



Le coin du prescripteur



Sédatifs et anxiolytiques

20 à 40% des adultes présentent des troubles du sommeil, les femmes étant plus touchées que les hommes. Les hormones de l'allaitement ont un effet relaxant, et le sommeil de l'enfant dans le lit des parents permet souvent à la mère d'obtenir davantage de sommeil. Cependant, beaucoup de mères ayant de jeunes enfants manquent plus ou moins chroniquement de sommeil, et/ou présentent des signes d'anxiété. Les sédatifs et anxiolytiques passent dans le lait à des degrés variables, et peuvent donc théoriquement induire des effets iatrogènes chez l'enfant allaité. Malheureusement, si un certain nombre d'études se sont penchées sur leur excrétion lactée, peu ont évalué leur impact sur l'enfant allaité. La plupart de ces molécules sont métabolisées par le foie, et l'enfant n'a pas la même capacité de métabolisation hépatique que l'adulte. Il faudra donc étudier attentivement la question au cas par cas, de façon à aider la mère en limitant le plus possible le risque pour l'enfant.

Les benzodiazépines

Toutes sont lipophiles, non ionisées et fortement liées aux protéines plasmatiques ; elles passent dans le lait par diffusion passive. Elles diffèrent essentiellement par la longueur de leur demi-vie et par l'existence éventuelle de métabolites actifs. Par ailleurs, leur élimination hépatique est plus lente chez le nouveau-né, ce qui pourra induire chez lui une accumulation du médicament. Dans l'ensemble, il est recommandé de choisir une molécule à courte demi-vie, et sans métabolite actif. Leur utilisation est contre-indiquée pendant la première semaine post-partum, ou si l'enfant est prématuré. La surveillance clinique recherchera chez l'enfant une sédation, une hypotonie, une succion faible, avec pour conséquence une stagnation staturo-pondérale. Des dosages plasmatiques seront pratiqués chez l'enfant en cas de suspicion de surdosage.

Le diazépam (Diazépam-ratiopharm[®], Novazam[®], Valium Roche[®])

Il est fortement lié aux protéines plasmatiques (98-99%), il a une demi-vie longue (32 à 47 heures) et plusieurs métabolites actifs ; c'est aussi la molécule la plus étudiée. La posologie pédiatrique est de 0,1 à 1 mg/kg/jour. Une étude récente, effectuée chez 9 femmes allaitantes après la prise d'une dose unique (2,5 à 10 mg de diazépam) n'a pas retrouvé de diazépam dans le lait pendant toute la durée du suivi (jusqu'à 28 heures après la prise). Avec des doses plus élevées (30 à 80 mg/jour) et/ou une utilisation au long cours (1 mois et plus), l'enfant allaité reçoit entre 33 et 115% de la dose la plus basse préconisée en pédiatrie ; des auteurs ont fait état de léthargie, de stagnation staturo-pondérale, et de modifications de l'EEG chez l'enfant. La prise occasionnelle d'une faible dose de diazépam est sans danger pour l'enfant allaité ; par contre, une dose importante est déconseillée. Un traitement au long cours pourra éventuellement être envisagé si la posologie est basse, à

condition de suivre très régulièrement l'enfant. Mais ce n'est pas la benzodiazépine à choisir en première intention.

L'alprazolam (Xanax[®])

Il est lié à 70-80% aux protéines plasmatiques, et sa demi-vie est de 10 à 20 heures. Il a un métabolite actif dont la demi-vie est similaire, et dont l'activité est moindre. Une étude effectuée sur l'alprazolam, pris en dose unique de 0,5 mg par 8 femmes allaitantes, a retrouvé un rapport lait/plasma compris entre 0,25 et 0,47, l'enfant recevant en théorie environ 3% de la dose maternelle ; un cas de syndrome de sevrage a été rapporté chez un enfant de 9 mois toujours allaité, et dont la mère prenait de l'alprazolam depuis la naissance, et ce en dépit du fait que l'enfant ne tétait plus que 2 fois par jour, et que la mère a arrêté progressivement le traitement sur 8 jours. Il est donc préférable de l'éviter, d'autant qu'il a une biodisponibilité élevée (90%).

Le clonazépam (Rivotril[®])

Sa biodisponibilité est élevée (jusqu'à 98%) ; sa demi-vie est de 18 à 45 heures. Il n'existe qu'une seule étude sur son passage lacté, faisant état d'un rapport lait/plasma de 0,33, avec un taux lacté de 11 à 13 µg/l. La mère était traitée pendant sa grossesse et a poursuivi le traitement pendant l'allaitement (la posologie n'est pas donnée) ; le taux sérique de clonazépam de l'enfant passait de 4,4 µg/l à la naissance à 1 µg/l à J14.

