

Anticancéreux

L'utilisation des anticancéreux chez une mère allaitante est à très haut risque, ces produits ayant une toxicité importante. Nous n'avons presque aucune donnée sur leur excrétion lactée. Pour certains d'entre eux, la mère pourra toutefois suspendre l'allaitement pendant une période donnée, tirer et jeter son lait, puis reprendre l'allaitement. Mais d'autres produits sont pris selon des protocoles tels que l'allaitement ne sera possible que quelques jours de temps à autre. En pareil cas, l'arrêt de l'allaitement sera plus ou moins inévitable.

Deux grandes questions se posent :

- Est-ce que le climat hormonal spécifique de l'allaitement est susceptible de modifier la façon dont les divers cancers répondront au traitement ?
- Combien de temps la mère devra-t-elle tirer son lait après la prise d'un anticancéreux pour être sûre que le produit est totalement éliminé ?

Aucun cancérologue ne semble capable de répondre à la première question. Quant à la seconde, nous disposons de données pharmacocinétiques qui nous permettent, dans l'ensemble, d'avoir une estimation correcte de leur persistance dans l'organisme.

Toutefois, la rapidité d'élimination d'un produit varie d'une personne à l'autre, et il sera donc nécessaire d'adapter les recommandations données plus bas en fonction des capacités rénales et hépatiques individuelles. Il est prudent de fonder les recommandations à partir de la plus longue durée de vie rapportée pour le médicament ou pour son métabolite actif, afin d'être sûr que tout le produit est éliminé. De nombreux produits ont plusieurs demi-vies. Souvent, la « première » demi-vie représente en fait la distribution depuis le plasma jusque dans les autres compartiments. Certains produits se distribuent dans divers compartiments, avant de revenir lentement dans le plasma. C'est en particulier le cas pour le platine et la doxorubicine, et l'élimination totale de ces produits prendra des semaines.

Les chimiothérapies font souvent appel à plusieurs produits utilisés simultanément. La durée de suspension de l'allaitement sera calculée à partir du produit ayant la demi-vie la plus longue. Il est impossible d'affirmer que les recommandations données plus bas ne font absolument courir aucun risque au bébé allaité, et ce dans tous les cas. Toutefois, si elles sont respectées strictement, les problèmes devraient être rares. Dans tous les cas, la décision sera prise au cas par cas après discussion avec la mère.

Les principales cibles des médicaments cytotoxiques sont l'ADN, l'ARN, certaines protéines impliquées dans la transcription et/ou la réplication de l'ADN ou enfin l'architecture de la cellule (cytosquelette). Certains médicaments possèdent plusieurs mécanismes d'action. Une chimiothérapie pourra induire une ménopause chez la femme, ce qui n'aura pas en soi d'impact sur l'allaitement.

Les antimétabolites

Ils agissent sur la synthèse de l'ADN. Ils possèdent une structure analogue aux bases puriques et pyrimidiques qui le composent. Pour être actifs, ils sont transformés en nucléotides par des enzymes intracytoplasmiques. L'action des antimétabolites s'exerce pendant la phase S (phase de synthèse de l'ADN).

Les antifoliques

Le **méthotrexate** (Ledertrexate[®], Méthotrexate Bellon[®], Metoject[®]) est utilisé comme anticancéreux, mais également dans le traitement de certaines pathologies rhumatismales et immunologiques, ainsi que pour l'arrêt des grossesses ectopiques. Il est faiblement excrété dans le lait. Après l'administration d'une dose de 22,5 mg/jour au long cours chez une femme, le taux lacté de méthotrexate était de 2,6 µg/l 2 heures après la dose, le pic lacté était de 2,7 µg/l 10 heures après la dose, avec un rapport lait/plasma moyen de 0,08. Seulement 0,32 µg était éliminé dans le lait pendant les 12 heures qui suivaient la prise. Les auteurs concluaient que la prise de méthotrexate à ces posologies ne devrait pas contre-indiquer l'allaitement. Toutefois, le méthotrexate est susceptible de persister des mois dans les tissus (en particulier dans les cellules de la muqueuse digestive et les cellules ovariennes chez le nourrisson). La biodisponibilité orale est apparemment faible chez les enfants (environ 33 %). L'élimination du méthotrexate est biphasique, avec une demi-vie terminale de 8 à 15 heures. L'élimination est plus lente en cas de fonction rénale perturbée. Bien que le taux lacté de méthotrexate soit très faible, il semble préférable de suspendre l'allaitement pendant un minimum de 4 jours, voire davantage en fonction de la dose prise. Certains préconisent le don d'acide folique à la mère et à l'enfant.

