

N° 36

Décembre  
2007

# VIGItoX

Comité de rédaction

J. Descotes  
C. Payen  
C. Pulce  
F. Testud  
T. Vial

Centre Antipoison - Centre de Pharmacovigilance  
162, avenue Lacassagne - 69424 Lyon Cedex 03

## EDITORIAL

### Antidotes : des médicaments à l'abandon ?

Si, dans la grande majorité des cas, le traitement symptomatique est au premier plan de la prise en charge des intoxications, c'est bien parce que trop rares sont les antidotes disponibles. La N-acétylcystéine, si efficace dans la prévention des hépatites toxiques induites par les surdosages en paracétamol, ne doit pas être l'arbre qui cache la forêt (ou mieux le bosquet qui masque le désert). Le fomépizole, sujet de la fiche technique du précédent numéro de VIGItoX, est régulièrement victime de ruptures de stock. La Terre à Foulon, seul traitement spécifique des redoutables intoxications par le paraquat, ne sera plus fabriquée et la destruction des stocks encore disponibles est même envisagée. La mort de Digidot®, formulation d'anticorps spécifiques anti-digoxine, est annoncée ; elle sera peut-être remplacée par une autre formulation commercialisée par un autre fabricant. Pourquoi ce manque évident d'intérêt pour les antidotes ? Profit insuffisant sans doute, motivation limitée aussi, si l'on en juge par les rares travaux scientifiques et cliniques qui leur sont consacrés. Décidément, la toxicologie est malade ; elle aussi aurait bien besoin d'un antidote efficace pour reprendre des couleurs.

Mais l'amertume ne m'empêchera pas de vous souhaiter, fidèles lecteurs de VIGItoX qui êtes de plus en plus nombreux, une bonne et heureuse année 2008 !

J. Descotes

## Qu'en est-il des relations maladie de Parkinson et produits phytosanitaires chez les agriculteurs ?

### Question

*Un homme de 62 ans, ancien salarié viticole, incrimine son exposition professionnelle comme étant à l'origine de sa maladie de Parkinson qui s'est déclarée il y a maintenant deux ans. La famille me demande un certificat de déclaration en maladie professionnelle : y-a-t'il matière à rédiger un tel certificat ?*

### Réponse

La possibilité de troubles neuropsychiques induits par l'exposition professionnelle répétée aux pesticides a été évoquée dès les débuts de leur emploi, les insecticides - pratiquement tous des substances neurotoxiques - étant à cet égard les plus suspects. Ainsi, les organophosphorés induisent une diminution des performances cognitives chez les travailleurs victimes d'intoxications répétées, même a

minima. Mais la mise en évidence épidémiologique d'une neurotoxicité à long terme des produits phytosanitaires se heurte à d'importantes difficultés méthodologiques, en raison de la nature même des maladies neurodégénératives. Celles-ci sont relativement rares (imposant le recours aux études cas-témoins), touchent des sujets âgés ou très âgés (volontiers porteurs d'un déficit cognitif), la durée de la période de latence est inconnue (on ne sait pas situer avec précision la date de début du processus neurodégénératif) et les outils diagnostiques sont de sensibilité et spécificité variables (reposant sur l'anatomopathologie, le diagnostic de certitude est rarement obtenu du vivant du sujet). L'évaluation rétrospective de l'exposition, particulièrement difficile dans ce contexte, est de ce fait souvent très sommaire : dans certaines études, elle se

## Dans ce numéro :

|  |     |
|--|-----|
| Editorial  | 1   |
| Question-réponse :<br>Qu'en est-il des relations<br>maladie de Parkinson et<br>produits phytosanitaires<br>chez les agriculteurs ? | 1-2 |
| Intoxications par champignons<br>supérieurs : expérience du<br>CAP de Lyon entre<br>2005 et 200                                    | 3   |
| Soumission chimique :<br>résultats de l'enquête<br>nationale   | 4   |
| Fiche technique :<br>Allaitement maternel et<br>médicaments  |     |

limite à la question : « avez-vous déjà été exposé à un produit phytosanitaire ? »... Actuellement, l'essentiel de la recherche épidémiologique se concentre sur la maladie de Parkinson, mode d'expression le plus fréquent - après la maladie d'Alzheimer - des maladies neurodégénératives. Sa prévalence en population générale est comprise entre 100 et 200 pour 100 000 ; le risque vie entière de développer une maladie de Parkinson est estimé à 1,9 % chez l'homme et 1,3 % chez la femme ; le tabagisme semble exercer un effet « protecteur » ; il existe une indiscutable susceptibilité génétique individuelle.

