



# Le coin du prescripteur



## Les médicaments de l'hyperacidité gastrique

### Les antagonistes de l'effet H2 de l'histamine

#### Cimétidine (Stoméline<sup>®</sup>, Tagamet<sup>®</sup>).

Sa demi-vie est d'environ 2 heures (un peu plus longue chez le nourrisson). Sa biodisponibilité orale est d'environ 70%, et elle est liée à 20% aux protéines plasmatiques. Cette molécule n'est normalement pas utilisée chez des nourrissons, mais peut être prescrite en cas de RGO sévère non contrôlé par un traitement standard, à la posologie de 8 à 20 mg/kg/jour. La cimétidine est excrétée dans le lait par un mécanisme actif.

Après la prise d'une dose de 400 mg par une mère qui allaitait un bébé de 6 mois, le pic lacté survenait après environ 3 heures, et il était de 5 mg/l (*Somogyi & Gugler*). Cette mère a poursuivi le traitement, à la dose de 200 mg 3 fois par jour, plus 400 mg au coucher. La mère avait décidé de sevrer son bébé, mais elle a tiré son lait pour soulager l'engorgement. Le rapport lait/plasma montait jusqu'à 11,76 après la première prise ; par la suite, il allait de 3,04 à 3,57 ; le taux lacté était relativement constant, entre 4,9 et 6 mg/l. En se fondant sur ces taux, un bébé exclusivement allaité aurait reçu 0,74 à 0,9 mg/kg/jour (posologie pédiatrique : 5 à 10 mg/jour) et au maximum 1,5 mg/kg/jour pour un bébé de 4 kg.

Dans une autre étude, 12 mères allaitantes ont pris une dose unique de 100, 600 ou 1200 mg de cimétidine (*Oo et al*). Le rapport lait/plasma était en moyenne de 5,77, similaire pour les 3 dosages étudiés. Les taux lactés maximum étaient respectivement de 2,5 mg/l, 16,2 mg/l et 37,2 mg/l pour ces 3 dosages, soit un taux 5 fois plus élevé que ce qui serait possible avec une excrétion lactée passive.

La cimétidine augmente le taux de prolactine (*Knigge*). La prise de 400 mg de cimétidine 4 fois par jour a augmenté le taux de prolactine de 50 à 112% chez 6 patients, et induit une gynécomastie et une galactorrhée chez des hommes (*Delle Fave, Bateson*). La cimétidine pourrait théoriquement abaisser le taux d'acidité gastrique et avoir un impact sur le système nerveux central des enfants. Elle interfère aussi avec l'élimination de nombreux autres médicaments. Il sera donc nécessaire d'être prudent si l'enfant reçoit des médicaments avec lesquels la cimétidine absorbée par le biais du lait maternel peut interférer. La cimétidine est considérée par les spécialistes comme compatible avec l'allaitement.

#### Famotidine (Pepcidac<sup>®</sup>, Pepddine<sup>®</sup>, Pepsiduo<sup>®</sup> en association)

Sa biodisponibilité orale est de 40 à 45%, elle est liée à environ 17% aux protéines plasmatiques, et sa demi-vie est de 2,5 à 3,5 heures. Elle passe moins dans le lait que la cimétidine et la ranitidine. Une étude portant sur 8 femmes ayant absorbé 40 mg de famotidine a retrouvé un pic lacté moyen de 72 µg/l, 6 heures après la prise, avec un rapport lait/plasma variant entre 0,41 et 1,78 (*Courtney*). En prenant le pic lacté pour base de calcul, un bébé exclusivement allaité recevrait au maximum 0,01 mg/kg/jour de famotidine, soit moins de 2% de la dose maternelle ajustée pour le poids. Elle peut être utilisée chez des jeunes enfants à la posologie de 1 à 2 mg/kg/jour.

La famotidine ne semble pas avoir d'impact sur le taux sérique de prolactine, mais de rares cas d'hyperprolactinémie et de galactorrhée ont été rapportés chez des patients (*Guyen, Delpré*). Son passage lacté faible fait de la famotidine un bon choix pour une mère allaitante.