Il n'existe aucune donnée sur l'excrétion lactée de 2 autres antifoliques, le **pemetrexed** (Alimta[®], demi-vie d'élimination : 3,5 heures chez les personnes ayant une fonction rénale normale) ou du **ralitrexed** (Tomudex[®], élimination triphasique, avec une demi-vie terminale de 198 heures).

Les antiprimidiques

La **capécitabine** (Xeloda[®]) est rapidement transformée en 5-fluorouracile dans l'organisme.

Le **5-fluorouracile** ou 5-FU (Fluorouracile Dakota[®], Fluoro-uracile ICN[®]) est transformé en métabolites actifs qui sont incorporés dans l'ARN (empêchant ainsi la traduction de l'ARN en protéines) et dans l'ADN (ce qui inhibera sa réplication) ; un autre métabolite inhibe une enzyme clé de la synthèse d'ADN. Il n'existe aucune donnée sur son excrétion lactée. Il disparaît rapidement du secteur sanguin pour se concentrer dans les tissus à croissance rapide. Une suspen-

sion de l'allaitement d'au moins 24 heures après administration devrait permettre de limiter les risques pour l'enfant allaité. En cas d'application locale, aucune suspension de l'allaitement n'est nécessaire si la surface traitée est faible.

Il n'existe aucune donnée sur la **cytarabine** (Aracytine[®], Cytarbel[®], DepoCyté[®]). Son élimination est diphasique, avec une première demi-vie (plasmatique) d'environ 10 mn, et une demi-vie d'élimination de 1 à 3 heures. Suspendre l'allaitement pendant au moins 24 heures.

L'excrétion lactée de la **gemcitabine** (Gemzar[®]) est également inconnue. 92 à 98 % du produit sont éliminés dans les urines au bout de 7 jours. On peut supposer que son passage dans le lait sera faible en raison de son faible pKa ; toutefois, il est conseillé de suspendre l'allaitement pendant 1 semaine.

Les antipuriques

Ils inhibent la synthèse des acides nucléiques par compétition avec les nucléotides physiologiques. Ils peuvent s'incorporer à l'ADN ou l'ARN.

Il n'existe aucune donnée sur l'excrétion lactée de la **cladribine** (Leustatine[®], Litak[®]). Le fabricant fait état d'une élimination biphasique ou triphasique, avec une demi-vie terminale de 5,4 heures, mais un autre rapport fait état d'une demi-vie pouvant aller jusqu'à 19 heures. Une suspension de l'allaitement d'au moins 48 heures est recommandée.

L'élimination de la **fludarabine** (Fludara[®]) semble triphasique. Elle disparaît du plasma en quelques minutes après injection IV, mais sa demi-vie terminale est d'environ 15 à 20 heures. Prévoir une suspension de l'allaitement d'environ 5 jours.

La **mercaptopurine** (Purinéthol[®]) est le métabolite actif de l'azathioprine. Une étude de Coulam et al., sur 2 femmes prenant respectivement 25 et 75 mg/jour d'azathioprine faisait état d'un taux lacté de 6-mercaptopurine inférieur à 20 µg/l, le bébé recevant ainsi 0,1 % de la dose maternelle ajustée pour le poids. Une étude de Grekas et al. sur 2 femmes prenant respectivement 75 et 100 mg/jour faisait état d'une absence d'impact sur les enfants allaités. En cas d'utilisation pendant l'allaitement, l'enfant devra bénéficier du même suivi biologique que sa mère.

On ignore tout du passage lacté de la **pentostatine** (Nipent[®]). Sa demi-vie terminale serait de 5,7 heures, mais elle peut aller jusqu'à 18 heures chez les personnes souffrant d'une mauvaise fonction rénale. Une suspension de l'allaitement pendant 2 à 5 jours (suivant la fonction rénale) est recommandée. La **thioguanine** (Lanvis[®]) a une demi-vie terminale de 5,9 heures. On ne sait rien de son passage dans le lait. Prévoir une suspension de l'allaitement d'au moins 36 heures.

Les cytotoxiques

Ils agissent en induisant des lésions sur l'ADN déjà synthétisé, entraînant la mort cellulaire. Les moutardes à l'azote, les nitroso-urées et les dérivés du platine agissent en créant des liaisons (ponts) entre 2 brins d'ADN ou au sein du même brin, qui empêchent la transcription et la réplication de l'ADN. Les intercalants s'intercalent entre les 2 brins de l'ADN, ce qui entraîne un blocage de sa transcription et de sa réplication.

Les moutardes à l'azote

La demi-vie du **melphalan** (Alkéran[®]) est en moyenne de 1,5 heures, mais elle peut aller jusqu'à 3 heures. On peut supposer que son passage lacté est faible. Il est toutefois recommandé de suspendre l'allaitement pendant au moins 24 heures.

