



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2008

FACULTE DE PHARMACIE

**LA PRISE MEDICAMENTEUSE AU COURS DE L'ALLAITEMENT
ENQUETE SUR LE POINT DE VUE DE PHARMACIENS ET MEDECINS
LORRAINS**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 décembre 2008

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Sandrine TARILLON**
née le 17 mars 1981 à Sarreguemines (57)

Membres du Jury

Président : M. François BONNEAUX, Maître de conférences, Faculté de Pharmacie de
Nancy
Juges : Mme. Isabelle ZIX-KIEFFER, Pédiatre - Hospitalor Saint-Avold
Mme. Véronique FLORION, Pharmacien - Hospitalor Saint-Avold

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN

Chantal FINANCE

Vice-Doyen

Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Directeur des Etudes

Gérald CATAU

Responsable de la Commission des Relations Internationales

Janine SCHWARTZBROD

Responsable de la Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la Commission Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :

Gérald CATAU

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du CEPH :

(Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)

Jean-Michel SIMON

Doyen Honoraire : Claude VIGNERON

Professeur Emérite : Gérard SIEST

Professeurs Honoraires

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Louis SCHWARTZBROD

Maîtres de Conférences Honoraires

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Assistante Honoraire

Marie-Catherine BERTHE

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU.....	Biochimie clinique
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR.....	Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD.....	Pharmacologie
Pierre LEROY.....	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT.....	Pharmacie galénique
Alain MARSURA.....	Chimie thérapeutique
Patrick MENU.....	Physiologie et physiopathologie humaine
Jean-Louis MERLIN.....	Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS.....	Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS.....	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN.....	Biochimie, Biologie moléculaire
Janine SCHWARTZBROD	Bactériologie, Parasitologie
Jean-Michel SIMON.....	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Claude VIGNERON.....	Hématologie, Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT.....	Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS.....	Parasitologie
Mariette BEAUD.....	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT.....	Communication et Santé
Michel BOISBRUN.....	Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX.....	Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX.....	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA.....	Physiologie
Gérald CATAU.....	Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN.....	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT.....	Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB.....	Parasitologie, Organisation animale
Joël COULON.....	Biochimie
Sébastien DADE.....	Bioinformatique
Dominique DECOLIN.....	Chimie analytique
Béatrice DEMORE.....	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU.....	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Florence DUMARCAY.....	Chimie thérapeutique
François DUPUIS.....	Pharmacologie
Raphaël DUVAL.....	Microbiologie clinique

Béatrice FAIVRE.....	Hématologie
Adel FAIZ.....	Biophysique-acoustique
Luc FERRARI.....	Toxicologie
Stéphane GIBAUD.....	Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN.....	Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT.....	Chimie organique
Frédéric JORAND.....	Santé et Environnement
Francine KEDZIEREWICZ.....	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT.....	Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER.....	Biochimie
Faten MEHRI-SOUSSI.....	Hématologie biologique
Christophe MERLIN.....	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU.....	Pharmacognosie
Maxime MOURER.....	Pharmacochimie supramoléculaire
Dominique NOTTER.....	Biologie cellulaire
Francine PAULUS.....	Informatique
Christine PERDICAKIS.....	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO.....	Pharmacologie
Virginie PICHON.....	Biophysique
Anne SAPIN.....	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER.....	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY.....	Santé publique
Gabriel TROCKLE.....	Pharmacologie
Noëlle VAULTIER.....	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIYOU.....	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI.....	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER.....	Sémiologie
-------------------------	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD.....	Anglais
-------------------------	---------

ASSISTANT

Annie PAVIS.....	Bactériologie
------------------	---------------

SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ (SCD)

Anne-Pascale PARRET.....	Directeur
Jeannine GOLEC.....	Responsable de la section Pharmacie- Odontologie

**M. BONNEAUX François, Maître de conférences, Faculté de
Pharmacie de Nancy**

A notre président et codirecteur de thèse,

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider et de diriger cette thèse.

Et nous vous remercions de l'intérêt et du soutien apportés tout au long de ce projet.

Que ce travail soit l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Mme. ZIX-KIEFFER Isabelle, Pédiatre à Hospitalor Saint-Avoid et Enseignante du DIU de Lactation Humaine

A notre directeur de thèse,

Vous nous faites l'honneur de diriger cette thèse.

Vous nous avez fait partager votre expérience et nous avez transmis votre enthousiasme pour l'accompagnement de l'allaitement maternel.

Merci pour votre soutien et vos conseils éclairés.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre profonde gratitude.

**Mme. FLORION Véronique, Pharmacien Gérant à
Hospitalor Saint-Avoid**

A notre juge de thèse,

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer au jury

Soyez assurée de notre estime et plus grand respect.

Remerciements

Mes remerciements s'adressent à tous les professionnels de santé : médecins généralistes et pharmaciens qui m'ont accueilli et ont accepté de participer à ce travail, en m'exposant leur point de vue sur le sujet et en répondant à une enquête. Je tiens à remercier tout particulièrement le Docteur Astrid Fey, qui m'a apporté toute son aide en diffusant largement mon questionnaire lors de réunions professionnelles et en sélectionnant certains articles de presse.

Je remercie également ma famille, sans le soutien et les encouragements de laquelle je n'aurais pu terminer ce travail. Je dédie cette thèse principalement à mes parents et mon frère Emmanuel, avec une attention toute particulière à ma mamie, ma meilleure conseillère. Elle sait trouver les mots justes, parfois même en chanson, dans les moments de doutes et apporte toujours sa touche d'humour quelque soit la situation. Pour tout, merci !

Merci à Liam, mon filleul, qui m'a procuré des moments d'évasion et de détente, en retombant en enfance : les jeux, les dessins, les promenades, les constructions de lego et j'en oublie. Merci à ses parents également, Dominique et Sandra, qui ont toujours cru en moi pour le travail et en m'offrant le privilège d'être marraine.

Je remercie aussi tous les autres membres de ma famille : grands-parents, oncles, tantes, cousins, cousines pour les bons moments passés durant ces années de thèse.

Je tiens à remercier tous mes amis, pêle-mêle :

Magali pour les moments de complicité, les longues discussions au téléphone, les week-ends et vacances entre filles avec Suzy ;

Hervé pour sa compréhension et le soutien, les bons moments... ;

Emmanuel pour les bons conseils personnels et en informatique, les discussions sur le net, les restaurants, la connaissance de très bonnes amies Blandine (qui nous a quitté trop tôt) et Edith, principalement ;

Sandrine, Sophie, Christian, Yannick pour les samedis soirs restos ou à la maison à rire et s'amuser ;

Régis, Lise, Christelle, Virginie, Nicolas et tous les membres du groupe qui se sont rajoutés pour les nombreuses soirées restaurants/boîtes de nuit ou repas entre amis, jeux et karaoké, concerts et autres ;

Mélanie pour les discussions et repas du mercredi midi ; Joëlle, Marjorie et l'équipe de la pharmacie pour la complicité et les éclats de rire ;

Carole, Julie, Anne, Laetitia, Florence, Marc, les deux Guillaume, Michael et les autres pour les meilleures années de faculté ;

Et tous ceux que j'oublie de citer.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Tables des matières