Plusieurs études cas-témoins effectuées dans différents pays sur différents continents ont montré une association entre la maladie de Parkinson et le métier d'agriculteur (au sens large) et/ou l'utilisation professionnelle de pesticides. En Finlande, l'incidence de la maladie de Parkinson s'est avérée plus élevée en zones rurales qu'en milieu urbain. Une première méta-analyse de 19 études cas-témoins publiées entre 1989 et 1999 relève un OR de l'ordre de 1,9 pour l'exposition professionnelle aux produits phytosanitaires. En 2006, une seconde méta-analyse portant sur 38 études publiées depuis 1983 confirme cette association, qui apparaît plus nette avec les herbicides et les insecticides. Ces résultats sont également retrouvés en France. L'étude Terre conduite entre 1999 et 2001 chez des agriculteurs affiliés à la MSA dans soixante départements objective un OR à 1,9 pour l'exposition aux pesticides. Les sujets déficients en CYP2D6 (isoenzyme de détoxification appartenant au système des cytochromes P450) avaient un risque accru, confirmant l'importance du terrain génétique. Une étude cas-témoins bordelaise publiée en 2003 fait état d'un OR à 2,2 pour l'exposition professionnelle aux produits phytosanitaires, principalement des fongicides dithiocarbamates et thiophthalimides, mais sans relation dose/effet.

Toutefois, trois arguments forts, soulignés par les auteurs de ces méta-analyses, ne sont pas en faveur du caractère causal de la relation :

- Absence de mise en évidence d'une matière active ou d'une famille chimique spécifique potentiellement responsable : les élévations de risque concernent aussi bien les expositions aux insecticides, qu'aux herbicides ou aux fongicides. Comment imaginer que des produits aussi différents puissent avoir un impact neurotoxique aussi spécifique, alors même que leurs domaines d'utilisation, leurs modalités d'application, leurs propriétés physicochimiques et leurs mécanismes d'action toxique sont aussi divers ? Ce serait un peu comme incriminer « les » médicaments dans la survenue de tel ou tel type d'effet indésirable, sans établir de distinction en fonction de la classe pharmacologique, du mécanisme d'action ou de l'indication thérapeutique...

- Absence de relation dose/effet. Il s'agit pourtant là d'un critère majeur parmi les critères de Hill pour établir la causalité d'un lien statistique mis en évidence par l'épidémiologie.

Ainsi, dans une étude de cohorte prospective américaine publiée récemment, portant sur 143 000 sujets dont 1956 agriculteurs, l'incidence de la maladie de Parkinson est 1,7 fois plus élevée chez les sujets exposés aux produits phytosanitaires que chez les non exposés, mais l'association retrouvée est du même ordre pour l'exposition professionnelle que pour l'exposition domestique et/ou environnementale, ce qui est en faveur d'un facteur étiologique commun autre.

- Absence d'un mécanisme neurotoxique biologiquement plausible. Pratiquement aucune matière active ne possède d'impact connu (observé lors de l'expérimentation animale et/ou constaté en clinique) sur les neurones dopaminergiques. Deux produits faisant exception sont souvent évoqués. C'est le cas de l'herbicide paraquat qui possède une analogie structurale avec le MPTP, substance électivement toxique pour le striatum et les voies nigrostriées : mais son absence de pénétration systémique significative lors de l'exposition professionnelle usuelle n'en fait pas un candidat plausible. Les quelques études qui ont spécifiquement examiné la relation entre maladie de Parkinson et exposition professionnelle au paraquat sont globalement négatives. De plus, les patients qui survivent à une intoxication aiguë par ingestion d'une préparation herbicide à base de paraquat ne développent pas de syndrome parkinsonien. La roténone est également citée car elle favorise in vitro l'apoptose des neurones dopaminergiques humains en culture : mais son utilisation est confidentielle et son absorption systémique extrêmement faible dans les conditions habituelles de travail.