#### Nizatidine (Nizaxid<sup>®</sup>)

Sa biodisponibilité orale est de 70%, et sa demi-vie est de 1,1 à 2,8 heures. Liaison aux protéines plasmatiques : environ 35%. Elle a 3 métabolites peu actifs. Il n'existe qu'une étude sur l'utilisation de la nizatidine chez 3 mères allaitantes ayant pris soit une dose unique de 150 mg, soit 150 mg 2 fois par jour pendant 2,5 jours (*Obermeyer*). Le rapport lait/plasma variait de 1 à 4,9. La demi-vie lactée était d'environ 2 heures. La mère excréta 55 à 137 µg de nizatidine dans son lait pendant les 12 heures qui suivaient une prise. Le passage lacté représentait moins de 0,1% de la dose maternelle, l'enfant absorbant au maximum 0,18 mg/kg/jour de nizatidine par le biais du lait maternel. Avec un taux lacté aussi faible, aucun effet secondaire n'est attendu chez l'enfant allaité. Aucun impact sur le taux de prolactine ou de signes cliniques d'hyperprolactinémie n'a été rapporté avec cette molécule.

#### Ranitidine (Azantac<sup>®</sup>, Raniplex<sup>®</sup>)

Sa biodisponibilité orale est de 50%, elle est liée à 15% aux protéines plasmatiques, et sa demi-vie est d'environ 2,5 heures. Il n'existe que deux études sur le passage lacté de la ranitidine. Le taux lacté était globalement nettement plus élevé que le taux sérique. 6 femmes ont pris une dose unique de ranitidine (*Riley*). Le taux lacté était en moyenne de 1,28, 1,42 et 1,02 mg/l respectivement 2, 4 et 8 heures après la prise. Après 5 prises de 150 mg de ranitidine toutes les

12 heures, le taux lacté le plus élevé (2,6 mg/l) était constaté 5,5 heures après la dernière dose (*Kearns*). La demi-vie lactée pouvait être estimée à 2,9 heures. Le rapport lait/plasma était le plus élevé 12 heures après la prise ; il allait de 0,6 à 23,7 suivant les mères et suivant le temps écoulé depuis la prise. Cela peut sembler très élevé. Toutefois, on pouvait estimer que l'enfant recevait au maximum 0,4 mg/kg/jour de ranitidine via le lait maternel, ce qui correspond à environ 20% de la dose pédiatrique (2 à 4 mg/kg/jour). On peut vraisemblablement l'utiliser avec les mêmes précautions que la cimétidine. Quelques études ont fait état d'une augmentation du taux de prolactine chez les personnes traitées, sans manifestations cliniques.

## Les inhibiteurs de la pompe à protons

### Lansoprazole (Lanzor<sup>®</sup>, Ogast<sup>®</sup>, Orgastoro<sup>®</sup>)

Il est détruit en milieu acide, et doit être administré sous forme de granules gastrorésistants permettant son absorption en milieu entérique. Il est lié à 97% aux protéines plasmatiques, et sa demi-vie est de 1,4 heures. Aucune étude n'existe sur son passage lacté chez la femme, mais des études chez des animaux ont montré qu'il était excrété dans le lait. Toutefois, ce que l'enfant allaité absorbera sera probablement détruit dans son estomac. Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez des enfants allaités par une mère traitée par lansoprazole, et cette molécule peut être utilisée chez le bébé en cas de RGO sévère. Cependant, il n'existe pas de consensus quant à son utilisation chez la mère allaitante.