Le **cyclophosphamide** (Endoxan[®]) est utilisé pour le traitement de nombreux cancers, y compris des cancers du sein. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 7,5 heures. Dès 1971, une étude faisait état de sa détection dans le lait d'une mère qui n'allaitait pas, 6 heures après une dose unique de 500 mg en IV. Deux articles ont fait état d'un passage lacté ayant induit des effets secondaires chez au moins 3 bébés allaités (neutropénie, myélosuppression). Dans l'un des cas, la mère recevait 800 mg/semaine de cyclophosphamide, et son bébé présentait une leucopénie au bout de 6 semaines d'exposition. Dans un autre cas, le bébé a présenté des effets secondaires après une courte durée d'exposition. La pharmacocinétique du cyclophosphamide est très variable d'une personne à l'autre, et la période de suspension de l'allaitement devra être calculée au cas par cas.

La demi-vie de l'**ifosfamide** (HoloXan[®]) est de 3,8 à 8,6 heures, ses métabolites actifs ont une demi-vie plus courte. Ce qu'on sait actuellement de ce produit permet de penser que son passage lacté est faible. L'allaitement sera suspendu pendant au moins 7 heures, cette durée étant à adapter au cas par cas en fonction des fonctions rénales et hépatiques.

La demi-vie du **chlorambucil** (Chloraminophène[®]) est de 1 à 2 heures, et il est probable que son excrétion lactée soit faible. Suspendre l'allaitement pendant au moins 24 heures.

Les nitroso-urées

Il n'existe aucune donnée sur leur excrétion lactée. Les caractéristiques de la **carmustine** (Bicnu[®]) permettent de penser que son passage lacté est significatif. Son métabolisme est mal connu ; sa demi-vie est variable suivant les personnes, et peut aller jusqu'à plusieurs jours. Une suspension de l'allaitement d'au grand minimum 24 à 48 heures est recommandée. Il n'existe aucune donnée sur l'excrétion lactée de la **fofémustine** (Muphoran[®]) ; sa demi-vie terminale est d'environ 30 mn. On peut donc supposer qu'une suspension de l'allaitement d'environ 12 heures après l'injection serait suffisante.

La demi-vie de la **lomustine** (Lomustine®) est de 16 à 48 heures ; prévoir une suspension de l'allaitement d'au moins 10 jours. La **streptozocine** (Zanosar®) a une demi-vie très courte : 35 minutes ; 60 à 72 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines dans les 4 heures suivantes ; une suspension de l'allaitement de 12 heures devrait être suffisante.

Les dérivés du platine

La demi-vie du **carboplatine** est très longue : jusqu'à 5 jours. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques, et a un large volume de distribution. Seulement 23 à 35 % du platine est toujours présent dans le sang au bout de 24 heures, et 65 % du produit est éliminé dans les urines pendant les premières 24 heures. Mais le platine restant se fixe de façon irréversible dans les tissus, où il peut persister pendant des années. S'il est possible de mesurer le taux de platine dans le lait, l'allaitement sera repris lorsque ce taux sera indétectable. Si un tel dosage est impossible, l'allaitement sera arrêté.

Le **cisplatine** a une élimination biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale que certains estiment entre 5 à 10 jours. Une étude de Egan et al. (1985) faisait état d'un taux indétectable de cisplatine dans le lait d'une femme allaitante traitée pour un cancer ovarien. Une étude plus ancienne (*de Vries et al.*) retrouvait un taux lacté de cisplatine de 0,9 mg/l au 3^e jour du traitement. Une étude de Ben-Baruch et al. faisait état d'un rapport lait/plasma moyen de 0,1, et d'un taux lacté de 0,1-0,15 mg/l chez une femme allaitante qui a suivi 6 cures de chimiothérapie (100 mg de cisplatine et 1600 mg de cyclophosphamide par cure) Les recommandations en matière d'allaitement sont les mêmes que pour le carboplatine. Il en est de même pour l'**oxaliplatine** (Eloxatine®), dont l'élimination est triphasique ; si les 2 premières phases sont relativement courtes, sa demi-vie terminale est de 391 heures.

Autres alkylants

La **chlorméthine** (Caryolysine®) est utilisée en IV ; après injection intra-veineuse, elle disparaît très vite du plasma et se transforme en ions aziridium à demi-vie courte. Sa pharmacocinétique reste inconnue.

La **mitomycine C** (Amétycine®) a une demi-vie biphasique, la demi-vie terminale étant de 23 à 78 mn. Il n'existe aucune donnée sur son transfert lacté. Une suspension de l'allaitement d'au moins 24 heures est recommandée.