En pratique, il existe une association faible mais relativement constante entre travail en milieu agricole et risque de survenue d'une maladie de Parkinson. Cependant, le rôle causal des produits phytosanitaires n'est pas démontré ; il apparaît même peu plausible en l'état des connaissances. D'autres facteurs présents dans l'environnement agricole (virus animaux, mycotoxines, toxines de bactéries telluriques comme l'époxomicine de certains Actinomycetes, mode de vie...) peuvent jouer un rôle qui demande à être mieux exploré. A ce jour, l'hypothèse « pesticides » dans le déterminisme de la maladie de Parkinson est loin d'être un fait médical établi, ce qui ne l'empêche pas d'être du domaine de la recherche. Il est donc tout à fait prématuré d'envisager une reconnaissance en maladie professionnelle, qui tout autant scientifiquement que juridiquement, suppose un lien avéré entre la pathologie et les nuisances du poste de travail. En Santé-Travail-Environnement comme en pratique de soins, il importe de ne pas confondre médecine et recherche fondamentale, faits établis et hypothèses scientifiques.

F. Testud

## Intoxications par champignons supérieurs : Expérience du CAP de Lyon en 2005 et 2006

Suite à la pluviométrie inhabituelle du mois d'août 2006 qui a favorisé la pousse des champignons, l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) alertait sur l'augmentation du nombre et de la gravité des cas d'intoxications liées à l'ingestion de champignons (mycétisme) durant l'automne de cette même année. Par ailleurs, dès 2004, le réseau Rhône-Alpes Auvergne de Toxicovigilance avait exprimé sa préoccupation face au fréquent défaut d'identification des champignons en cause dans ces intoxications, d'où la mise en place d'un suivi particulier des cas de mycétisme au cours des années 2005 et 2006. Une analyse rétrospective des cas rapportés au CAP de Lyon et documentés de façon identique au cours des 2 années considérées a été réalisée afin d'en établir les principales caractéristiques ; la notion d'identification ultérieure du (ou des) champignon(s) à l'origine des symptômes rapportés a fait l'objet d'une attention toute particulière.

Au total, 457 foyers d'intoxication ont été recensés, respectivement 192 et 265 en 2005 et 2006. En raison d'une activité globale du CAP comparable entre 2005 et 2006, ces chiffres confirment l'augmentation du nombre d'intoxications par les champignons que soulignait l'InVS en 2006. L'étude de leur répartition annuelle en a confirmé le caractère saisonnier avec un pic automnal très nettement prépondérant ; les intoxications rapportées au printemps (saison de pousse notamment des morilles et de leurs proches analogues morphologiques, les gyromitres) ont été beaucoup moins fréquentes. La répartition géographique, ajustée sur le nombre respectif des appels "tout venant", a montré une différence statistiquement significative entre les départements de la région Rhône-Alpes : le département de l'Isère a été le plus touché avec 13,3 exposés pour 100 000 habitants.

Le nombre total de patients exposés a été de 729 (soit 1,6 patients par foyer en moyenne), avec une répartition homogène entre les sexes (340 femmes et 322 hommes). Les circonstances d'exposition étaient majoritairement alimentaires (78,1 %), la distribution des âges répondant à une loi normale (avec une moyenne de 45,6 ans et un écart type de 19). Les expositions accidentelles non alimentaires (17,9 %), constamment de faible gravité, ont été typiquement le fait d'enfants en bas âge (médiane de 3 ans) profitant d'un défaut de surveillance pour cueillir au hasard et ingérer de petites quantités de champignons. Les 18 cas de toxicomanie (1,8 % des foyers) par ingestion volontaire de psilocybes et autres champignons hallucinogènes, généralement achetés sur Internet, et les 2 tentatives de suicide n'ont été qu'anecdotiques et paradoxalement sans gravité dans cette étude. Les demandeurs initiaux ont été le public (56 %), un médecin urgentiste (23 %), un médecin généraliste (6 %), un pharmacien d'officine (4 %) ou un réanimateur (1 %). Parmi les 729 exposés, 520 (71,3 %) ont développé des symptômes. Un diagnostic différentiel a cependant été établi formellement pour 66 d'entre eux, excluant ainsi toute relation de cause à effet avec les champignons. Pour 24 patients, les informations trop parcellaires des dossiers n'ont pas suffi pour en permettre une évaluation pertinente.