### Oméprazole (Mopral<sup>®</sup>, Zoltum<sup>®</sup> et Génériques et Esoméprazole (Inexium<sup>®</sup>))

L'ésoméprazole est l'isomère S de l'oméprazole (ce dernier étant un mélange racémique des isomères R et S). Tous deux présentent des caractéristiques similaires. L'oméprazole est lui aussi détruit en milieu acide. Il est lié à 95% aux protéines plasmatiques, et sa demi-vie est d'environ 1 heure. Il peut être utilisé en pédiatrie à la posologie de 1 mg/kg/jour. Son passage lacté a été étudié chez une femme qui en prenait 20 mg/jour depuis le 3<sup>ème</sup> trimestre de sa grossesse (*Marshall*). Le taux lacté était indétectable 90 mn après la prise, et un pic lacté à 20 µg/l était constaté 3 heures après la prise, ce qui représentait 7% du pic sérique. Le bébé exclusivement allaité recevrait au maximum 3 µg/kg/jour, soit 0,9% de la dose maternelle ajustée pour le poids. On peut supposer que l'essentiel de ce qui passera dans le lait maternel sera de plus détruit dans l'estomac du bébé.

### Pantoprazole (Eupantol<sup>®</sup>, Inipomp<sup>®</sup>)

Une mère qui allaitait partiellement son bébé de 10 mois a pris une dose unique de 40 mg de pantoprazole (*Plante*), dont l'excrétion lactée a été suivie pendant les 24 heures suivantes. Ce dernier était détectable uniquement dans les échantillons de lait prélevés 2 et 4 heures après la prise, aux taux respectifs de 36 et 24 µg/l. Le taux lacté représentait seulement 2,8% du taux plasmatique. Les auteurs estimaient

qu'un bébé exclusivement allaité recevrait environ 0,14% de la dose maternelle ajustée pour le poids. Là encore, on peut supposer que l'essentiel de ce qui passera dans le lait maternel sera détruit dans l'estomac du bébé.

## Rabéprazole (Pariet<sup>®</sup>)

Il n'existe aucune donnée sur son excrétion lactée. Même s'il présente des caractéristiques similaires à celles des autres molécules de cette classe, il reste préférable d'utiliser un autre produit.

## Autres

### Cisapride (Prépulsid<sup>®</sup>)

Il n'existe plus qu'en dosage hospitalier, et en solution buvable pour nourrissons. Sa demi-vie est de 7 à 10 heures. Il est lié à 98% aux protéines plasmatiques. Ce produit a été largement utilisé pour le traitement du reflux gastro-œsophagien chez les nourrissons, mais il est de moins en moins utilisé en pédiatrie en raison de sa toxicité cardiaque. Il a été étudié chez 10 femmes en post-partum précoce, qui en ont pris 20 mg toutes les 8 heures et ce pendant 4 jours (*Hofmeyr*). Le taux lacté avant et 1 heure après la prise au 4<sup>ème</sup> jour était respectivement de 4,8 et 6,2 µg/l. Le taux lacté moyen était de 0,93 µg/l, soit environ 0,1% de la posologie maternelle, et un taux 600 à 800 fois plus bas que la posologie pédiatrique. Aucun effet secondaire chez le bébé allaité n'est attendu avec un taux aussi faible.

### Misoprostol (Cytotec<sup>®</sup>)

C'est un analogue de la prostaglandine E1. Il est très rapidement métabolisé en son métabolite actif. Sa demi-vie est d'environ 1h30, il est lié à 80-90% aux protéines plasmatiques. Aucun effet secondaire n'a été rapporté, et sa métabolisation rapide alliée à sa forte liaison aux protéines plasmatiques permettent de penser que son passage lacté est faible.

Une étude a suivi son taux plasmatique et lacté chez 9 mères de prématurés et 11 mères de nouveau-nés à terme (*Shimizu*). Le taux lacté était similaire au taux plasmatique. Il était également similaire dans les 2 groupes de mères, dans le lait de début et de fin de tétée, dans le colostrum, le lait de transition et le lait mature.