La demi-vie de la **dacarbazine** (Déticène®) est biphasique, avec une demi-vie terminale de 35 à 40 mn ; prévoir une suspension de l'allaitement de 12 heures. La demi-vie du **busulfan** (Myléran®) est de 2,6 heures, et une suspension de l'allaitement pendant au moins 24 heures est recommandée.

La **procarbazine** (Natulan®) a une demi-vie initiale d'environ 7 mn ; 45 à 70 % du produit sont éliminés dans les urines au bout de 24 heures. Le **témozolomide** (Temodal®) a une demi-vie plasmatisque d'environ 1,8 heure. L'élimination

du **thiotépa** (Thiotépa Genopharm®) est biphasique, avec une demi-vie terminale de 2 à 3 heures. Prévoir une suspension de l'allaitement d'au moins 2 à 3 jours. On ne sait à peu près rien de la pharmacocinétique du **pipobroman** (Ver-cyte®, Estracyt®).

Les inhibiteurs des topoisomérases

Les inhibiteurs de la topoisomérase I

Les dérivés de la camptothécine bloquent le complexe ADN-enzyme, ce qui empêche la réparation des cassures des brins.

L'**irinotécan** (Campto®) est transformé en SN-38, qui est 100 à 1000 fois plus actif que la substance mère. L'irinotécan et le SN-38 sont respectivement liés à 65 % et 95 % aux protéines plasmatiques. L'élimination de l'irinotécan est triphasique, avec une demi-vie terminale de 14,2 heures ; elle est diphasique, avec une demi-vie terminale de 13,8 heures pour le SN-38. Le **topotécan** (Hycamtin®) a un volume de distribution important (environ 132 l/kg), et sa demi-vie est de 2 à 3 heures. Il est lié à 35 % aux protéines plasmatiques. Ces produits ont une toxicité hématologique et digestive importante. Il n'existe aucune donnée sur leur excrétion lactée. Ils sont habituellement utilisés en cures répétées toutes les 3 semaines. L'allaitement devra être suspendu pendant au moins 3 à 4 jours pour l'irinotécan, et au moins 24 heures pour le topotécan.

Les inhibiteurs de la topoisomérase II

Ils bloquent le rôle de cette enzyme qui permet d'effectuer des coupures provisoires de l'ADN double-brin, pour libérer les contraintes de tension engendrées lors de la transcription ou de la réplication.

La **doxorubicine** (Adriblastine®, Caelyx®, Cérubidine®, Daunuxome®, Myocet®) est une anthracycline dont l'élimination est triphasique, avec une demi-vie terminale de 24 à 36 heures (jusqu'à 75 heures pour les formes liposomales). Elle est liée à 60-85 % aux protéines plasmatiques. Son excrétion lactée est relativement faible, mais le pic lacté survient au bout d'environ 24 heures, et la doxorubicine persiste longtemps dans le sang et dans le lait. Sa biodisponibilité orale est très basse. Le produit est habituellement administré en IV, toutes les quelques semaines. Si certains auteurs estiment que l'allaitement devrait être suspendu pendant au moins 7 à 10 jours, d'autres pensent que le risque pour l'enfant est faible.

L'**épirubicine** (Farmorubicine®) est une anthracycline dont le taux plasmatique est inférieur à celui de la doxorubicine, et dont la demi-vie terminale est d'environ 35 heures. Il n'existe aucune donnée sur son excrétion lactée, dont on peut supposer qu'elle est plus faible que celle de la doxorubicine. Ses modalités d'administration sont similaires à celles de la doxorubicine. L'allaitement devra être suspendu pendant au moins 7 à 10 jours.

L'**idarubicine** (Zavedos[®]) est une anthracycline qui peut être utilisée en IV ou per os. Son élimination est triphasique, avec une demi-vie terminale de 11 à 25 heures après administration IV, et de 10 à 35 heures après administration per os. Elle a un métabolite actif, l'idarubicinol, dont la demi-vie est beaucoup plus longue (environ 30 à 70 heures). Elle est utilisée en cures de plusieurs jours à plusieurs semaines selon les cas et le mode d'administration. Il n'existe aucune donnée sur son excrétion lactée. L'allaitement devra bien souvent être stoppé.

La **mitoxantrone** (Novantrone[®]) est une anthracènedione administrée en IV en cures répétées régulièrement (sa biodisponibilité orale est nulle). Son élimination est triphasique, avec une demi-vie terminale d'en moyenne 75 heures (de 23 à 215 heures). Son excrétion lactée a été mesurée sur une femme, qui était également traitée par étoposide et cytarabine. Après administration de 6 mg/m² de mitoxantrone pendant 3 jours, le taux lacté immédiatement après la dernière prise était de 120 µg/l, et de 18 µg/l au bout de 28 jours. On préconise une suspension de l'allaitement d'au moins 30 jours par mesure de précaution.