Parmi les 569 expositions alimentaires, 421 (74 %) ont été symptomatiques. Les syndromes à latence courte (début des symptômes en moins de 6 heures), usuellement réputés pour leur

bénignité, étaient les plus fréquents (86,5 % contre 13,5 % de syndromes longs). Parmi les syndromes à latence courte, 58,8 % étaient des syndromes résinoïdiens (troubles digestifs isolés) ayant nécessité, pour 2 patients au terrain sous-jacent débilisé, une prise en charge en réanimation, et 22,2 % ont été des syndromes sudoriens ayant justifié, pour 18 des 81 patients concernés, l'administration d'atropine IV, en ambulatoire ou en milieu hospitalier (à noter, pour une patiente aux lourds antécédents cardio-vasculaires, une prise en charge de 35 jours en réanimation pour déshydratation, iléus paralytique, occlusion, puis choc cardio-vasculaire). Les autres syndromes courts, typiques, individualisés dans cette étude ont été beaucoup plus rares (citons notamment 9 syndromes myco-atropiniens et 9 syndromes narcotiniens). Parmi les syndromes à latence longue, seuls 6 patients ont présenté un syndrome phalloïdien typique ayant justifié une prise en charge en réanimation avec administration de traitements antidotiques (N-acétyl-cystéine, silymarine), et 6 patients ont présenté un syndrome gyromitrien de gravité modérée. La grande majorité des symptomatologies survenues tardivement (78,9 %), n'a pu être rattachée à un syndrome classiquement connu.

Les espèces supposées en cause ont été principalement, pour le syndrome résinoïdien : le bolet satan, l'agaric jaunissant (confondu avec le rosé des prés ou agaric champêtre) ou le tricholome tigré ; pour le syndrome sudorien : les champignons des genres *Inocybe* ou *Mycena* confondus avec de faux mousserons (*Marasmius oreades*) ; pour le syndrome gyromitrien : la gyromitre (classiquement pris à tort pour une morille) ; pour le syndrome phalloïdien : des lépiotes ont été incriminées, et une validation biologique par dosage d'amanitine n'a été obtenue que pour un seul foyer. En outre, on a dénombré 8 intoxications liées à des conditions de conservation délétères de champignons.

Si dans la plupart des cas, l'identification des espèces soupçonnées n'est pas nécessaire (syndrome court typique dans un contexte de confusion « attendue » entre espèces, *a fortiori* en présence d'une intoxication collective), une identification devrait être systématiquement envisagée dans tous les foyers où l'hypothèse d'une confusion n'a pas été retenue comme satisfaisante (espèce avec un faible risque de confusion, cueilleurs habituels et « chevrons », champignons achetés dans le commerce) et/ou en présence d'un syndrome à latence longue (pour une orientation thérapeutique adaptée à la gravité attendue) et/ou d'une symptomatologie atypique (orientation de la démarche diagnostique, définition de « nouveaux » syndromes pouvant être à l'origine d'alertes destinées au grand public). Dans notre étude, cette identification (pharmacien d'officine ou mycologue) n'a été réalisée que pour 34 foyers d'intoxications et, dans plus de la moitié des cas, dans les suites d'une exposition accidentelle sans gravité. Bien que l'identification des espèces en cause dans les intoxications alimentaires se heurte à de nombreux écueils (consommation de toute la récolte, champignons restants incomplets et/ou cuisinés, espèce impliquée absente du lot examiné), la mise en place d'un réseau associant toxicologues et mycologues paraît nécessaire.

