisée chez une mère allaitante, les fonctions hépatiques de l'enfant seront régulièrement suivies.

### La rifabutine (Ansatipline<sup>®</sup>)

On ignore tout de son passage transplacentaire comme de son passage lacté. Par ailleurs, elle n'est pas utilisée en pédiatrie. Il est donc déconseillé de l'utiliser pendant la grossesse et l'allaitement.

### La rifampicine (Rifadine<sup>®</sup>, Rimactan<sup>®</sup>)

Elle est généralement associée à l'isoniazide. Son passage lacté est faible ; après administration de 450 à 600 mg de rifampicine, le taux lacté maximum allait de 3,4 à 4,9 mg/l, le pic lacté survenant 12 heures après la prise. Dans une autre étude, la prise de 600 mg de rifampicine était associée à un pic

plasmatique de 50 mg/l et à un pic lacté de 10 à 30 mg/l. On estime à 0,05% de la dose maternelle le pourcentage de rifampicine passant dans le lait maternel. L'enfant reçoit au maximum 1,2 mg/kg/jour de rifampicine, ce qui correspond à 2 à 7% de la posologie pédiatrique (10 à 15 mg/kg/jour, voire jusqu'à 30 mg/kg/jour, per os ou en IV).

Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez un enfant allaité par une mère prenant de la rifampicine. Toutefois, il sera prudent de suivre l'enfant, à la recherche d'effets secondaires tels que fièvre, nausée, vomissements. Ses fonctions hépatiques seront suivies régulièrement. La rifampicine est aussi un inducteur enzymatique, donc susceptible d'avoir des interactions avec de nombreux médicaments. A noter que la rifampicine peut induire une coloration orangée du lait maternel (ainsi que de la salive et des urines).

## La streptomycine (Streptomycine Panpharma®)

Elle est utilisée par voie IM ou IV. Une étude rapporte un taux lacté de 0,3 à 0,6 mg/l 30 mn après une injection IM de 1 g (soit 2 à 3% du taux plasmatique), et de 1,1 à 1,3 mg 6 heures après l'injection (soit 12 à 47% du taux plasmatique). Une autre concluait que 0,5% d'une dose IM de 1 g était excrétée dans le lait maternel dans les 24 heures qui suivaient l'administration. Dans la mesure où l'absorption orale de la streptomycine est très faible, le passage systémique chez l'enfant sera probablement infime. Elle peut être utilisée chez le nourrisson à la posologie de 30 à 50 mg/kg/jour. Aucun effet secondaire n'a été rapporté suite à son utilisation par une mère allaitante. Elle est considérée comme utilisable pendant l'allaitement. Surveiller l'apparition éventuelle de troubles intestinaux et de muguet, en particulier si l'enfant est un prématuré ou un nouveau-né.

# Les antifongiques

## Les dérivés azoliques

Ils sont efficaces contre de nombreuses mycoses locales ou systémiques. Tous passent dans le lait maternel. Leurs principaux effets secondaires sont des troubles digestifs ou cutanés, et une hépatotoxicité. Tous ont d'importantes interactions médicamenteuses, tout particulièrement le kétoconazole, et il faudra impérativement prendre ce fait en considération lorsqu'ils sont prescrits chez une femme allaitante : les éventuels médicaments reçus par l'enfant (cisapride en particulier) seront soigneusement passés en revue.

### Le fluconazole (Béagyne®, Triflucan®)

Il est faiblement lié aux protéines plasmatiques, et sa biodisponibilité orale est très bonne. Son taux lacté semble proche du taux plasmatique (0,46 à 0,9). Une étude a retrouvé un taux lacté de respectivement 2,93 mg/l, 2,66 mg/l, 1,76 mg/l et 0,98 mg/l 2, 5, 24 et 48 heures après la prise d'une dose unique de 150 mg de fluconazole. Un taux lacté maximum de 4,1 mg/l a été retrouvé au 18<sup>ème</sup> jour chez une mère qui a pris 200 mg/jour de fluconazole pendant 30 jours. Avec ce taux, et si l'enfant consomme 150 ml/kg/jour de lait maternel, il recevra au maximum 0,62 mg/kg/jour de fluconazole. La dose utilisée chez des nourrissons (à terme ou prématurés) est de 2 à 6 mg/kg/jour pour les candidoses buccales, et 6 à 12 mg/kg/jour pour les candidoses systémiques.

Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez des enfants allaités par une mère traitée par fluconazole. Certains auteurs estiment que cette molécule est déconseillée pour un traitement au long cours pendant l'allaitement. Toutefois, elle est de plus en plus utilisée dans certains pays pour traiter des candidoses mammaires résistantes aux autres antifongiques chez les femmes allaitantes, à la posologie de 100 à 200 mg/jour, et ce pendant plusieurs semaines.

### L'itraconazole (Sporanox®)

Il est très fortement lié aux protéines plasmatiques, et son absorption orale est de 55%. Il a de plus un très important volume de distribution. Une étude de son excrétion lactée,

chez 2 femmes ayant pris 2 fois 200 mg d'itraconazole à 12 heures d'intervalle, fait état d'un taux lacté compris entre 0,01 et 0,09 mg/l pendant les 48 heures suivant la seconde prise, et d'un rapport lait/plasma allant de 0,51 à 2,61 sur la même période. D'après ces données, l'enfant recevrait au maximum 0,02 mg/kg/jour d'itraconazole. La posologie pédiatrique est de 3 à 5 mg/kg/jour. De plus, l'absorption orale de l'itraconazole exige un pH gastrique bas, et l'absorption de l'itraconazole présent dans le lait maternel sera limitée par l'hypo-acidité gastrique du nourrisson.

Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez l'enfant allaité. Parmi les imidazoles, il représente a priori un bon choix chez la femme allaitante.

### Le kétoconazole (Kétoderm®, Nizoral®)

Il est utilisé par voie locale et par voie générale. Son absorption orale nécessite un pH suffisamment acide, et son absorption par l'enfant sera donc limitée par l'hypo-acidité gastrique du nourrisson. Chez une femme ayant pris quotidiennement 200 mg de kétoconazole pendant 10 jours, le taux lacté allait de 0,004 à 0,22 mg/l, avec un rapport moyen lait / plasma de 0,38. On pouvait estimer que l'enfant recevait au maximum 0,033 à 0,06 mg/kg/jour de kétoconazole. Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez un enfant allaité. La posologie pédiatrique est de 3 à 6 mg/kg/jour.

Lorsque le kétoconazole est utilisé localement, le passage systémique est négligeable, et aucune excrétion lactée n'est prévisible.

## Les polyènes et autres antifongiques

### L'amphotéricine B (Abelcet®, Ambisome®, Fungizone®)

Les principaux effets secondaires sont soit aigus (fièvre, raideur, syndrome douloureux généralisé, céphalée, hypotension, hypothermie, arythmie), soit chroniques (néphrotoxicité, neurotoxicité, dyscrasie sanguine). En dépit de cette toxicité, elle reste le traitement de première intention pour

les infections fongiques sévères. Elle est utilisée par voie parentérale pour les infections systémiques, par voie orale pour les infections digestives, et en lotions pour les mycoses cutanéomuqueuses. En particulier, elle est utilisée chez les nourrissons (y compris chez les prématurés) à la posologie de 50 mg/kg/jour per os, et de 0,25 à 1 mg/kg/jour en IV.

Il n'existe aucune donnée sur son excrétion lactée ; toutefois, son poids moléculaire élevé et son importante liaison aux protéines plasmatiques permettent de penser que son passage lacté est faible ou improbable après une administration parentérale. Afin d'abaisser le risque de néphrotoxicité et de permettre l'obtention d'un taux sérique plus élevé, une forme liposomale a été récemment créée (Ambisome) ; sous cette forme, on peut s'attendre à un passage lacté plus important de l'amphotéricine ; il est donc préférable de ne pas l'utiliser chez la femme allaitante. Lorsqu'elle est sous forme liée à des phospholipides (Abelcet), le poids moléculaire est plus important, et une excrétion lactée est d'autant plus improbable. Sa biodisponibilité orale est très basse, ce qui rend très improbable un quelconque passage lacté lors d'un traitement per os ; en particulier, la Fungizone n'est quasiment pas absorbée par voie orale. Cette très faible biodisponibilité orale minimise encore le risque d'un éventuel impact sur l'enfant allaité : le produit ne sera pas absorbé par l'enfant.

### La flucytosine (Ancotil®)

Elle est généralement utilisée en conjonction avec l'amphotéricine dans les candidoses systémiques ou les méningites à cryptocoques engageant le pronostic vital. Les effets iatrogènes les plus sévères sont les atteintes médullaires aplasiques et des troubles gastro-intestinaux à type d'entéocolite. Elle a un faible poids moléculaire, elle est liée à 80% aux protéines plasmatiques, et sa biodisponibilité orale est très bonne ; cela signifie qu'elle devrait bien passer dans le lait, et être bien absorbée par l'enfant. La posologie pédiatrique est de 0,1 à 0,2 g/kg/jour. En raison de ses effets secondaires et de l'absence de données sur son excrétion lactée, elle est contre-indiquée pendant l'allaitement.