Le **VP16** ou **étoposide** (Celltop[®], Etopophos[®]) est un dérivé de la podophyllotoxine. Il peut être utilisé per os ou en IV. Il est lié à 95 % aux protéines plasmatiques. Son élimination est biphasique, avec une demi-vie terminale de 3 à 12 heures. Chez la même patiente que ci-dessus, qui en a reçu 80 mg/m² pendant 5 jours et qui a tiré son lait pour entretenir sa production lactée, le taux lacté immédiatement après la dernière prise était de 0,8 mg/l. Il baissait rapidement, et il était inférieur à la limite de détection 24 heures après chacune des doses quotidiennes. L'allaitement sera suspendu pendant 24 à 60 heures après la dernière administration.

Les cytotoxiques agissant lors de la mitose

Ils bloquent la division cellulaire en agissant sur certains composants du cytosquelette tels que la tubuline dont l'assemblage forme les microtubules.

Les vinca-alcaloïdes ou dérivés de la pervenche

Ce sont des dérivés naturels ou hémi-synthétiques d'alcaloïdes retrouvés dans une variété de pervenche. Ils se fixent sur la tubuline et empêchent sa polymérisation en microtubules. Font partie de cette famille la vinblastine, la vincristine, la vindésine, et la vinorelbine. Il n'existe aucune donnée sur leur excrétion lactée. Toutes sont administrées en IV, en cures régulières.

La **vinblastine** (Velbé[®]) a une élimination triphasique, avec une demi-vie terminale moyenne de 25 heures (de 3 à 29 heures en fonction de la dose). Son poids moléculaire est relativement élevé, ce qui permet de penser que son passage lacté est faible. Il est toutefois recommandé de suspendre l'allaitement pendant au moins 10 jours. La **vincristine** (Oncovin[®]) a elle aussi un poids moléculaire relativement

élevé. Son élimination est triphasique, avec une demi-vie terminale moyenne d'environ 85 heures (de 19 à 155 heures). Dans la mesure où une suspension de l'allaitement d'au moins 35 jours est recommandée et où ce produit est administré toutes les quelques semaines, l'allaitement sera habituellement arrêté. La **vindésine** (Eldisine[®]) a également une élimination triphasique, avec une demi-vie terminale moyenne de 24 heures (de 14 à 34 heures). L'allaitement sera suspendu pendant au moins 10 jours. La **vinorelbine** (Navelbine[®]) a des caractéristiques très proches de celles de la vincristine. Son élimination est triphasique, et sa demi-vie terminale est d'en moyenne 40 heures (de 31,2 à 80 heures). Dans la mesure où une suspension de l'allaitement d'au moins 30 jours est recommandée et où ce produit est administré toutes les semaines, l'allaitement sera habituellement stoppé.

Les taxanes

A la différence des vinca-alcaloïdes, ils agissent en inhibant la dépolymérisation des microtubules et bloquent ainsi la mitose. Ils sont administrés en IV, toutes les quelques semaines. Il n'existe aucune donnée sur leur excrétion lactée. Le **docétaxel** (Taxotere[®]) et le **paclitaxel** (Taxol[®]) sont des dérivés hémi-synthétiques de l'if. L'élimination du docétaxel est triphasique, avec une demi-vie terminale de 11,1 heures. Sa biodisponibilité orale est très faible. Son poids moléculaire est relativement élevé, et il est fortement lié aux protéines plasmatiques, ce qui permet de supposer un faible passage lacté. L'allaitement sera suspendu pendant au moins 4 à 5 jours. L'élimination du paclitaxel est biphasique, avec une demi-vie terminale d'environ 27 heures (de 3 à 52,7 heures). L'allaitement sera suspendu pendant au moins 6 à 10 jours.

Les inhibiteurs du protéasome

Le **bortézomib** (Velcade[®]) est un inhibiteur transitoire du protéasome, un système protéolytique qui joue un rôle important dans la régulation de nombreuses protéines impliquées dans le processus de cancérogénèse. Il favorise l'apoptose des cellules cancéreuses. Il n'existe aucune donnée sur son excrétion lactée. Son élimination est biphasique, avec une demi-vie terminale de 5 à 15 heures. Il est utilisé en IV, et les protocoles faisant souvent appel à des injections tous les quelques jours, l'allaitement sera habituellement arrêté.

Autres cytotoxiques

L'**anagrélide** (Xagrid[®]) est utilisé per os. Il inhibe la production des plaquettes sanguines. Sa demi-vie plasmatique est de 2,3 heures. Ce produit est administré quotidiennement au long cours. Il n'existe aucune donnée sur son excrétion lactée. L'allaitement devra habituellement être arrêté.