## Soumission chimique : résultats de l'enquête nationale

La réflexion sur l'usage criminel des substances psycho-actives a été entamée dès 1997 par l'Agence du Médicament et la Direction Générale de la Santé. En 2003, une enquête prospective annuelle a été mise en place par l'Afssaps afin d'obtenir des données exhaustives sur ces cas dits de « soumission chimique » (cf. VIGItox n°21). Rappelons que la soumission chimique se définit comme l'administration à des fins criminelles ou délictuelles d'un ou plusieurs produits psycho-actifs, à l'insu de la victime. Cette étude a, en particulier, pour objectif d'identifier les substances en cause, de définir les contextes des agressions et les *modus operandi* des agresseurs, et d'évaluer les conséquences cliniques de la prise des produits en cause.

Le réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) est chargé du recueil et de l'évaluation des cas en collaboration avec les services hospitaliers, notamment les urgences médicales et médico-judiciaires, ainsi que les laboratoires hospitaliers d'analyses toxicologiques, les centres régionaux de pharmacovigilance et les centres antipoison. Le CEIP de Paris, responsable de l'enquête, centralise et analyse les données ainsi recueillies. Une première évaluation a eu lieu sur les 258 observations colligées par le réseau entre octobre 2003 et mars 2005. Parmi celles-ci, 119 furent considérées comme des cas de soumission chimique avérée (les autres cas rentrant dans la catégorie des « variantes » avec consommation de substances psycho-actives sous la menace et consommation volontaire de psychotropes, médicamenteux ou non). La deuxième période de recueil, d'avril 2005 à fin décembre 2006, a vu une importante mobilisation des professionnels de santé puisque 432 observations ont été transmises, dont 132 cas de soumission chimique avérée.

L'analyse des données issues de ces deux séries de cas donne des résultats assez similaires. Les victimes sont principalement des femmes, âgées en moyenne d'un peu moins de 30 ans. Elles subissent le plus souvent une agression à caractère sexuel, associée ou non à un vol. Les hommes sont, quant à eux, plus souvent victimes de vol, avec ou sans agression physique. Les faits surviennent généralement au domicile de la victime ou de l'agresseur, ou encore dans un lieu festif. Les substances utilisées sont généralement ajoutées à des boissons, alcoolisées ou non. Les symptômes les plus souvent rapportés sont une perte de mémoire, des troubles de la vigilance, des troubles visuels et/ou des lésions traumatiques. Les analyses toxicologiques révèlent, dans environ trois quarts des cas, la présence de benzodiazépines

ou apparentés. Alors que les substances les plus fréquemment incriminées au cours de la 1ère période d'évaluation étaient le clonazépam, le bromazépam et l'oxazépam, la 2<sup>e</sup> période a vu augmenter l'implication du zolpidem, se positionnant immédiatement après le clonazépam. L'utilisation d'anesthésiques est en revanche beaucoup plus rare. Le GHB notamment, n'apparaît que dans 7 cas (6 en 2003-2005 et 1 en 2005-2006). Son usage criminel ne pourrait bien n'être qu'anecdotique contrairement à ce qui était redouté. Cependant, du fait de sa détection relativement délicate en raison de sa courte demi-vie, il n'est pas possible d'écarter une éventuelle sous-estimation de son utilisation. Parmi les autres substances relevées, citons enfin l'émergence des anti-histaminiques H1 et de certains neuroleptiques.

Une triste particularité de la période 2005-2006 est la proportion de mineurs, plus importante parmi les victimes par rapport à la précédente enquête (20% contre 8%, toutes catégories confondues). Dans cette population, la consommation volontaire de psychotropes non médicamenteux – alcool, cannabis, plus rarement ecstasy ou cocaïne – se confirme. Ces produits constituent un important facteur de vulnérabilité et potentialisent vraisemblablement les effets sédatifs et/ou désinhibiteurs des substances administrées par le criminel ou le délinquant.