1. INTRODUCTION	- 14 -
2. LES TROIS FACTEURS INTERVENANT DANS LA PROBLEMATIQUE « ALLAITEMENT ET MEDICAMENTS »	- 17 -
2.1. LA MERE	- 17 -
2.1.1. <i>Physiologie de la lactation</i>	<i>- 17 -</i>
2.1.2. <i>Pharmacocinétique.....</i>	<i>- 30 -</i>
2.2. L'ENFANT	- 36 -
2.2.1. <i>Pharmacocinétique.....</i>	<i>- 36 -</i>
2.2.2. <i>Susceptibilité particulière aux médicaments</i>	<i>- 41 -</i>
2.3. LE MEDICAMENT	- 42 -
2.3.1. <i>Caractéristiques de passage dans le lait.....</i>	<i>- 42 -</i>
2.3.2. <i>Conclusion : médicament idéal pour la femme allaitante.....</i>	<i>- 47 -</i>
2.3.3. <i>Médicaments compatibles avec l'allaitement : quelques exemples.....</i>	<i>- 48 -</i>
2.3.3.1. <i>Antalgiques</i>	<i>- 48 -</i>
2.3.3.2. <i>Anti-inflammatoires.....</i>	<i>- 56 -</i>
2.3.3.3. <i>Antihistaminiques H1.....</i>	<i>- 62 -</i>
2.3.3.4. <i>Gastroentérologie</i>	<i>- 64 -</i>
2.3.3.5. <i>Contraceptifs.....</i>	<i>- 72 -</i>
2.3.3.6. <i>Antibiotiques / Antifongiques / Antiviraux</i>	<i>- 73 -</i>
2.3.3.7. <i>Antidépresseurs / Sédatifs / Antipsychotiques</i>	<i>- 92 -</i>
2.3.3.8. <i>Pathologies thyroïdiennes</i>	<i>- 102 -</i>
2.3.3.9. <i>Diabète</i>	<i>- 105 -</i>
2.3.3.10. <i>Hypertension artérielle</i>	<i>- 110 -</i>
2.3.3.11. <i>Anticoagulants / Antiagrégants plaquettaires</i>	<i>- 124 -</i>

3. ENQUETE AUPRES DES PROFESSIONNELS DE SANTE : PHARMACIENS ET MEDECINS	
GENERALISTES.....	- 131 -
3.1. OBJECTIFS	- 131 -
3.2. MATERIEL ET METHODE	- 131 -
3.3. RESULTATS	- 136 -
3.4. DISCUSSION / INTERPRETATION	- 157 -
3.5. DIFFICULTES DE DOCUMENTATION FIABLE : COMMENT FAIRE POUR DECIDER ?	- 160 -
4. CONCLUSION	- 163 -
ANNEXES	- 165 -
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	- 168 -

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

1. Introduction

Pourquoi Allaitement et Médicaments ?

J'ai commencé à m'intéresser à l'allaitement maternel lors de mon stage de 5^{ème} AHU, plus particulièrement lors de mon passage dans le service de pédiatrie et de ma participation aux réunions d'un groupe de travail sur l'élaboration d'un livret thérapeutique.

En effet, de nombreuses femmes avaient fait le choix d'allaiter leur enfant et venaient chercher des réponses à des soucis en apparence simples (mauvaises positions du bébé lors de la tétée, petits troubles digestifs,...). Elles m'ont fait prendre conscience de l'importance d'un suivi et d'une aide appropriés pendant cette période par des personnes compétentes. Je me suis posée la question en tant que future professionnelle de santé : sommes-nous toujours à la hauteur de leurs attentes ?

Les bienfaits de l'allaitement maternel nous les connaissons bien. Ils ne sont évidemment plus à démontrer : tant du côté de l'enfant que de la mère. Les bénéfices de ce mode d'alimentation adapté s'observent sur la santé du bébé par la présence de multiples éléments nutritifs nécessaires au bon développement général et cognitif, mais aussi à la prévention de nombreuses infections infantiles (otites, rhinites, bronchiolites, diarrhées aiguës, ...) et certaines maladies chroniques ou plus graves (entérocolite ulcéro-nécrosante, diabète de type 1, certains cancers...) [4, 5, 6, 7]. La santé de la mère est également avantagée avec prévention de l'anémie maternelle liée au post-partum, perte de poids plus rapide, diminution des risques de cancers du sein, de l'utérus ou des ovaires et des os renforcés à long terme.

Malgré ces avantages et les nombreuses actions pour sa promotion : de l'OMS [1], de l'Unicef [2], de l'ANAES [3], du ministère de la Santé et des Solidarités [4], des nombreuses associations (La Leche League, 57000 Tétées, Solidarilait), le taux d'allaitement maternel en France atteint faiblement les 57% en 2006 [8] à la sortie de la maternité et 15% à 6 mois [9].

Pourquoi la France est-elle loin derrière ses voisins européens, comme les pays nordiques ? [10]

Les raisons d'arrêt sont nombreuses : mauvaises informations aux parents, formations insuffisantes du personnel, problèmes socio économiques, personnels...A celles-ci se greffe la prise médicamenteuse parfois nécessaire pour la maman (79% des femmes prennent en moyenne 3,3 médicaments différents [11]).

Cette dernière représente une des causes, non systématiquement justifiée, mais principale d'interruption temporaire voire d'abandon précoce de l'allaitement. Le rôle des professionnels de santé y est sensible : puisque selon une étude, 17 médecins sur 18 considèrent que les médicaments sont toxiques pour l'enfant [12] et 10% d'entre eux déconseillent partiellement, voire 50% totalement l'allaitement avec la prise médicamenteuse. A l'inverse, certaines mamans (1/5) décident de ne pas se soigner pour continuer d'allaiter. [13]

Se posent alors différentes questions : le traitement est-il nécessaire ? Est-il utile ? Ou encore est-il indispensable ? Quel est le meilleur choix ?

Comment gérer cette situation lorsque l'on sait que les femmes, qui décident d'allaiter, souhaitent le faire dans de bonnes conditions ? Et surtout que les médicaments présentant un réel risque pour le nouveau-né sont peu nombreux. La décision ne doit pas être prise à la légère, c'est pourquoi j'ai décidé de faire ce travail.

Tout d'abord, on rappellera les facteurs intervenant dans le passage d'un médicament dans le lait maternel et sa toxicité ; à savoir ceux liés à la mère, à l'enfant et à la substance active. Quelques exemples de médicaments compatibles avec l'allaitement seront précisés. Enfin les résultats de l'enquête menée auprès de professionnels de la Moselle-est (pharmaciens et médecins) concernant leur position et leurs connaissances sur le thème « médicaments et allaitement » seront donnés, ainsi que leurs difficultés actuelles d'information..

**CHAPITRE 2 : LES TROIS FACTEURS
INTERVENANT DANS LA PROBLEMATIQUE
« ALLAITEMENT ET MEDICAMENTS »**

2. Les trois facteurs intervenant dans la problématique « Allaitement et médicaments »

2.1. La mère

2.1.1. Physiologie de la lactation

- Principales hormones impliquées

De nombreuses hormones participent directement ou indirectement à la préparation de la mère à l'allaitement. C'est pendant la grossesse que la transformation des glandes mammaires inactives en glandes exocrines actives s'opère. En effet, les modifications tissulaires sont importantes : prolifération du tissu glandulaire au dépend du tissu graisseux, ramification des canaux galactophores... [14, 15, 16]

Certaines hormones ne sont impliquées que durant la mise en place de la lactation ; d'autres en revanche sont nécessaires à son maintien dans la durée. Chacune joue un rôle bien défini, mais leur complémentarité est indispensable au bon déroulement de l'allaitement.