Le lorazépam (Equitam[®], Témesta[®])

Il a une demi-vie relativement courte (9 à 20 heures), et une biodisponibilité élevée. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques (environ 90%), et son rapport lait/plasma va de 0,15 à 0,26 ; le taux lacté serait trop bas pour induire des problèmes chez l'enfant allaité (apport réalisé par le lait maternel estimé à 12 µg/kg/jour de produit actif - son métabolite glucuro-conjugué, normalement inactif, peut être retransformé en lorazépam par la -glucuronidase du lait maternel). Toutefois, le passage lacté n'a pas été étudié après un traitement au long cours. Un traitement de courte durée sera sans danger pour l'enfant allaité. En cas de prise chronique, l'enfant devra être régulièrement suivi.

Le nitrazépam (Mogadon[®])

Il a une biodisponibilité variable (55 à 95%), il est lié à 85% aux protéines plasmatiques, sa demi-vie est en moyenne de 30 heures. Une étude fait état d'un rapport lait/plasma d'environ 0,27, le taux lacté allant de 0 à 15 µg/l, et l'enfant recevant au maximum 25 µg/kg/jour de nitrazépam ; les enfants allaités n'ont présenté aucun effet secondaire.

L'oxazépam (Séresta®)

Il a une biodisponibilité élevée, une demi-vie relativement courte (8 heures en moyenne), et aucun métabolite actif. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques (environ 95%) et peu liposoluble. Il a été étudié chez des mères qui en prenaient soit pendant quelques jours (10 mg 3 fois par jour pendant 3 jours), soit en chronique (15 à 30 mg/jour). Le rapport lait/plasma était compris entre 0,1 et 0,3. Le taux lacté maximum était de 30 µg/l, l'enfant absorbant au maximum 7,7 µg/kg/jour d'oxazépam par le biais du lait maternel. Aucun effet n'a été enregistré chez les enfants. Cette molécule semble être un bon choix pour la mère allaitante, en raison de son très faible passage dans le lait. En cas d'utilisation au long cours, suivre l'enfant régulièrement.

Le prazépam (Lysanxia®)

Il est très fortement lié aux protéines plasmatiques (97%), mais sa demi-vie est très longue (de 30 à 150 heures), et il a un métabolite actif dont la demi-vie est aussi très longue. Il a été étudié chez 5 femmes, qui ont reçu 20 mg de prazépam 3 fois par jour pendant 3 jours. Le rapport lait/plasma était d'environ 0,1, l'enfant recevant au maximum 22 µg/kg/jour de substance active via le lait maternel. Cependant, dans la mesure où l'état d'équilibre n'est atteint qu'au bout de 10 à 15 jours en cas de prise chronique, le taux lacté à ce moment pourrait être plus important. Aucun effet secondaire n'a été retrouvé chez les enfants de ces mères. Un traitement court peut être considéré comme sans danger. En cas de traitement plus long, l'enfant devra être régulièrement suivi. Il est recommandé de lui préférer une molécule ayant une plus courte demi-vie.

Le témazépam (Normison®)

Il est très fortement lié aux protéines plasmatiques (97%). Sa biodisponibilité est élevée. Sa demi-vie est courte (5 à 8 heures). Il a été étudié chez 10 mères qui ont pris 10 à 20 mg de témazépam au coucher pendant les deux premières semaines du post-partum. Il a été détecté dans le lait d'une seule mère, avec des rapports lait/plasma compris entre 0,10 et 0,63. Les dosages plasmatiques chez les enfants étaient négatifs, et ils n'ont présenté aucun effet secondaire. Un traitement court est sans danger. L'enfant devra être régulièrement suivi en cas de traitement chronique.

Le clorazépate dipotassique (Tranxène®)

Il est métabolisé en desméthyl diazépam (DDZ), qui est un métabolite actif. Tous deux sont très fortement liés aux protéines plasmatiques (97%). Si le clorazépate a une courte demi-vie (environ 2 heures), celle du DDZ est très longue (jusqu'à plus de 100 heures). Son passage lacté a été étudié chez des femmes ayant reçu une dose unique de 20 mg. Le rapport lait/plasma allait de 0,18 à 0,24, avec un taux lacté compris entre 0,012 et 0,016 mg/l. Son excrétion lactée lors d'un traitement au long cours n'a pas été étudiée. Un traitement court est probablement sans danger, mais la prise chronique expose à une accumulation dans le lait.

Autres molécules

On ne sait rien ou presque rien sur le passage lacté des molécules ci-dessous. Il est donc préférable de ne pas les

utiliser. Si leur prise est cependant envisagée, il faudra sélectionner celles qui sont les moins susceptibles de passer dans le lait et/ou d'être absorbées par l'enfant ; les critères favorables sont une forte liaison aux protéines plasmatiques, une demi-vie courte, une biodisponibilité orale faible, et pas de métabolite actif ; l'enfant sera régulièrement suivi, et des dosages sanguins seront effectués chez lui.