En pratique, l'Afssaps a pris diverses mesures afin de prévenir au mieux l'usage criminel des médicaments psycho-actifs. Ainsi, nous pouvons mentionner, à titre d'exemples, la modification de la formulation d'une benzodiazépine en 1998, comportant depuis un colorant bleu ce qui conduit à la formation d'un surnageant en cas de dissolution dans une boisson, l'avis défavorable au retrait d'un colorant d'une benzodiazépine en 2002, l'avis défavorable à la mise sur la marché d'un médicament hypnotique effervescent en 2004 et la création toute récente d'un groupe de travail « recommandations galéniques et prévention du détournement des médicaments ».

Devant la vraisemblable sous-notification des cas de soumission chimique (ignorance des soignants, « silence » des victimes notamment en cas d'abus sexuel...), il est nécessaire d'encourager tous nos partenaires à poursuivre leurs efforts de détection et de déclaration de tels cas.

### Ecrivez-nous

Centre Antipoison  
Centre de Pharmacovigilance  
162, avenue Lacassagne  
69424 Lyon Cedex 03  
Tél. : 04 72 11 94 11 - Fax : 04 72 11 69 85

### Appelez-nous

Centre Antipoison  
04 72 11 69 11

Toxicovigilance  
04 72 11 94 03

Pharmacovigilance  
04 72 11 69 97

Pharmaco  
Dépendance  
04 72 11 69 92

A. Boucher

# La Fiche Technique de VIGItox

VIGItox n°36, Décembre 2007

## Allaitement maternel et médicaments

Fiche Technique de  
Pharmacovigilance

Des recommandations pratiques ont été publiées par les autorités sanitaires françaises en mai 2002 afin d'inciter la prolongation systématique de l'allaitement maternel exclusif jusqu'à 6 mois ; ceci en raison d'un impact positif sur la santé de la mère (amélioration de la perte de poids en post-partum), et celle du nourrisson (meilleure protection contre les infections gastro-intestinales).

### 1. Introduction

Au cours de l'allaitement, la question de la prise de médicament(s) se posera d'autant plus que la durée de celui-ci est amenée à se prolonger. Il s'en suit trop fréquemment un arrêt de l'allaitement par peur d'exposer l'enfant à des risques jugés a priori excessifs. Une mère souhaitant privilégier l'allaitement de son nourrisson peut aussi décider d'opter pour une abstention thérapeutique injustifiée, voire néfaste pour sa propre santé. L'expérience montre que l'allaitement peut le plus souvent être poursuivi tout en traitant efficacement la mère.

Les résumés des caractéristiques du produit (RCP) déconseillent souvent l'allaitement en cas de traitement maternel quand ils ne le contre-indiquent pas formellement. Dans la majorité des cas, cette mention ne traduit généralement qu'une absence de données sur le passage du médicament dans le lait, conduisant à des mesures théoriques de précaution alors qu'un médicament, même passant dans le lait en quantité parfois non négligeable, n'est pas pour autant dangereux pour le nourrisson. Compte tenu des bénéfices démontrés de l'allaitement pour la santé du nourrisson, il est important de transformer le message traditionnel et réducteur : *"un arrêt de l'allaitement est souvent à préconiser en cas de traitement maternel"* pour une approche raisonnée plus positive : *"la poursuite de l'allaitement est le plus souvent compatible avec un traitement maternel si celui-ci est justifié"*.

Dans le but d'aider les prescripteurs et les patientes confrontés aux incertitudes thérapeutiques au cours de l'allaitement, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Lyon, relayé par le centre antipoison en dehors des heures ouvrables, s'est engagé à mettre à disposition ses connaissances dans ce domaine. Ainsi, les questions "allaitement", gérées par le service, se sont accrues de manière considérable en quelques années (de 82 en 2002 à plus de 600 en 2007).

Cette fiche technique n'a pas pour objectif de détailler les médicaments pouvant ou non poser un problème au cours de

l'allaitement (de nombreux ouvrages ou sites internet apportent ces informations) mais de décrire les principaux éléments associés à l'évaluation du risque. Aux caractéristiques propres à la molécule choisie, des données liées à la mère (indication et durée prévisible du traitement, contexte social, capacité à être alertée par une anomalie chez son nourrisson ou à accepter un suivi spécifique...), et des données liées à son nourrisson (éventuelle prématurité ou pathologie néonatale, état de santé au moment de l'appel...) doivent être prises en compte.