20 femmes ont reçu 600 µg de misoprostol en post-partum précoce (*Abdel-Aleem*). 12 échantillons de lait ont été recueillis chez ces femmes pendant les 5 heures suivant la prise. Le taux lacté le plus élevé (20,9 ng/l) était constaté 1 heure après la prise. Il était respectivement de 17,8 ng/l, 9,4 ng/l, 2,8 ng/l et < 1 ng/l 2, 3, 4 et 5 heures après la prise. Ce taux représentait 0,07% de la dose maternelle ajustée pour le poids. 10 femmes ont reçu une dose unique de 200 µg de misoprostol environ 3,9 jours après leur accouchement (*Vogel*). L'excrétion lactée a été suivie régulièrement pendant les 5 heures suivant la prise. Le pic lacté (7,6 ng/l) était constaté 1,1 heure après la prise, et le taux lacté moyen était de 3,6 ng/l. La demi-vie lactée était d'environ 1,1 heure. Le

rapport lait/plasma était en moyenne de 0,05. Les auteurs recommandaient de prendre le misoprostol juste après une tétée, l'essentiel du produit étant éliminé au moment de la tétée suivante.

## Les antiacides et pansements gastro-œsophagiens

### Les pansements et adsorbants

Ils comprennent les argiles (Actapulgate<sup>®</sup>, Bedelix<sup>®</sup>, Smecta<sup>®</sup>), le polyvinyl polypyrrolidone (Bolinan<sup>®</sup>, Poly-Karaya<sup>®</sup>) et les silicones (Gel de Polysilane<sup>®</sup>, Pepsane<sup>®</sup>, Sili-gaz<sup>®</sup>). Il n'existe aucune étude sur le passage de ces composés dans le lait maternel. Toutefois, dans la mesure où ils ne sont pas résorbés et où leur toxicité est quasiment nulle, ils peuvent être utilisés pendant l'allaitement.

### Le sucralfate (Kéal<sup>®</sup>, Uicar<sup>®</sup>)

C'est un sel d'aluminium et de saccharose, utilisé comme pansement gastrique. Il adhère à l'ulcération gastrique et crée une barrière protectrice. Seulement 1 à 2% de la dose absorbée per os passent dans la circulation sanguine. Bien qu'il n'existe aucune donnée sur son passage lacté chez la femme, il est très improbable que ce passage soit significatif et pose un quelconque problème pour l'enfant allaité. Des ions aluminium sont libérés et peuvent passer dans la circulation sanguine, à des taux qui restent toutefois trop faibles pour poser un problème à l'enfant allaité. Le taux d'aluminium du lait humain est plus bas que celui du lait de vache, et il est bien inférieur à celui des laits industriels (Fernandez-Lorenzo, Mandic). Le sucralfate est donc utilisable pendant l'allaitement.

### Les sels d'aluminium, de calcium ou de magnésium, bicarbonate de sodium...

Ces antiacides (Digestif Marga<sup>®</sup>, Gastrex<sup>®</sup>, Gastropul-gite<sup>®</sup>, Gaviscon<sup>®</sup>, Geloxy<sup>®</sup>, Maalox<sup>®</sup>, Moxydar<sup>®</sup>, Phosphalu-gel<sup>®</sup>, Rennie<sup>®</sup>, Riopan<sup>®</sup>, Rocgel<sup>®</sup>...Xolaam<sup>®</sup>) sont habituellement utilisés seuls ou en association avec un pansement

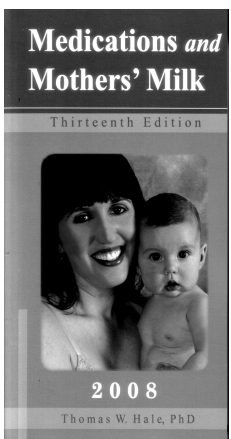
gastrique. Ils sont utilisés en pédiatrie. L'aluminium passe très faiblement dans le lait, mais le taux d'aluminium est beaucoup plus élevé dans les laits industriels que dans le lait humain (Fernandez-Lorenzo). Le taux lacté de calcium est très peu affecté par les apports maternels en calcium (Neville); la même observation a été faite pour le magnésium (Cruikshank) et le sodium. Par contre, les ions bicarbonate passent bien dans le lait, et pourraient éventuellement induire une alcalose métabolique chez un petit nourrisson. Dans l'ensemble, ces produits peuvent être utilisés sans risque par une mère allaitante. Pour une utilisation au long cours, il sera préférable de choisir un produit peu chargé en bicarbonate.