- **Les oestrogènes**, tout d'abord, interviennent très tôt, lors de la puberté et du cycle menstruel, en association avec d'autres hormones. Ils favorisent le développement des réseaux de canalicules et de lobules. Pendant la grossesse, ils agissent de pair avec la

prolactine, dont ils amplifient l'action sur la mammogénèse. Puis après l'expulsion du placenta, la chute du niveau d'oestrogènes et par là, la levée de leur effet inhibiteur, favorise la sécrétion de lait. [15, 17 à 24]

- ***La progestérone***, a une action pendant le cycle menstruel également, mais plus important lors de la grossesse. Elle assure alors le développement et la maturation des lobules et des alvéoles, tout en bloquant l'induction de la lactation. C'est l'expulsion du placenta et la chute de progestérone qui en découle, qui permet la montée laiteuse et la maturation du lait (stade II de la lactogénèse). En effet, elle n'exerce plus son effet inhibiteur de la prolactine sur les cellules sécrétrices et donc sur la production lactée. [17 à 24]

Importance clinique : *son action inhibitrice est si puissante que quelques fragments fonctionnels de placenta non expulsés peuvent retarder la montée laiteuse.*

- ***La prolactine***, voit son taux augmenter régulièrement pendant la grossesse pour permettre d'une part le développement des tissus mammaires ; et d'autre part la synthèse et la sécrétion du lait (la fabrication de colostrum est en place au plus tard à la 22^{ème} semaine de grossesse). Cependant, cette dernière fonction ne sera effective qu'après l'accouchement et la chute du taux de progestérone, comme nous venons de le voir ci avant. A ce moment, son niveau varie au cours de la journée selon les stimulations, mais dans l'ensemble il demeure plus élevé que la normale s'il y a allaitement. Il peut néanmoins diminuer tout au long de la période de lactation, sans que le volume de lait n'en soit affecté. (Dans le cas contraire, le taux de prolactine baisse jusqu'à atteindre le taux basal dans les deux semaines suivantes) [15]. Elle est sécrétée par l'adénohypophyse, hypophyse antérieure. Elle dépend essentiellement du taux de dopamine (appelée aussi facteur inhibiteur de la prolactine ou PIF *prolactine inhibitor factor*) régulé par l'hypothalamus. Les stimuli de l'arc réflexe neuroendocrinien par la

succion du mamelon vont alors inhiber la sécrétion de PIF dans l'hypothalamus, d'où la libération de prolactine et sécrétion de lait. (Cf. schéma)[17 à 23]. La prolactine intervient également dans la production des constituants du lait maternel : sucres, acides gras, et électrolytes...

Importance clinique : *On comprend alors que certains médicaments peuvent interférer avec la production lactée. Les contraceptifs à base de progestérone, entre autres, ne sont pas recommandés juste après l'accouchement, puisque la chute de cette hormone est essentielle pour débiter l'allaitement. Il faudra donc attendre entre six et huit semaines : le temps de la mise en route de la lactation avant de les utiliser. Au contraire, les molécules influençant la sécrétion de dopamine auront un effet galactagogue ; c'est le cas de la dompéridone notamment.*

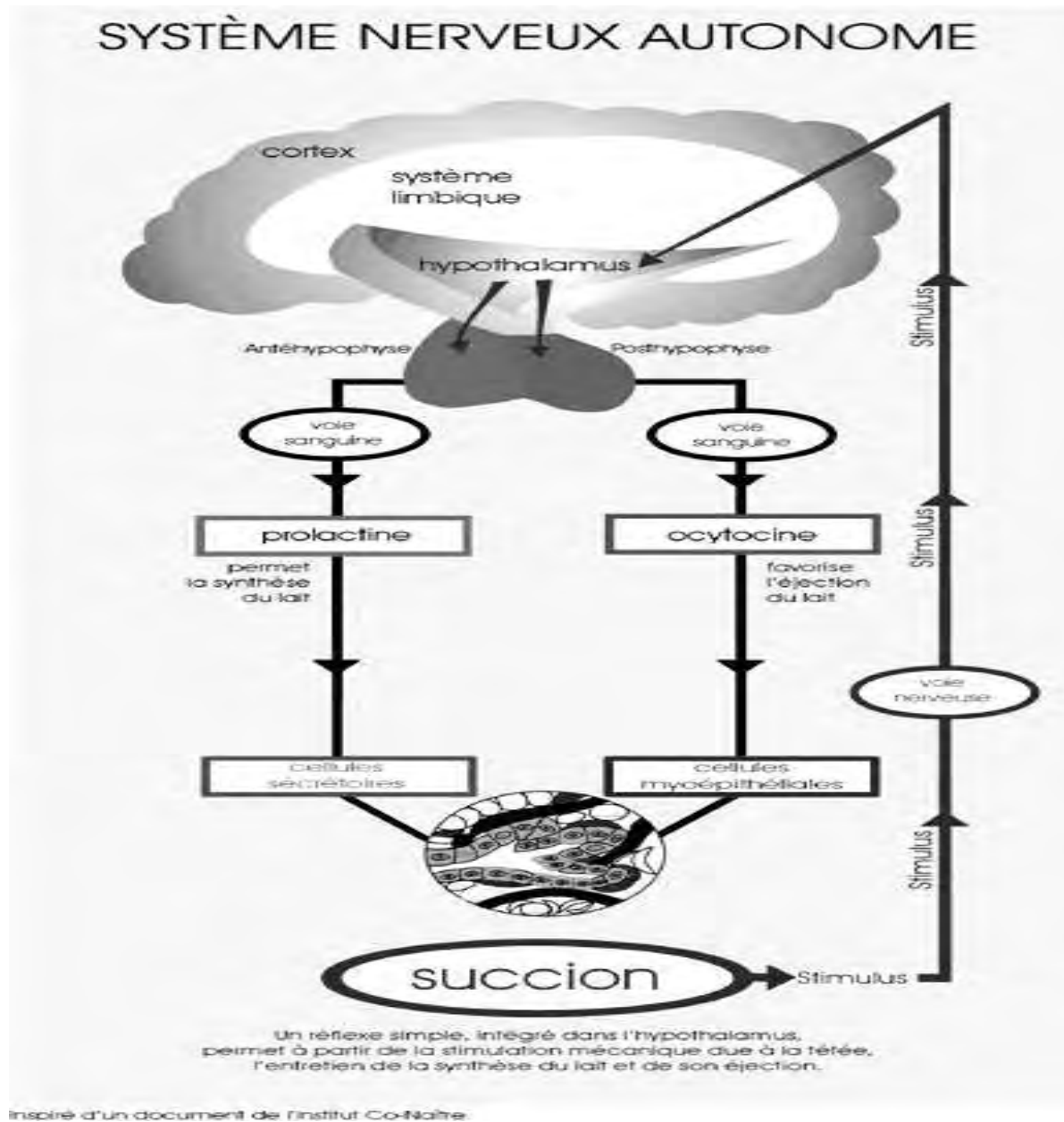


Fig 1 : « Arc réflexe » de la sécrétion lactée. (Extrait du site www.allaitementmaternel.be)

- **L'ocytocine** joue, tout d'abord, un rôle durant l'accouchement et après la naissance en déclenchant les contractions de l'utérus. Elle est également indispensable à l'allaitement, dans la mesure où elle est à la base du réflexe d'éjection du lait. En effet, elle permet non seulement le brassage des zones liquidiennes dans l'arbre vasculaire, favorisant la sécrétion des acini ; mais elle est aussi responsable de la contraction des cellules myoépithéliales autour des acini et des canaux galactophores, déclenchant ainsi l'éjection du lait. La sécrétion d'ocytocine est déclenchée principalement par des mouvements de succion du bébé par réflexe tacto-hypothalamo-hypophysaire. Elle s'observe de manière pulsatile dès la première minute et de façon intermittente, pendant chaque tétée. D'autres stimuli peuvent engendrer sa libération par la posthypophyse, tels que le fait de voir, entendre ou penser au bébé. Par contre un stress physique ou psychique (angoisse liée à la crainte de ne pas produire suffisamment de lait, ou fatigue importante...) peut l'inhiber ; de même que certains médicaments (morphiniques) ou l'alcool. [14, 15, 17 à 23]

Importance clinique : *Il est donc très important que la mère ait confiance en elle et en sa capacité à nourrir son enfant, sans quoi l'anxiété générée risquerait d'interférer avec le réflexe d'éjection du lait et par là même compromettre l'allaitement. Les conseils et un soutien appropriés de l'entourage de la maman, mais aussi des professionnels de santé permettront de régler ces problèmes et auront un impact positif sur le déroulement de l'allaitement.*

- **D'autres hormones** interviennent de façon minoritaire (par rapport à la prolactine et l'ocytocine) dans la mise en place de l'allaitement ou la production du lait. Les glucocorticoïdes, notamment, amplifient l'action de la prolactine en favorisant la production lactée. Ils sont également impliqués avec l'insuline dans la croissance et la différenciation des cellules de la glande mammaire. D'autres hormones encore, telles

que l'hormone lactogène placentaire et l'hormone de croissance, peuvent induire la mammogénèse.