### 2. Les caractéristiques du traitement maternel

L'étape initiale consiste naturellement à s'assurer que le traitement maternel est réellement justifié. Si le traitement maternel est justifié et s'il n'apparaît pas d'emblée compatible avec l'allaitement, une alternative thérapeutique doit être recherchée et peut très souvent être proposée au sein de la même famille pharmacologique. Cette alternative peut être anticipée avant l'accouchement en cas de traitement chronique instauré pendant la grossesse chez une patiente qui souhaite allaiter (par exemple, en cas de dépression, la sertraline sera préférée à la fluoxétine en raison de la longue demie-vie de cette dernière).

La durée prévisible du traitement et la posologie proposée sont également des éléments importants à prendre en compte. Ainsi, la prise occasionnelle de codéine ou d'un hypnotique est compatible avec la poursuite de l'allaitement, contrairement à un traitement continu.

### 3. Le passage du médicament dans le lait

Ces données ne sont disponibles que pour un petit nombre de médicaments et/ou portent sur des effectifs très faibles. D'autres informations permettent cependant d'envisager ou non un passage. Le médicament est parfois pas ou très peu absorbé par le tube digestif de la mère et/ou du nourrisson. Par exemple, le flubendazole qui est pourtant déconseillé pendant l'allaitement, ne semble pas poser de problème en raison d'une très faible absorption digestive. De même, les produits de contraste iodés ou gadolinés ne sont pas significativement absorbés par le tube digestif du nouveau-né, ce qui ne doit pas conduire à interrompre l'allaitement. La faible absorption digestive d'un médicament chez l'adulte ne préjuge cependant pas de l'absence de résorption digestive chez le nouveau-né (par exemple, les aminosides sont faiblement absorbés chez le nouveau-né). Il peut aussi s'agir de médicaments présents dans le sérum maternel, mais dont le

poids moléculaire élevé (par exemple, héparine, insuline, interférons) ou la forte liaison aux protéines plasmatiques (propranolol, warfarine, AINS...) permet de supposer qu'ils ne passent pas ou que très peu dans le lait.

Le rapport L/P des concentrations du médicament dans le lait et dans le sérum maternel est une information précieuse, mais rarement disponible. Un rapport L/P élevé (> 1) indique que le médicament se concentre dans le lait et que la prudence est de mise (l'acébutolol et son métabolite actif se concentrent dans le lait et ont des effets indésirables chez le nouveau-né). Ce type de médicament ne sera pas obligatoirement dangereux pour le nourrisson, soit parce que la concentration maximale dans le lait et/ou la dose estimée ingérée par le nouveau-né sont trop faibles (digoxine, métoprolol), soit parce que le médicament n'est pas intrinsèquement dangereux pour le nourrisson (spiramycine). A l'inverse, un rapport L/P faible (< 1), traduisant un passage limité du médicament dans le lait, n'est pas nécessairement la garantie de l'absence de risque (phénobarbital).

Le rapport L/P permet d'approcher la dose ingérée par le nouveau-né. Ce calcul doit prendre en compte le type d'allaitement (mixte ou exclusif) et le volume quotidien de lait ingéré par le nourrisson (classiquement 150 mL/kg/j). Cette dose estimée est alors rapportée à la posologie maternelle et ajustée au poids de l'enfant. On admet qu'il n'y a pas de risque pour le nourrisson si la dose calculée est inférieure à 1 % de la dose maternelle, et qu'un risque est possible dès qu'elle est supérieure à 10 %. Ceci doit être pondéré en fonction du profil de toxicité du médicament et de sa marge thérapeutique. Ainsi, le risque de toxidermie avec la lamotrigine, imprévisible et potentiellement grave, est sans commune mesure avec les troubles digestifs liés à un traitement maternel par fluconazole, alors que, dans les deux cas, le nouveau-né peut être exposé à plus de 10 % de la dose maternelle rapportée à son poids. Il faut aussi être prudent avec un médicament potentiellement toxique pour lequel la dose estimée ingérée par le nourrisson se situe entre 1 et 10 % (par exemple, aténolol ou fluindione), d'autant qu'il existe des alternatives plus satisfaisantes (labétalol ou warfarine). On peut enfin comparer la dose estimée ingérée par le nourrisson à la posologie pédiatrique habituelle. On contre-indiquera plus volontiers l'allaitement maternel si le médicament est lui-même formellement contre-indiqué chez le nourrisson en raison d'un risque identifié. Le seuil de 10 % est une indication utile qui doit donc être pondérée en fonction du risque intrinsèque du médicament.