## Références – Bibliographie

- *Drugs in pregnancy and lactation*. Briggs, Freeman, Yaffe. Ed Williams & Wilkins, Baltimore, 2005.
- *Medications and mothers' milk*. T Hale, Pharmasoft Medical Publishing, 2008.
- *Médicaments et allaitement*. B de Schuiteneer, B de Coninck. Centre anti-poison de Bruxelles, 1996. Ed Arnette Blackwell.

### Ainsi que :

- Abdel-Aleem H et al. The pharmacokinetics of the prostaglandin E1 analogue misoprostol in plasma and colostrum after postpartum oral administration. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003 ; 108 : 25-8.
- Bateson MC et al. Galactorrhoea with cimetidine. *Lancet* 1977 ; 310 : 247-8.
- Courtney TP et al. Excretion of famotidine in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1988 ; 26 : 639P.
- Cruikshank DP et al. Breast milk magnesium and calcium concentrations following magnesium sulfate treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1982 ; 143 : 685-8.
- Delle Fave FG et al. Gynaecomastia with cimetidine. *Lancet* 1977 ; 309 : 1319
- Delpré G et al. Hyperprolactinaemia during famotidine therapy. *Lancet* 1993 ; 342 : 868.
- Fernandez-Lorenzo JR et al. Aluminum contents of human milk, cow's milk, and infant formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999 ; 28 : 270-5.
- Guven K, Kelestimur F. Hyperprolactinemia and galactorrhea with standard-dose famotidine therapy. *Ann Pharmacother* 1995 ; 29 : 788.
- Hagemann TM. *Gastrointestinal Medications and Breastfeeding*. *J Hum Lact* 1998 ; 14 : 259-62.
- Hofmeyr GJ, Sonnendecker EWW. Secretion of the gastrokinetic agent cisapride in human milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1986 ; 30 : 735-6.
- Kearns GL et al. Appearance of ranitidine in breast milk following multiple dosing. *Clin Pharm* 1985 ; 4 : 322-4.
- Knigge UP. Histaminergic regulation of prolactin secretion. *Dan Med Bull*. 1990 ; 37 : 109-24.
- Mandic ML et al. Aluminum levels in human milk. *Sci Total Environ* 1995 ; 170 : 165-70.
- Marshall JK et al. Omeprazole for refractory gastroesophageal reflux disease during pregnancy and lactation. *Can J Gastroenterol* 1998 ; 12 : 225-7.
- Neville MC. Calcium secretion into milk. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005 ; 10 : 119-28.
- Obermeyer BD et al. Secretion of nizatidine into human breast milk after single and multiple doses. *Clin Pharmacol Ther* 1990 ; 47 : 724-30.
- Oo CY et al. Active transport of cimetidine into human milk. *Clin Pharmacol Ther* 1995 ; 58(5) : 548-55.
- Plante L et al. Excretion of pantoprazole in human breast. *J Reprod Med* 2004 ; 49 : 825-7.
- Riley AJ et al. Transfer of ranitidine to biological fluids: milk and semen. In : Misiewicz JJ, Wormsley KG, eds. *The clinical use of ranitidine*. Oxford: Medicine Publishing Foundation, 1982 : 78-81.
- Shimizu T et al. Prostaglandin E1, E2, and F2 alpha in human milk and plasma. *Biol Neonate* 1992 ; 61 : 222-5.
- Somogyi A, Gugler R. Cimetidine excretion into breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1979 ; 7(6) : 627-9.
- Vogel D et al. Misoprostol versus methylergometrine: pharmacokinetics in human milk. *Am J Obstet Gynecol* 2004 ; 191 : 2168-73.



**Medications and Mothers' Milk**  
Thirteenth Edition  
2008  
Thomas W. Hale, PhD

**Medications and Mothers' Milk 2008**

**Prix (port compris) :**  
40,00 € en France  
42,50 € hors France

**Commandes et paiement (à l'ordre de LLLF) à envoyer à :**  
Françoise RAILHET  
68 rue PV Couturier  
93330 Neuilly sur Marne  
Tél : 01 43 08 56 02  
Fax : 01 43 08 50 95  
E-mail : dossiers@lllfrance.org