Outre la prolactine, il semblerait aussi que les hormones thyroïdiennes et parathyroïdiennes, hormone de croissance, cortisol et insuline participent à la fabrication du lait maternel [17,27].

- Composition du lait, quantité et qualité

« Breast is best » : l'accord est unanime quant à la supériorité du lait maternel. [3]

En regard de cette citation, l'allaitement maternel apparaît comme le meilleur mode d'alimentation pour le bébé. En effet, le lait humain s'adapte aux besoins de l'enfant à chaque étape de sa croissance, ce à quoi ne peuvent prétendre les substituts.

D'une manière générale, le lait maternel se définit comme une solution protéinée (caséine, lactalbumine, lactoglobuline) minéralisée et sucrée (lactose, oligosaccharides essentiels et spécifiques du lait humain), contenant des lipides (5%*m/m*) en suspension. Ce milieu lipidique va concentrer les molécules non ionisées solubles dans les solvants organiques, donc lipophiles. [16, 17, 24 à 34]

Cependant sa composition varie dans le temps. On peut alors distinguer trois périodes approximativement :

- les 3 à 5 premiers jours : le colostrum, est sécrété en petite quantité (2 à 10 ml/ tétée/ jour) mais avec une densité importante. Il est parfaitement adapté aux besoins du bébé : mise en place de la flore intestinale, excrétion du méconium, protection contre certaines infections et apports hydriques et énergétiques. Pour ce faire, il est concentré en sels minéraux, en protéines et anticorps principalement, tout ceci dans un volume réduit. [31]

- du 6e au 14e voire 21e jour environ : fait suite un lait de transition, plus riche en lactose, en lipides, et en vitamines notamment B et C. Il est également plus énergétique.
- entre la 2e et 3e semaine : un lait mature ou définitif apparaît, et avec lui des changements : tels qu'un volume de l'ordre de 750ml/jour ; un apport calorique plus élevé (289kcal/100g de lait mature en moyenne) ; une plus forte concentration en glucides et lipides. Tout ceci pour satisfaire les besoins individuels de l'enfant.

Dans le cas de prématurés, les durées des différentes phases peuvent être plus ou moins allongées, pour répondre au mieux à leurs besoins.

Tableau : Extrait des dossiers du CNIMH [39]

VARIATION DE LA COMPOSITION DU LAIT MATERNEL AU COURS DU TEMPS ET COMPARAISON AVEC LE LAIT DE VACHE			
CONSTITUANTS en g %	COLOSTRUM	LAIT MATERNEL DÉFINITIF	LAIT DE VACHE
Eau	87	87,5	86
Proteines (caséine, lactalbumine, lactoglobuline)	8,5	1,0 - 2,0	3,5
Lactose	3,5	6,5 - 8	4,75
Lipides	2,5	3,0 - 5,0	3,5
Fer	0,0001	0,00015	0,0001
Calcium	0,03	0,03	0,14
Apport calorique (calories par 100ml)	NR	75	63
pH	7,5	6,35 - 7,65	NR

Les principaux constituants du lait maternel se regroupent en quatre grandes catégories :

- **Les protéines et les substances azotées** assurent une croissance optimale en préservant les reins encore immatures du nourrisson. Leur teneur est comprise entre 8 et 12 g/L [3,26]. Parfaitement assimilées et adaptées, les protéines du lait sont spécifiques. Aussi la caséine, de part sa taille et sa proportion, rend le lait humain plus digeste que celui de vache. En effet elle ne représente que 30 à 40 % des protéines totales par rapport aux 80 % du lait de vache et elle forme un coagulum de flocons dispersés, permettant une dégradation rapide dans le tube digestif du bébé et une vidange gastrique accélérée. Les 60 à 70 % restant sont constitués de protéines solubles. Par leur spécificité d'espèce, elles réduisent les réactions allergiques. Elles ont un rôle fonctionnel, comme les immunoglobulines A sécrétoires IgAs (protection de la barrière intestinale), les lactoferrines (propriété bactériostatique sur E. Coli), l' α -lactalbumine (synthèse du lactose), le lysozyme (lyse des parois des bactéries) principalement. On trouve aussi des facteurs de croissance, des enzymes, de l'Erythropoïétine, des cytokines pro ou anti-inflammatoires, et substances azotées non protéiques (peptides acides aminés libres, urée et autres). [29, 30, 32, 33,35]

- **Les lipides** présentent de nombreuses variations en fonction de l'alimentation maternelle, au cours de la journée et même de la tétée. En fin de tétée, effectivement lorsque se concentrent les graisses, la quantité de lait ingérée diminue. On distingue essentiellement les triglycérides (98 %) et les autres composants tels que le cholestérol et les vitamines liposolubles. Les premiers sont riches en acides gras poly-insaturés essentiels, mais aussi leurs homologues supérieurs : l'acide arachidonique et acide docosahexaénoïque. Ils sont nécessaires à la constitution et à la maturation des membranes neuronales et rétinienne, de même qu'à la synthèse des prostaglandines. L'alimentation de la mère peut influencer la qualité de ces composés. Le cholestérol, ensuite, est en quantité plus importante dans le lait de femme que dans le lait de vache (2,6 à 3,9 mM/L contre 0,3 à 0,85mM/L). Cette

cholestérolémie élevée chez le nourrisson au sein ne pose pas de problème, dans la mesure où l'organisme peut le métaboliser très tôt. Il intervient comme précurseur hormonal, et joue un rôle dans le développement cérébral. Enfin les vitamines liposolubles, à savoir les vitamines ADEK, sont en plus grande proportion dans le colostrum et sont dépendantes de l'alimentation de la mère, d'où une supplémentation systématique notamment en vitamines D et K les premiers temps. La digestibilité des graisses du lait maternel est due à une lipase spécifique, dépendante des acides biliaires du nouveau-né et compensant les lipases pancréatiques non fonctionnelles. [29, 30, 32,36]

- **Les glucides** sont regroupés globalement en lactose (63g/L) et en oligosaccharides (12g/L). Le lactose participe à l'acidité des selles du bébé, par sa transformation en acide lactique et en acides gras de faible poids moléculaire. Ce milieu favorise la mise en place de l'écosystème bactérien colique par les bifidobactéries et inhibition de la croissance d'*E.Coli*. Il est également nécessaire au développement cérébral. Les oligosaccharides ne sont présents que dans le lait humain, en faible proportion certes, mais jouent un rôle important : ils assurent une protection vis-à-vis des infections digestives et extra digestives. [29, 30, 32, 37]

- **Les autres constituants** du lait de femme sont l'eau et les sels minéraux, les oligoéléments et les vitamines hydrosolubles. Le lait, de par sa composition, contient jusqu'à 87% de son volume en eau. Il est faiblement dosé en sels minéraux, limitant ainsi la charge osmolaire rénale et préservant de cette manière les reins du bébé. Cela correspond tout à fait aux besoins de compensation des pertes hydriques, lorsque celles-ci sont excessives (diarrhées, transpiration). Le lait maternel assure également une meilleure absorption des oligoéléments tels que le fer et le zinc, grâce à la présence de ligands spécifiques. De même les vitamines hydrosolubles (B et C) sont

liées aux protéines, mais leurs taux restent inférieurs à ceux recommandés. [3, 29, 30, 32,38]

Les facteurs intervenant sur les changements qualitatifs et quantitatifs sont nombreux. [39]