L'**asparaginase** (Kidrolase[®]) prive les cellules cancéreuses de l'asparagine, qu'elles sont incapables de synthétiser.

ser, l'impact étant moindre sur les cellules saines. Elle a une demi-vie de 27 à 32 heures. L'allaitement devra être suspendu pendant au moins une semaine après la fin du traitement. Etant donné la fréquence des injections IV dans les protocoles habituels, l'allaitement sera habituellement arrêté.

La **bléomycine** (Bléomycine Bellon[®]) a une élimination biphasique, et sa demi-vie terminale est de 134 à 238 mn (beaucoup plus élevée en cas d'insuffisance rénale). Il n'existe aucune donnée sur son passage dans le lait, qui est probablement faible en raison de son poids moléculaire. De plus, son absorption orale est faible. Elle est utilisée en injections IV une à deux fois par semaine. L'allaitement sera suspendu pendant au moins 24 heures après la fin de l'administration (plus longtemps en cas d'insuffisance rénale chez la mère).

La **dactinomycine** (Cosmegen[®]) est une actinomycine. Sa demi-vie terminale est d'environ 36 heures. On ignore tout de son excrétion lactée, qui est probablement faible au vu de son poids moléculaire. Ce produit est toutefois extrêmement toxique, et l'allaitement devra être suspendu pendant au moins 10 jours après la fin de l'administration.

L'**hydroxycarbamide**, ou **hydroxyurée** (Hydréa[®]), est bien absorbée par voie orale. Sa demi-vie est de 3,5 à 5 heures, et elle est administrée en plusieurs prises quotidiennes. Après la prise de 500 mg d'hydroxyurée 3 fois par jour pendant 7 jours, le taux lacté 2 heures après la dernière dose quotidienne était en moyenne de 6,1 mg/l (de 3,8 à 8,4 mg/l). Le nourrisson allaité reçoit environ 4,3 % de la dose maternelle ajustée pour le poids. Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez le bébé suite à son utilisation par une mère allaitante. Ce produit est donc considéré comme éventuellement utilisable pendant l'allaitement. S'il est utilisé, l'enfant sera toutefois étroitement suivi.

Le **mitotane** (Lysodren[®]) induit une inhibition de la synthèse des corticostéroïdes. Il n'existe aucune donnée sur son excrétion lactée. Ce produit étant lipophile, il est susceptible de se concentrer dans le lait. Par ailleurs, il est bien absorbé par voie orale, et sa demi-vie est très longue (jusqu'à 159 jours) en raison de son stockage important au niveau des graisses, et de son relargage progressif. L'allaitement devra être stoppé.

Les anticorps monoclonaux

Comme toutes les immunoglobulines, ce sont de très grosses molécules, et leur passage dans le lait est improbable (sauf éventuellement pendant la première semaine post-partum). De plus, leur biodisponibilité orale est faible, et ils seront plus ou moins totalement détruits dans le tube digestif de l'enfant. Ils sont habituellement utilisés en conjonction avec d'autres antinéoplasiques. Les produits actuellement commercialisés sont l'**alemtuzumab** (Campath[®]), le **bevacizumab** (Avastin[®]), le **cétuximab** (Erbix[®]), l'**ibritumomab tiuxétan** (Zevalin[®], couplé à un radioisotope), le **rituximab** (Mabthera[®]) et le **trastuzumab** (Herceptin[®]). Une seule étude in vivo existe, sur le trastuzumab, qui a constaté un faible passage lacté. Il n'existe pas de consensus en matière d'allaitement.

Les modificateurs de la réponse immunitaire

L'**interféron A** (IntronA[®], Roféron-A[®]) est utilisé dans diverses pathologies pour ses propriétés anti-infectieuses, antitumorales et immunomodulatrices. C'est une grosse molécule, peu susceptible de passer dans le lait. Par ailleurs, sa biodisponibilité orale est probablement très faible. Il existe une étude sur son excrétion lactée. Une mère a reçu une injection de 30 millions d'UI d'interféron alpha par voie IV lente. Des échantillons de lait ont été collectés toutes les 4 heures après cette injection, et ce pendant 21 heures. Le taux lacté d'interféron alpha était respectivement de 894 UI/ml et 1249 UI/ml 12 et 5 heures avant l'injection d'interféron (taux lacté basal). Après l'injection, on observait une légère augmentation du taux d'interféron alpha, qui était, aux 5 échantillons successifs, de 1004 UI/ml, 1551 UI/ml, 1507 UI/ml, 788 UI/ml et 721 UI/ml. Il est utilisable pendant l'allaitement. Il n'existe aucune donnée sur l'excrétion lactée de l'**aldesleukine** (Proleukin[®]). Sa demi-vie terminale est de 85 mn après injection IV, et de 5,3 heures après administration sous-cutanée. En l'absence de données, il sera préférable de suspendre l'allaitement pendant 6 à 8 heures après l'administration.