Le bromazépam (Anxyrex®, Lexomil®) a une biodisponibilité de l'ordre de 65%, il est lié à environ 75% aux protéines plasmatiques ; sa demi-vie est de 20 heures. Il a un métabolite actif, qui est éliminé très rapidement et dont l'impact pharmacologique est négligeable.

Le chlordiazépoxide est associé au bromure de clidinium dans le Librax® ; en raison des problèmes causés par le bromure, toutes les spécialités qui en contiennent **sont strictement contre-indiquées** pendant l'allaitement.

Le clobazam (Urbanyl®) a une biodisponibilité élevée (87%) ; il est lié à 90% aux protéines plasmatiques ; sa demi-vie est longue (32 à 38 heures), ainsi que celle de son métabolite actif.

Le clotiazépam (Vératran®) est fortement lié aux protéines plasmatiques (98%) ; sa demi-vie est courte (4 heures) ; il a un métabolite actif, le desméthylclotiazépam.

L'estazolam (Nuctalon®) est fortement lié aux protéines plasmatiques (93%), sa biodisponibilité est élevée, sa demi-vie est moyennement longue (10 à 24 heures).

Le flunitrazépam (Rohypnol®) a une biodisponibilité élevée (80 à 90%), il est lié à environ 80% aux protéines plasmatiques ; sa demi-vie est longue (20 à 30 heures), et il a un métabolite actif dont la demi-vie est encore plus longue.

Le loflazépate d'éthyle (Victan®) est transformé en métabolites actifs lors de son passage à travers la muqueuse digestive ; la demi-vie de ces métabolites est très longue (77 heures en moyenne).

Le loprazolam (Havlane®) a une biodisponibilité élevée (80%), il est lié à 80% aux protéines plasmatiques, et sa demi-vie est d'environ 8 heures.

Le lormétazépam (Noctamide®) a une biodisponibilité similaire, il est lié à 88% aux protéines plasmatiques, et sa demi-vie est de 10 heures ; il est métabolisé en lorazépam (voir plus haut).

Le nordazépam (Nordaz®) est lié à 97% aux protéines plasmatiques ; sa demi-vie va de 30 à 150 heures.

Le triazolam (Halcion®) est lié à 90% aux protéines plasmatiques ; sa demi-vie est très courte (1 à 4 heures) ; il a un métabolite actif.

Les barbituriques

Dans l'ensemble, ils sont fortement liposolubles et peu liés aux protéines plasmatiques (20 à 45%). Leurs demi-vies sont longues (20 heures à 6 jours). Ils sont considérés comme compatibles avec l'allaitement, à condition d'assurer un suivi régulier de la mère et de l'enfant. Toutefois, lorsque l'on recherche uniquement un effet sédatif, les barbituriques ne sont pas un traitement de première intention.

Le phénobarbital (Aparoxal®, Gardéнал®, Kaneuron®, et de nombreuses spécialités en association)

Il est le plus étudié, essentiellement en raison de son utilisation en cas d'épilepsie. Le rapport lait/plasma est de 0,4 à 0,6. Une somnolence anormale a été rapportée chez 2 enfants

sur 10 dont la mère prenait 90 mg de phénobarbital au moment du coucher ; il semblerait que le risque soit plus important avec une dose unique qu'avec la même dose répartie sur la journée. Une étude portant sur 15 enfants dont la mère épileptique recevait du phénobarbital (soit seul, soit associé à d'autres anti-épileptiques), a retrouvé des taux sériques maternels compris entre 6,5 et 32 mg/l, l'enfant absorbant par le biais du lait maternel des doses allant de 1,8 à 8,9 mg/jour ; 7 enfants ont présenté une somnolence, une hypotonie et des troubles d'alimentation. Il est actuellement bien connu que l'allaitement peut aider à prévenir le syndrome de sevrage des enfants de mère épileptique traitées pendant leur grossesse. Toutefois, l'enfant doit être suivi très régulièrement, et son taux sérique de phénobarbital doit être mesuré régulièrement. L'arrêt de l'allaitement sera très progressif lui aussi.

On ignore tout du passage lacté du **butobarbital** (associé à la théophylline dans l'Hypnasmine®), et du **difébarbamate** et du **fébarbamate** (associés au phénobarbital dans Atrium 300®).

Autres molécules

Les antihistaminiques sédatifs

Il existe très peu ou pas de données sur l'utilisation pendant l'allaitement de la **doxylamine** (Donormyl 15 mg®, Méréprine®). Il en est de même pour l'**acéprométazine** (associée au méprobamate dans la Mépronizine®, ou à l'acépromazine et au clorazépate dissodique dans le Noctran®), l'**alimémazine** (Théralène®), la **prométhazine** (Phénergan®) et l'**hydroxyzine** (Atarax®), des antihistaminiques pouvant être utilisés pour leur effet sédatif.