- La durée de la grossesse : comme nous venons de le voir plus haut, le lait d'une femme qui accouche prématurément ne répond pas exactement aux mêmes critères que celui destiné à un bébé né à terme. Aussi il est plus riche en acides gras poly insaturés, comparativement aux besoins plus élevés du prématuré, favorisant ainsi la maturation cérébrale.
- Le temps écoulé après l'accouchement : tel que précisé avant, le colostrum est produit d'abord en faible quantité (de 30 à 150 ml/jour les deux premiers jours), puis le lait de transition de manière plus importante (5^e jour). La quantité de lait excrétée s'adapte parfaitement à la taille de l'estomac du bébé et à ses besoins. En effet, c'est un lait nourrissant et protecteur (riche en protéines, en oligosaccharides et en cellules immunocompétentes), très digeste et légèrement laxatif (permettant l'élimination du méconium). Puis les concentrations en lipides et en glucides du lait dit de transition augmentent. Enfin le lait mature apporte tous les éléments nutritifs à l'enfant en quantité suffisante.
- Le nycthémère : le volume de lait, de même que sa composition en lipides, sont plus importants le matin, favorisant le passage de médicaments et surtout des substances liposolubles.
- La durée des tétées : au début de la tétée, le lait est riche en eau, sels minéraux et sucres (valeur énergétique de l'ordre de 40 kcal/100ml). En fin de tétée, s'accumulent les lipides et notamment les acides gras (concentration 2 à 3 fois plus

importante), alors que la concentration des protéines (micelles de caséine) atteint 1,5 fois sa valeur initiale au même moment. La valeur énergétique peut s'élever à 400kcal/100ml. Cette forte concentration de lipides expliquerait le phénomène de satiété. La durée de la tétée joue également sur les variations du pH du lait : aussi on observe un pH de 7,2 au bout de 3 minutes et 7,5 après 15 minutes. Or la différence entre le pH du milieu (le lait), ainsi que le pKa du médicament pris par la mère influence le caractère lipophile ou non de la substance et par là même conditionne son passage dans le lait.

- La fréquence des tétées : plus elles sont répétées, plus la teneur lipidique est élevée (surtout celle des 1^{ères} fractions).
- L'âge de la mère : la femme jeune secrèterait un lait plus riche en lipides. [39]
- L'état nutritionnel de la mère : peut jouer un rôle quant à la qualité et la quantité de lait sécrété (volume, teneur en acides gras à longue chaîne, voire de certains acides aminés : lysine et méthionine [40] et vitamines A, C, B₁, B₂, B₁₂ diminués), une fois les réserves maternelles épuisées. De même, il semblerait que la tolérance et les capacités de métabolisation de l'enfant soient affectées en cas de malnutrition [39]. De ce fait, les médicaments pris par la mère s'avèrent plus toxiques pour le bébé. Une alimentation équilibrée est donc recommandée avec un supplément énergétique, selon la quantité de lait produite, qui est fonction de la demande.
- L'état psychologique de la mère : nous avons vu précédemment qu'un stress pouvait interférer avec la sécrétion d'ocytocine, et donc réduire la quantité de lait sécrétée. Ce phénomène est surtout sensible en début d'allaitement, car au bout de quelques semaines se met en place un certain « conditionnement ».

- Les facteurs externes : ont une répercussion soit sur le volume de lait produit ou sur les facteurs hormonaux de régulation (prolactine ou ocytocine). La nicotine, l'alcool ou certains médicaments (tableau 1) ont un effet néfaste sur la lactation soit en réduisant la production lactée (inhibition de la prolactine), soit en diminuant le réflexe d'éjection (inhibition de l'ocytocine).

On reconnaît traditionnellement un effet soi-disant galactogogue à la bière sans alcool, mais aussi la phytothérapie (cumin, ortie blanche, fenouil) ; toutefois cela reste à démontrer. Mais certains effets secondaires de médicaments (tableau 2) peuvent augmenter la sécrétion lactée.

Tableau 1 : Extrait des dossiers du CNIMH [39]

MÉDICAMENTS INHIBANT LA LACTATION PAR INHIBITION DE LA SÉCRETION DE PROLACTINE (EN GRAS LES MÉDICAMENTS AVEC LES QUELS LES EFFETS SUR LA LACTATION SONT SIGNIFICATIFS)
Antagonistes Dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lergotrile, lisuride, pergolide) Alprostadil Anti-estrogènes (clomifène, cyclofénil, tamoxifène) Calcitonine de saumon Calcitriol Chlorméthiazole Clonidine Corticotrophine Cyproheptadine Cystéamine Danazol Dopamine et dérivés Dexaméthasone Dexchlorphéniramine Dérivés de l'ergot de seigle (ergocriptine, ergométrine, dihydroergocristine) Estrogènes (quínestrol, diéthylstilbestrol, chlorotrianisène) Ibopamine Méthysergide Nomifensine Piribédil Prométhazine Pyridoxine Trazodone Valproate de sodium

Tableau 2 : Extrait des dossiers du CNIMH [39]

MÉDICAMENTS AUGMENTANT LA SÉCRETION DE PROLACTINE (EN GRAS LES MÉDICAMENTS AYANT ENTRAÎNÉ DES EFFETS INDÉSIRABLES SIGNIFICATIFS CHEZ LE NOUVEAU-NÉ)
Amoxapine Amphétamine Anti-émétiques et dérivés (alizapride, dompéridone, méthoclopramide...) Antihistaminiques H2 (cimétidine, ranitidine...) Benzérazide Bêtabloquants (labétalol, timolol) Buspirone Butyrophénones Calcitonine humaine Carbidopa Clomipramine Dexfenfluramine Fenfluramine Fluoxétine I M A O Indoramine LH/FSH Médifoxamine Méthyl dopa Morphine et morphiniques Neuroleptiques Phénothiazines Progestatifs Résérpine Théophylline Vérapamil

2.1.2. Pharmacocinétique

L'étude de la pharmacocinétique va permettre de comprendre le devenir du médicament dans l'organisme maternel, et par la suite ses répercussions sur le nourrisson au travers de l'allaitement.

Plusieurs paramètres entrent en compte pour prévoir les effets thérapeutiques mais aussi toxiques. Ainsi la fréquence d'administration du médicament est à déterminer. L'efficacité du traitement doit être obtenue sans ou avec le minimum de risques pour la maman et son bébé, en se basant sur les conditions de passage dans les différents compartiments biologiques dont le lait humain. L'état physiologique (âge, sexe, facteurs génétiques, ...), de même que l'état pathologique (affection aiguë ou chronique, immaturité physiologique, ou déficiences enzymatiques) sont à considérer.

Les phénomènes physiologiques, auxquels va être confronté le médicament dans l'organisme, font appel à l'absorption, la distribution plasmatique et tissulaire, le métabolisme et l'élimination.

- **Absorption**

Le passage de la substance active de son site d'administration vers la circulation générale s'appelle l'absorption. Plusieurs facteurs entrent en jeu : la résorption, l'effet de premier passage, la biodisponibilité et l'aire sous la courbe. [41 à 45]

La résorption consiste à faire passer le médicament, au préalable solubilisé ou dispersé dans un solvant, à travers des membranes. Selon le mode d'administration, il peut s'agir de la muqueuse gastro-intestinale (voie orale), de la peau, ou des alvéoles pulmonaires (voie inhalée) par exemple. On définit alors le coefficient de résorption comme la fraction de la dose résorbée.

Généralement, la diffusion passive à travers les membranes est à l'origine du processus. La facilité de passage s'évalue grâce à la liposolubilité du produit, c'est-à-dire sa solubilité dans les graisses ou les solvants organiques. Cette dernière se caractérise par un coefficient de partage octanol / eau élevé, si la substance est très liposoluble ; ou faible dans le cas contraire. De la possibilité de s'ioniser ou plus précisément de se charger électriquement dépend aussi la liposolubilité. L'ionisation est influencée par la ou les fonctions acides ou basiques du médicament et varie suivant le pH du milieu. Pour exemple, les acides s'ionisent facilement en milieu alcalin ($\text{pH} > 7$), alors qu'en milieu acide ils se présentent sous une forme non ionisée liposoluble. Et inversement pour les composés basiques. Le pK_A de la substance définit sa capacité d'ionisation. Un pK_A faible pour un acide signifie qu'il s'ionise facilement en fonction du pH. De même, plus le pK_A d'une base est grand, plus elle s'ionise quand le pH diminue.