Les traitements hormonaux

Le principal cancer hormono-dépendant chez la femme est le cancer du sein. L'hormono-dépendance provient de la présence de récepteurs à la surface de certaines cellules tumorales. L'hormonothérapie a donc pour but de supprimer ces messages de prolifération.

Les analogues de la LHRH

Ils agissent en supprimant les sécrétions hormonales par les glandes endocrines (directement par castration ovarienne, ou indirectement par stimulation hypophysaire). Il n'existe aucune étude sur leur excrétion lactée. La **goséréline** (Zoladex[®]) a une demi-vie de 2 à 4 heures, mais elle est utilisée sous forme d'implant. C'est une grosse molécule, et un passage lacté est improbable. De plus, sa biodisponibilité orale est nulle. Aucun effet secondaire chez le bébé allaité n'a été rapporté suite à son utilisation chez une mère allaitante, et elle est considérée comme utilisable pendant l'allaitement. La **leuproréline** (Enantone[®]) présente des caractéristiques similaires. Toutefois, si elles ne semblent pas poser de problème au bébé allaité, ces molécules sont susceptibles d'avoir un impact négatif sur la production lactée, en particulier en début de lactation, en raison d'un impact sur la sécrétion de prolactine.

Les anti-œstrogènes

Le **tamoxifène** (Nolvadex[®]) est bien absorbé per os, et sa demi-vie va de 3 à 21 jours. Il est lié à 99 % aux protéines plasmatiques. Il a un métabolite actif dont le taux plasmatique est plus élevé que celui du tamoxifène. Il n'existe aucune étude sur son excrétion lactée. Des études ont constaté que sa prise en post-partum précoce inhibait la lactation, mais on ignore s'il a également cet impact sur une lactation

établie. En raison de son pKa élevé, il est susceptible de s'accumuler dans le lait. Toutes ces caractéristiques font que le tamoxifène est susceptible de s'accumuler chez le bébé allaité. L'allaitement devra être arrêté. Le **torémifène** (Fareston®) est très bien absorbé par voie orale. Son élimination est biphasique, avec une demi-vie terminale d'environ 5 jours. Il est très fortement lié aux protéines plasmatiques, ce qui permet de penser que son excrétion lactée est faible. Toutefois, il n'existe aucune donnée en la matière, et ce produit est susceptible d'avoir un impact majeur sur la production d'œstrogènes chez le bébé allaité. Dans la mesure où ce produit est pris au long cours, l'allaitement sera habituellement arrêté. Le **fulvestrant** (Faslodex®) a une demi-vie terminale d'environ 50 jours ; il est prescrit en injection IM mensuelles. Il n'existe aucune donnée sur son excrétion lactée. L'allaitement devra être arrêté.

Les progestatifs

La **médroxyprogestérone** (Dépo-Prodason®) est utilisée en cancérologie à des doses beaucoup plus élevées que lorsqu'on l'utilise comme contraceptif. Elle est couramment utilisée comme contraceptif chez des femmes allaitantes, mais les posologies utilisées en cancérologie induiront des taux lactés beaucoup plus élevés. A ces doses, ce produit sera beaucoup plus susceptible d'inhiber la production lactée d'une part, et d'autre part d'induire des effets secondaires chez l'enfant allaité. Il sera donc préférable d'arrêter l'allaitement. Il en est de même en cas d'utilisation du **méggestrol** (Mégace®).

Les antiaromatases

Ces produits agissent par inhibition de l'aromatase, enzyme qui permet la conversion en œstrogènes des androgènes produits par les glandes surrénales. Les antiaromatases inhibent de façon irréversible l'activité de cette enzyme. Il n'existe aucune donnée sur leur excrétion lactée, qui est probablement faible. Toutefois, leur impact étant irréversible, même une faible quantité dans le lait est susceptible de bloquer la fabrication d'œstrogènes chez le bébé allaité. Dans la mesure où ils sont souvent pris sur de longues périodes, l'allaitement devra habituellement être stoppé. L'**anastrozole** (Arimidex®) a une demi-vie d'environ 50 heures. L'allaitement sera arrêté, ou suspendu jusqu'à au moins 12 jours après l'arrêt de son utilisation. L'**exémestane** (Aromasine®) est liée à environ 90 % aux protéines plasmatiques, et sa demi-vie terminale est d'environ 24 heures. L'allaitement devra être arrêté, ou suspendu jusqu'à au moins 5 jours après l'arrêt de son utilisation. Le **létrozole** (Fémara®) a une demi-vie terminale d'environ 2 jours. L'allaitement sera arrêté, ou suspendu jusqu'à au moins 10 jours après l'arrêt de son utilisation.