Ceux dont le passage lacté a été étudié sont excrétés dans le lait à des taux indétectables. Leur demi-vie est variable, et peut aller jusqu'à 15 heures. Certains d'entre eux sont utilisés chez les jeunes enfants. Plusieurs laboratoires pharmaceutiques considèrent qu'ils sont contre-indiqués pendant l'allaitement, car ils peuvent augmenter la sensibilité de l'enfant vis-à-vis des antihistaminiques. Toutefois, leur prise le soir au coucher après la dernière tétée de la journée ne posera vraisemblablement aucun problème.

Le méprobamate (Equanil®, Méprobamate Richard®)

Il est peu lié aux protéines plasmatiques (20%), sa demi-vie va de 6 à 17 heures. Son taux lacté est 2 à 4 fois supérieur à son taux plasmatique, et sa biodisponibilité est élevée. Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez des enfants allaités par une mère prenant du méprobamate. Il est cependant conseillé de lui préférer une autre molécule.

Le zolpidem (Ivadal®, Stilnox®)

Il est fortement lié aux protéines plasmatiques (90%) ; sa biodisponibilité est d'environ 70%, et sa demi-vie est de 2 à 5 heures. Il a été étudié chez 5 femmes allaitantes qui en ont pris 20 mg 1 fois/jour pendant 3 à 4 jours. 3 heures après la prise, le rapport lait/plasma était au plus de 0,13. Au plus 0,02% de la dose maternelle était excrétée dans le lait, le passage se faisant essentiellement dans les 3 premières heures après la prise. Le zolpidem était ensuite rapidement éliminé. Il est considéré comme compatible avec l'allaitement.

La zopiclone (Imovane®)

Elle est médiocrement liée aux protéines plasmatiques (45%), et sa biodisponibilité est d'environ 80%. ; sa demi-vie est d'environ 5 heures. Elle a plusieurs métabolites actifs. Son passage lacté a été étudié chez des femmes qui en prenaient quotidiennement 7,5 mg en une prise. Le rapport lait/plasma était de 0,5-0,6, avec un taux lacté de 0,034 à 0,050 mg/l. Les enfants recevaient au maximum 12 µg/kg/jour de produit actif via le lait maternel ; aucun n'a présenté d'effet secondaire.

Le **buspirone** (Buspar®) est un anxiolytique sans propriétés sédatives. Elle est fixée à environ 95% aux protéines plasmatiques, et sa demi-vie va de 2 à 11 heures. Elle a 2 métabolites actifs. Il n'existe aucune donnée sur son passage lacté. Il en est de même pour le **captodiamine** (Covatine®) et l'**étifoxine** (Stresam®). L'**hydrate de chloral** n'est plus guère utilisé actuellement ; dans 2 études cliniques, son taux lacté et celui de son métabolite actif étaient suffisants pour induire un effet sédatif chez l'enfant allaité.

Diverses plantes (tilleul, passiflore...) sont traditionnellement utilisées pour leur effet sédatif. Si une consommation raisonnable (1 à 2 tasses de tisane par jour) est probablement sans risque, on ignore tout du passage lacté éventuel des principes actifs de ces plantes, et donc dans quelle mesure on peut les recommander aux mères allaitantes.

En conclusion

Avant de prescrire un sédatif ou un anxiolytique à une mère allaitante, il faut soigneusement peser le risque éventuellement encouru par l'enfant (lié tant à l'absorption du médicament via le lait maternel qu'à l'arrêt éventuel de l'allaitement) et le bénéfice escompté pour la mère. Le passage lacté de ces molécules est très variable, y compris entre les individus, ainsi que leur effet pharmacologique.

Les spécialistes recommandent actuellement l'utilisation d'une benzodiazépine à courte demi-vie, ou du zolpidem. Des posologies basses et un traitement à court terme seront bien entendu toujours préférables. Il sera bon de prendre le médicament à des horaires permettant une élimination maximale du médicament aux horaires des tétées. L'enfant devra être suivi régulièrement pendant toute la durée du traitement.

Bibliographie

- *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, Pharmasoft Medical Publishing, 1997.*
- *Managing psychiatric medication in the breastfeeding women. RA Suri, LL Altshuler, VK Burt et al. Medscape Women's Health 1998.*
- *Excretion of psychoactive drugs into breast milk. G Pons, E Rey and I Matheson. Cin Pharmacocinet 1994 ; 27(4) : 270-89.*
- *Sedatives and hypnotics in lactation. LM Alesky and MA Mobley Smith. JHL 1998 ; 14 : 61-64.*
- *Managing psychiatric medications in the breastfeeding woman. RA Suri, LL Altshuler, VK Burt et al. Medscape 1998.*
- *L'allaitement et la médication maternelle. OMS-UNICEF 1995.*