L'effet de premier passage au niveau intestinal, pulmonaire ou hépatique s'observe lors du premier contact avec les organes (intestin, poumons ou foie) et leurs possibilités de modifier la structure du médicament. Ce sont principalement les cellules hépatiques grâce à leurs nombreuses fonctions enzymatiques qui permettent de métaboliser le principe actif en composé moins liposoluble.

Il en résulte *la biodisponibilité*, que l'on peut définir comme la quantité de médicament (inchangé et métabolites) qui atteint la circulation générale pendant un temps donné. Elle est conditionnée par la voie d'administration. Aussi l'inhalation d'un corticoïde ou d'un antihistaminique réduit fortement la concentration plasmatique du principe actif, et de ce fait les effets indésirables qui en découlent, et surtout les risques d'accumulation dans le lait.

L'aire sous la courbe (AUC ou ASC) fait référence à la concentration plasmatique C soit la quantité de médicament présente dans le compartiment biologique, et au temps t (=C.t) soit sa durée d'action. Cette mesure est en relation indirecte avec la disponibilité du principe actif pour l'organisme.

- **Distribution**

Une fois la circulation générale atteinte, le sort du médicament peut varier. Il diffuse dans tout l'organisme, soit sous forme libre, soit sous forme liée aux protéines plasmatiques et/ou érythrocytes. Il peut alors se concentrer dans certains organes, notamment lorsqu'il est très liposoluble ou qu'il réagit avec des structures cellulaires. Ceci s'explique par la différence d'acidité entre le milieu extracellulaire et le milieu intracellulaire. Ainsi la différence entre le pH du milieu extracellulaire et le pKa du médicament n'est pas suffisamment importante pour que celui-ci s'ionise, contrairement au pH des cellules qui est inférieur à celui du plasma, provoquant l'ionisation de la molécule. De ce fait, elle ne peut plus passer la membrane lipidique de la cellule vers la circulation. [41 à 45]

Le volume de distribution mesure indirectement ces phénomènes de séquestration. Il s'agit en effet du volume théorique dans lequel il faudrait dissoudre la dose D de médicament afin que la concentration obtenue $C=D/V_{app}$ (volume apparent) soit égale à la concentration plasmatique. Un grand volume de distribution témoigne d'un caractère lipophile marqué ou une possibilité de fixation tissulaire importante.

La liaison aux protéines plasmatiques évalue la capacité des protéines à fixer réversiblement un certain nombre de molécules médicamenteuses. Il est primordial de connaître ce paramètre pour déterminer la dose à administrer et éviter les phénomènes de surdosage lors d'un déplacement de la substance par une autre qui aurait une affinité plus forte pour ces ligands. Cela conditionne non seulement l'activité du médicament, dépendante de la fraction libre ; mais aussi la proportion que l'on retrouvera par la suite dans le lait maternel.

- **Métabolisme**

Les réactions de métabolisation participent à l'élimination, urinaire notamment, du principe actif, en le rendant plus hydrophile. Les sites de biotransformations sont nombreux, le principal étant le foie. A ce niveau, interviennent des systèmes enzymatiques complexes : monooxygénases des cytochromes P450 lors de la phase I et différentes transférases lors de la phase II. [41 à 45]

La première étape consiste à former un métabolite plus hydrosoluble (réactions d'oxydation et d'hydrolyse principalement) ; puis la fixation d'un groupe polaire le rend inactif avant son élimination (réactions de conjugaison). Suivant leurs propriétés physico-chimiques, les médicaments ne seront pas pris en charge par les mêmes enzymes. Il en existe 17 familles et sous-familles : par exemple le CYP 2D6 métabolise les IRS (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine), alors que les benzodiazépines le sont par le CYP 3A4 [45]. De plus, certains facteurs peuvent modifier les caractéristiques cinétiques de ces réactions : ce sont les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques. L'induction augmente l'activité des cytochromes et donc accélère le métabolisme. Il en résulte que soit la toxicité du métabolite est plus importante, soit l'effet du médicament est diminué. Aussi il faut en tenir compte lors de traitement concomitant avec le phénobarbital, la carbamazépine ou la phénytoïne, qui sont connus comme tels. L'inhibition, au contraire, allonge la phase de métabolisation par un phénomène de compétition, au risque de voir apparaître une toxicité. On peut citer la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline, l'érythromycine ou la méthadone comme inhibiteur. Alors que l'induction est un phénomène long à se mettre en place et à s'enrayer, l'inhibition s'observe après un délai bref (quelques jours).

Après inactivation lors de la phase I, les réactions de phase II sont essentiellement des réactions de conjugaison. La fixation d'un groupement acide glucuronique, glutathion permet l'excrétion de la molécule. Certains métabolites conservent leur activité, voire leur toxicité. C'est le cas des produits du diazépam ou de certains β bloquants. Il peut arriver que la voie de

détoxification soit saturée, et même des molécules d'utilisation courante peuvent s'avérer dangereuses (paracétamol par exemple).

Mis à part le foie, le rein, les intestins et même les poumons sont dotés d'un équipement enzymatique capable de métaboliser certains médicaments.

- **Elimination**

L'excrétion du médicament peut emprunter plusieurs voies : urinaire pour la grande majorité d'entre eux, biliaire ensuite, voire accessoirement par les sécrétions (salive, larmes, sueur, sécrétions bronchiques). [41 à 45]

- **Au niveau rénal**, plusieurs mécanismes entrent en jeu selon les propriétés du médicament ou de ses métabolites. L'excrétion est alors évaluée par la clairance à la créatinine, parfois nécessaire pour les adaptations posologiques.

La filtration glomérulaire, tout d'abord, ne prend en compte que les formes libres de faible poids moléculaire (inférieur à celui de l'albumine).

Il s'agit d'un phénomène passif de diffusion, qui est facilité pour les molécules lipophiles.

Le pH urinaire conditionne l'ionisation de certains médicaments et donc influence également leur excrétion. Aussi les acides faibles non ionisés au pH urinaire (entre 5 et 6) sont réabsorbés. Il est donc parfois nécessaire de modifier ce pH pour faciliter l'élimination de certaines molécules, notamment en cas d'intoxication.

Fait suite à cette filtration, une sécrétion tubulaire qui fait intervenir des transporteurs peu spécifiques. Il s'agit donc d'un phénomène actif qui concerne le tube contourné proximal. A ce niveau, sont sécrétées les fractions ionisées

hydrosolubles des molécules acides faibles telles que les salicylés, pénicillines, sulfamides ; ou des bases faibles. Même les médicaments liés sont concernés, dans la mesure où l'affinité du transporteur est supérieure à celle des protéines plasmatiques. Cependant c'est un processus saturable qui peut entraîner une compétition pour l'élimination des différentes molécules.

Enfin les molécules non ionisées et très lipophiles sont réabsorbées au niveau tubulaire (proximal et distal) par diffusion passive. Cette réabsorption est pH et débit dépendante, d'où l'importance du pK_A du médicament.

Il faut savoir que l'excrétion urinaire est augmentée pendant la grossesse et ne retrouve pas directement ses valeurs normales après l'accouchement. Cela concerne l'augmentation du volume sérique et du débit cardiaque, de même que la diminution des liaisons à l'albumine. Ces manifestations peuvent perdurer pendant quelques jours voire quelques semaines, donc pendant la phase d'allaitement. De ce fait, l'élimination de certains antibiotiques ou de la digoxine peut en être affectée. Il est donc indispensable de surveiller régulièrement les taux de ces classes médicamenteuses, à faible marge thérapeutique, durant cette période.