### La griséofulvine (Fulcine®, Griséfuline®)

Elle est utilisée en cas de dermatophytose ou d'onychomycose. La posologie pédiatrique est de 10 à 20 mg/kg/jour. Ses effets secondaires comprennent des céphalées, des troubles gastro-intestinaux, des paresthésies, et des rashes cutanés. Elle interagit avec de nombreux médicaments. Elle est très lipophile, et son poids moléculaire est faible, ce qui facilitera le passage lacté. Etant donné l'absence de données sur son excrétion lactée dans l'espèce humaine et ses nombreux effets secondaires, il est recommandé de l'éviter pendant l'allaitement.

### La terbinafine (Lamisil®)

Elle est utilisée tant per os qu'en applications locales dans les dermatophytoses et les onychomycoses. Les effets secondaires sévères comprennent des dysfonctionnements hépatiques, des réactions cutanées graves, des troubles hématologiques ; les troubles gastro-intestinaux sont plus fréquents, mais semblent moins fréquents qu'avec la griséofulvine. Elle présente aussi de nombreuses interactions médicamenteuses.

Après application locale, moins de 5% du produit actif sont absorbés. Elle est très fortement liée aux protéines plasmatiques

(99%), et sa biodisponibilité orale est de 80%. Après une prise orale de 500 mg de terbinafine par 2 mères, la quantité totale de terbinafine excrétée dans le lait pendant les 72 heures suivant la prise était de 0,65 mg chez une mère, et de 0,15 mg chez l'autre, ce qui correspond à respectivement 0,13% et 0,03% de la prise maternelle. Aucun problème chez l'enfant allaité n'est attendu pour une utilisation locale. Il n'existe pas de recommandations concernant son utilisation per os chez la femme allaitante.

## Autres antifongiques locaux

Ces produits sont utilisés pour le traitement des mycoses cutanéomuqueuses, digestives, vaginales..., y compris chez des nourrissons. Leur absorption systémique est faible ou nulle. Il est donc très improbable qu'ils puissent atteindre un taux lacté significatif. De plus, leurs effets secondaires sont modestes et généralement locaux. Ils sont donc considérés comme compatibles avec l'allaitement.

Il existe de nombreuses molécules : bifonazole (Amycor®), butoconazole (Gynomick®), ciclopirox (Mycoster 8%®), ciclopiroxolamine (Mycoster 1%®), éconazole (Dermazol®, Econazole GNR®, Gyno-Pevaryl®, Pévaryl®), isoconazole (Fazol®), miconazole (Daktarin®, Gyno-Daktarin®), nystatine (Mycostatine®), oxiconazole (Fonx®), tioconazole (Trosyd®, Gyno-Trosid®)...

**Le violet de gentiane** est un antifongique et un antiseptique utilisé depuis près de 100 ans pour le traitement des mycoses cutanées et muqueuses. Il est aussi actif contre les germes Gram + tels que les Staphylocoques. En concentration trop élevée ou si son utilisation est prolongée, il peut induire des ulcérations au niveau des muqueuses, ou des irritations cutanées.

On ignore tout d'un éventuel passage dans le lait, mais il est couramment utilisé, en solution aqueuse à 1%, pour traiter les candidoses mammaires chez les femmes allaitantes, ainsi que les candidoses buccales chez les nourrissons. Tremper un coton-tige dans la solution, et le donner à sucer au bébé pendant quelques secondes ; en général, le violet de gentiane se répandra rapidement dans sa bouche ; si nécessaire, passer le coton tige dans la bouche du bébé pour bien badigeonner l'intérieur des joues et la langue (voir aussi l'article sur la candidose mammaire, DA n°38, 12-16, 1999).

## Références – Bibliographie

- *Use of anti-infective agents during lactation, Part 3 : antivirals, antifungals, and urinary antiseptics. C Mactal-Haaf, M Hoffman, A Kuchta. JHL 2001 ; 17(2) : 160-66.*
- *The safety of antituberculosis medications during breastfeeding. JH Tran and P Montakantikul. JHL 1998 ; 14 : 337-40.*
- *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.*
- *Pharmacopée.*