#### 4. Les caractéristiques du nourrisson

L'évaluation doit prendre ensuite en considération l'âge du nourrisson, son poids, son état clinique au moment de la demande, une éventuelle prédisposition génétique familiale (déficit en G6PD) et la notion de prématurité. Dans ce dernier cas, les modifications de l'absorption digestive et l'accumulation de substances actives du fait de l'immaturité hépatique et rénale majorent le risque d'effets indésirables. Cette immaturité explique aussi que la majorité des effets indésirables liés à un traitement maternel chez des nouveau-nés allaités l'ont été chez des nourrissons de moins de 1 mois. Une revue de la littérature des

cas publiés entre 1966 et 2002 ne retrouvait que 100 observations d'effet indésirable dû au traitement maternel chez des nouveau-nés allaités, dont 63 % chez des nourrissons de moins de 1 mois. Dans la moitié de ces observations, les effets indésirables étaient consécutifs à un traitement maternel par psychotropes. Enfin, en cas de pathologie du nourrisson, il faudra vérifier l'absence d'interaction médicamenteuse entre son traitement et une exposition via l'allaitement (par exemple, cisapride chez le nouveau-né et macrolide chez la mère).

#### 5. Le suivi de l'allaitement maternel

Si l'évaluation conclut à un risque jugé modéré et que la mère souhaite allaiter, il faudra s'assurer de sa capacité à être alertée par un éventuel effet indésirable et, à consulter. Avec les psychotropes, on recherchera par exemple une sédation, des signes digestifs ou une prise de poids anormale du nourrisson. De même, il faut savoir rechercher une exposition maternelle à d'autres substances. Par exemple, si un traitement substitutif par buprénorphine haute dose est compatible avec un projet d'allaitement, il convient de s'assurer de l'absence de mésusage ou de consommation associée de stupéfiants, d'alcool, de tabac...

Un aménagement de l'allaitement maternel peut se discuter dans certaines situations, en proposant par exemple de tirer temporairement le lait lors du pic de concentration et pendant quelques heures (sumatriptan) ou d'espacer les tétées d'une durée correspondant au moins à une demi-vie du médicament (zopiclone, zolpidem).

Enfin, pour un médicament fréquemment prescrit dans la population générale, la probabilité que ce médicament ait été prescrit à des mères ayant poursuivi l'allaitement sous traitement est logiquement élevée. L'absence d'effet indésirable répertorié chez le nourrisson est alors une donnée rassurante, bien qu'évidemment insuffisante.

oOo

L'absence ou la rareté des données concernant les risques des médicaments au cours de l'allaitement est un problème récurrent. La préoccupation essentielle étant d'évaluer le retentissement potentiel chez le nourrisson allaité, le CRPV de Lyon a mis en place une procédure de suivi, le plus souvent par simple interrogatoire téléphonique à distance de l'appel initial et, dans des cas ciblés, en proposant un dosage du médicament et/ou de ses métabolites dans le lait et le sérum, ou un bilan biologique spécifique (par exemple numération formule avec l'azathioprine). Dans tous les cas, la participation de la mère qui allaite et/ou de son médecin à ce suivi ne se conçoit que sur la base d'un volontariat. Seules ces données factuelles permettront de se soustraire aux contraintes théoriques bien souvent rencontrées.

A. Bonvin, I. Bruyère, T. Vial

Classez la Fiche Technique de  
chaque numéro de VIGItox