En conclusion

La plupart des antinéoplasiques nécessitent une interruption plus ou moins longue de l'allaitement, voire un sevrage. Toutefois, il est utile de garder à l'esprit les points suivants :

- La survenue d'un cancer chez une mère allaitante n'implique pas forcément un sevrage immédiat et définitif ;
- Il est utile de se renseigner afin de savoir si de nouvelles données ont été publiées sur une molécule spécifique ;
- Un sevrage imposé par une maladie grave est très dur à vivre pour la mère ; certaines mères pourront reculer le début du traitement, au détriment de leur santé ; un soutien émotionnel actif de la mère devra donc être assuré, et sa détresse devant le sevrage devra être prise en compte ;
- Il ne faut pas sous-estimer ce qu'une mère est capable de faire pour préserver l'allaitement ; une mère pourra être prête à tirer son lait pendant de longues périodes si cela lui permet de reprendre ensuite l'allaitement ;
- Une mère pourra également être d'accord pour participer à une étude sur l'excrétion lactée de son traitement ; il pourra être utile de se renseigner sur la possibilité d'une telle étude.

Références

- Hale T. *Medications and Mothers' Milk*. Amarillo : Pharmasoftware Medical Publishing, 2006.
- Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. *Drugs in pregnancy and lactation*. Baltimore : Lippincott, Williams & Wilkins, 2005.
- De Schuitemeer B., de Coninck B. (*Centre anti-poison de Bruxelles*). *Médicaments et allaitement*. Paris : Arnette Blackwell, 1996.

Ainsi que :

- Amato D., Niblett J.S. *Neutropenia from cyclophosphamide in breast milk*. *Med J Aust* 1977 ; 1(11) : 383-4.
- Azuno Y., Kaku K., Fujita N., Okubo M., Kaneko T., Matsumoto N. *Mitoxantrone and etoposide in breast milk*. *Am J Hematol* 1995 ; 48(2) : 131-2.
- Ben-Baruch G., Menczer J., Goshen R., Kaufman B., Gorodetsky R. *Cisplatin excretion in human milk*. *Natl Cancer Inst* 1992 ; 84(6) : 451-2.
- Coulam C.B., Moyer T.P., Jiang N.S., Zincke H. *Breast-feeding after renal transplantation*. *Transplant Proc* 1982 ; 14 : 605-9.
- Durodola J.I. *Administration of cyclophosphamide during late pregnancy and early lactation: a case report*. *J Natl Med Assoc* 1979 ; 71(2) : 165-6.
- de Vries E.G., van der Zee A.G., Uges D.R., Sleijfer D.T. *Excretion of platinum into breast milk*. *Lancet* 1989 ; 1(8636) : 497.
- Egan P.C., Costanza M.E., Dodion P., Egorin M.J., Bachur N.R. *Doxorubicin and cisplatin excretion into human milk*. *Cancer Treat Rep* 1985 ; 69(12) : 1387-9.
- Grekas D.M., Vasiliou S.S., Lazarides A.N. *Immunosuppressive therapy and breast-feeding after renal transplantation*. *Nephron* 1984 ; 37 : 8.
- Hale T. *Cancer chemotherapeutic agents*. *Medications and More Newsletter* 2006 ; 8 : 1-3.
- Johns D.G., Rutherford L.D., Leighton P.C., Vogel C.L. *Secretion of methotrexate into human milk*. *Am J Obstet Gynecol* 1972 ; 112(7) : 978-80.
- Kumar A.R., Hale T.W., Mock R.E. *Transfer of interferon alfa into human breast milk*. *J Hum Lact* 2000 ; 16(3) : 226-8.
- Masala A., Delitala G., Lo Dico G., et al. *Inhibition of lactation and inhibition of prolactin release after mechanical breast stimulation in puerperal women given tamoxifen or placebo*. *Br J Obstet Gynecol* 1978 ; 85 : 134-7.
- Shaaban M.M. *Suppression of lactation by an antiestrogen, tamoxifen*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1975 ; 4 : 167-9.
- Sylvester R.K., Lobell M., Teresi M.E., Brundage D., Dubowy R. *Excretion of hydroxyurea into milk*. *Cancer* 1987 ; 60(9) : 2177-8.
- Wiernik P.H., Duncan J.H. *Cyclophosphamide in human milk*. *Lancet* 1971 ; 1(7705) : 912.