- **Au niveau hépatique**, ce sont les médicaments polaires de masse moléculaire élevée qui sont sécrétés dans les canalicules biliaires et atteignent le système gastro-intestinal. Réabsorption et transport par la veine porte constituent le cycle entéro-hépatique. Ce processus s'oppose à l'élimination du médicament et permet de maintenir sa concentration plasmatique. Lorsque l'excrétion rénale diminue, l'élimination biliaire augmente.

- **Les autres modes d'élimination**, sont accessoires (salive, sueur, air expiré...), mais ne sont pas à négliger notamment celui mettant en jeu le lait maternel. Il va conditionner le choix de la prise en charge thérapeutique de la maman.

Tous ces mécanismes permettent de quantifier l'élimination globale par la clairance totale, soit le volume de plasma totalement épuré du principe actif par unité de temps.

$$\text{Vitesse instantanée d'élimination} = \text{clairance} \times \text{concentration plasmatique instantanée}$$

La clairance totale est la somme des clairances partielles, selon le mode d'élimination rénale, hépatique et autre.

On a plus souvent recours au temps de demi-vie $t_{1/2}$, une autre manière d'exprimer l'élimination d'un médicament. Il s'agit du temps nécessaire pour que la concentration initiale CE diminue de moitié.

On considère qu'après absorption, une durée de 5 fois le $t_{1/2}$ est suffisante pour que la molécule soit complètement éliminée de l'organisme.

Toutes ces étapes démontrent l'importance de facteurs tels que les paramètres physiologiques : débit sanguin hépatique et rénal, activité enzymatique, les taux de protéines plasmatiques.

2.2. L'enfant

2.2.1. Pharmacocinétique

Les variations pharmacocinétiques des médicaments chez le nouveau-né sont liées à ses caractéristiques anatomiques et biochimiques, et plus particulièrement à l'immaturité fonctionnelle de ses organes vis à vis des processus de résorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination. Bien que les études sur le sujet ne manquent pas, les problèmes méthodologiques (faible volume sanguin, accès veineux difficile) et éthiques (bénéfice/risque) que cela présuppose ne permettent pas toujours une généralisation des résultats ; toutefois on

a pu dégager certaines tendances chez le nouveau-né et l'enfant. Tout d'abord, ne pas les confondre avec de « petits adultes » en puissance, mais les considérer comme des individus dont l'organisme est en perpétuel développement et maturation jusqu'à atteindre l'âge adulte.

- **Absorption**

L'absorption gastro-intestinale des médicaments est principalement assurée par les mécanismes de diffusion passive. En effet, les exemples de la faible résorption du fer ou de la riboflavine témoignent de la faible proportion des transports actifs dans le domaine.

Deux facteurs influencent la diffusion passive : il s'agit du pH et du temps de vidange gastrique. Ils diffèrent complètement de ceux de l'adulte et même de l'enfant, car ils sont en constante évolution, notamment juste après la naissance. [41 à 50]

Le pH gastrique est neutre à la naissance. Il se situe entre 6 et 8, à cause du liquide amniotique encore présent dans l'estomac [51]. Puis il chute à des valeurs comprises entre 1,5 et 3 à la 24^{ème} heure (sauf chez le prématuré, en raison de l'immatunité des mécanismes sécrétoires). Il approche à nouveau la neutralité pendant une dizaine de jours, puis diminue proportionnellement à l'augmentation de la sécrétion acide jusqu'à atteindre les valeurs adultes entre 2 et 3 ans [43]. De ce fait, les concentrations plasmatiques relativement élevées de pénicillines observées chez les nouveaux nés s'expliqueraient, en partie, par ce pH gastrique plus élevé. En effet, ces molécules sont fortement hydrolysées et dégradées en milieu acide, donc chez l'adulte. Au contraire, cette achlorhydrie physiologique entraîne une diminution de la résorption des acides faibles.

Le temps de vidange gastrique est plus long que chez l'adulte entre 6 et 8 heures [43], et cela jusqu'à l'âge de 6 à 8 mois, où l'on avoisine alors les valeurs adultes. Plusieurs facteurs influencent cette évolution ; telles que la maturité gestationnelle (ralentissement plus prononcé chez le prématuré) et la composition de l'alimentation. Le péristaltisme intestinal est également ralenti, voire imprévisible. Cela conduit à un retard dans l'absorption de certains médicaments tels que le phénobarbital, la phénytoïne et le paracétamol.

Cependant l'imaturité de mécanismes physiologiques comme la sécrétion biliaire et des sucs pancréatiques joue aussi un rôle ; de même que la variabilité de la flore ou la moindre perfusion intestinales. Ces paramètres entrent également en ligne de compte :

Le temps de transit intestinal se situe entre 3 et 13 heures les premiers jours, puis diffère suivant le mode d'alimentation : s'il y a allaitement maternel, il est inférieur à 10 heures, alors qu'avec une alimentation artificielle, il est supérieur à 10 heures. [42, 43, 51]

L'activité des enzymes gastro-intestinales : l' α -amylase pancréatique est peu présente jusqu'à l'âge de 4 mois, voire absente chez le prématuré. Il en est de même pour la lipase et les acides biliaires, dont les concentrations sont réduites de 30 à 50 %. A l'inverse, celle de la β -glucuronidase intestinale est sept fois plus élevée chez le nourrisson comparativement à celle des adultes. Elle est capable d'hydrolyser les glucuroconjugués excrétés par la bile et donc de libérer le médicament sous une forme ré absorbable : c'est le cycle entéro-hépatique du bébé. Ainsi les effets pharmacologiques de l'indométacine sont significativement prolongés.

Enfin la flore microbienne intestinale et la surface des muqueuses peuvent avoir des répercussions sur l'absorption des médicaments. [42,43]

- **Il en résulte des variations de la vitesse de résorption, de la quantité globale résorbée et de la biodisponibilité absolue des médicaments.**

- **Distribution**

La phase de distribution fait intervenir la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques, la composition corporelle du nourrisson, ainsi que la perfusion sanguine des organes.

L'affinité de fixation aux protéines plasmatiques : dépend presque exclusivement de l'albumine pour les substances à caractère acide, et surtout les α -1-glycoprotéines acides, les lipoprotéines et les γ -globulines pour les bases faibles. [51]

Cependant, certains paramètres influencent cette liaison et tendent à la diminuer. Aussi chez le nouveau né, on retrouve une hypo albuminémie et une hypo protéinémie (α -1-glycoprotéine acide). De même on constate la persistance de l'albumine fœtale, présentant une affinité plus faible que la forme adulte. Le pH sanguin, acide, réduit le taux de fixation des acides faibles sur leurs sites, en perturbant leur ionisation. Par ailleurs la bilirubine et les acides gras libres, en concentrations élevés, entrent en compétition avec les médicaments au niveau des sites de fixation sur l'albumine. Ce phénomène permet d'expliquer les différences de concentrations nécessaires à l'effet pharmacologique de la théophylline : 7 à 11 $\mu\text{g/ml}$ sont suffisants chez le nourrisson, comparés aux 10 à 20 $\mu\text{g/ml}$ de l'adulte [41]. La pénicilline, le phénobarbital et la phénytoïne peuvent être déplacés de leur site de fixation sur l'albumine en cas d'hyperbilirubinémie. Le contraire est également vrai : les salicylés, les sulfamides ou les produits de contraste modifient l'affinité de la bilirubine vis-à-vis des protéines, ce qui peut engendrer l'apparition d'un ictère.

La composition corporelle : chez le nouveau né diffère de celle de l'adulte, notamment au niveau de la quantité d'eau totale et la répartition des volumes liquidiens dans les différents compartiments. Le rapport eau extracellulaire/eau intracellulaire est plus élevé chez le bébé. De ce fait le volume apparent de distribution des médicaments hydrosolubles, tels que théophylline et aminosides, est plus élevé. Contrairement, les médicaments lipophiles peuvent présenter un volume de distribution augmenté, bien que le pourcentage de tissus adipeux soit plus faible. Cela peut s'expliquer par un débit sanguin plus important dans les organes riches en lipides (foie et cerveau). La perfusion cérébrale accrue et la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique sont à l'origine d'effets secondaires, comme les dépressions respiratoires chez les nouveaux nés des mères traitées avec des analgésiques opiacés, par exemple. Dans d'autres situations, le débit n'est pas en cause, mais l'activité augmentée de l'enzyme $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ fait que la digoxine s'accumule dans le myocarde et dans les muscles squelettiques atteignant des concentrations deux fois et demi celle de l'adulte. Parallèlement, les glucocorticoïdes se concentrent dans les poumons. [42, 43, 51] (cf tableau annexe)

- **On retiendra que la fraction libre des médicaments est augmentée, que la concentration plasmatique totale est par contre diminuée, que certains compartiments physiologiques subissent des transferts plus importants et enfin que le volume de distribution est modifié. Ces paramètres peuvent être responsables d'une majoration aussi bien des effets pharmacologiques, que secondaires voire toxiques. L'élimination peut également en être perturbée.**

- **Métabolisme**

A la naissance, tous les systèmes enzymatiques du métabolisme des médicaments sont présents, mais non complètement fonctionnels. Des variations s'observent d'un sujet à l'autre (exposition à des inducteurs enzymatiques, influence génétique par exposition in utero), et d'un type de réaction à l'autre (différence de maturation des sous classes de cytochromes P450). De ce fait, la clairance de certains médicaments s'en trouve affectée : aussi elle est réduite lorsque le coefficient d'extraction hépatique est faible, comme c'est le cas pour le phénobarbital, la théophylline, le diazépam.... Les mécanismes invoqués sont nombreux : à savoir un déficit en ligandine (protéine Y) diminuant le phénomène de captation des cellules hépatiques ; une activité encore réduite des enzymes de phase I et II. Il en résulte des concentrations en médicament intact plus élevées, pouvant entraîner un surdosage voire des effets toxiques, ou l'apparition de métabolites très actifs et dangereux pour le bébé. Pour exemple, on peut citer le « syndrome gris » (vomissements, difficulté de succion, distension abdominale donnant un teint grisâtre à l'enfant) par le chloramphénicol par défaut de nitro-réduction et de glucuronoconjugaison. Des voies de métabolisation parallèles se développent alors telles que la déméthylation (diazépam), la méthylation (théophylline) ou la sulfoconjugaison (paracétamol). Il peut aussi arriver que l'élimination soit proportionnellement plus rapide que chez l'adulte pour certains médicaments (carbamazépine, acide valproïque et sulfamides). [41, 42, 43, 51]

- **La demi-vie $t_{1/2}$ du produit est donc allongée, alors que la clairance totale est diminuée si la clairance métabolique est majoritaire.**

- **Elimination**

L'excrétion concerne principalement le rein, et se fait soit par filtration glomérulaire, soit par sécrétion active au niveau tubulaire. Or sa maturation n'est effective qu'après le 6^{ème}-7^{ème} mois, avec une prédominance de la fonction glomérulaire. Seule la fraction libre et non liée est filtrée par le glomérule, c'est-à-dire les molécules de faible poids moléculaire. Au contraire, le tubule contourné proximal sécrète les fractions ionisées hydrosolubles des acides ou bases faibles même liés. Ce mécanisme met en œuvre un transporteur dont l'affinité pour le médicament doit être supérieure à celle des protéines plasmatiques. Cependant, comme tout processus avec système actif, il peut être saturable, engendrant des compétitions au niveau de l'élimination (c'est le cas entre le probénécide et la pénicilline). Un phénomène de diffusion passive s'observe également pour les formes non ionisées liposolubles. Elle souligne l'importance du pK_a du principe actif par rapport au pH urinaire et sanguin.

- **Cela entraîne une augmentation de la t_{1/2} et une diminution de la clairance rénale des médicaments. [42]**

2.2.2. Susceptibilité particulière aux médicaments

Les variations pharmacocinétiques ne sont pas toujours seules en cause dans l'apparition d'une toxicité.

Aussi, les médicaments administrés à la mère pendant sa grossesse, sont encore présents après la naissance chez le nouveau né et seront éliminés lentement. On parle alors d'effet d'imprégnation médicamenteuse in utero.

Un déficit en vitamines, K notamment, est responsable d'hémorragies s'il existe un traitement maternel à base de rifampicine, d'antiépileptiques ou d'Anti vitaminiques K pendant l'allaitement. De même, la phénytoïne ou les barbituriques peuvent entraîner un rachitisme chez le bébé.

Un déficit d'origine génétique en G6PD peut exposer le bébé à un risque d'hémolyse, notamment en présence de faible quantité de salicylés, de quinolones, de sulfamides...

Enfin une toxicité propre à l'enfant peut entrer en jeu, comme c'est le cas avec les bêtabloquants et les bêtas stimulants, les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion, la théophylline et bien d'autres. [39]

- **Des ajustements posologiques sont alors nécessaires en fonction des facteurs de variations sus cités, pharmacocinétiques (clairance et volume de distribution) et autres. Une adaptation en fonction du poids n'est pas toujours suffisante, il est préférable d'utiliser la surface corporelle (reliant poids et taille). Celle-ci est en relation directe avec les paramètres physiologiques comme la filtration glomérulaire, volume sanguin, développement des organes, débits hépatique et cardiaque. L'équation de Gehan-Georges permet de la calculer :**

$$SC = 0,02350.taille^{0,42246}.poids^{0,51456} \quad [52]$$

2.3. Le médicament

2.3.1. Caractéristiques de passage dans le lait

Les médicaments doivent franchir la membrane épithéliale de la glande mammaire pour être présents dans le lait maternel. Ce passage s'effectue essentiellement par simple diffusion selon le gradient de concentration. De ce fait, les propriétés physico-chimiques (poids moléculaire, pKa, liposolubilité...) des substances actives jouent un rôle important quant à la proportion de médicaments dans le lait maternel ; au même titre que le pH du plasma et du lait, ou le contenu en lipides et protéines du lait.

- **Rapport de concentrations Lait / Plasma maternels**

Ce rapport permet d'évaluer les concentrations dans le lait et dans le plasma maternel au même instant et idéalement après avoir atteint l'état d'équilibre. Il peut être obtenu en calculant le rapport des concentrations analysées, par prélèvement d'un échantillon de lait au moment du pic plasmatique (t_{max}) ; ou mieux encore par comparaison des aires sous la courbe des concentrations (SSC) dans le lait et dans le plasma en fonction du temps.

$$L/P = Cl/Cp = SSCl / SSCp \text{ [54]}$$

Il donne une estimation acceptable aux cliniciens du passage du médicament dans le lait maternel et un outil de comparaison des molécules entre elles. Parfois difficilement interprétable voire souvent mal interprété, sa valeur n'est guère utilisée dans les travaux récents. De même le Vidal n'en fait pas toujours mention. On lui préfère le pourcentage de la dose maternelle ingérée par l'enfant (rapport entre la dose totale infantile ingérée par absorption du lait et la dose totale prise par la mère par jour) [39]. On sait que la très grande majorité des médicaments (faible poids moléculaire et non liés aux protéines plasmatiques) passent dans le lait par diffusion passive. Et à une forte concentration plasmatique chez la mère est associée une forte concentration dans le lait maternel. De ce fait, on préférera traiter avec des molécules dont le rapport L/P est bas (<1). Cependant un rapport élevé n'est pas forcément synonyme d'accumulation dans le lait. En effet, certains β bloquants, tels que l'aténolol ($L/P=1,5-6,5$) ou le métoprolol ($L/P=2,5-8,0$) [55], ne sont que très peu excrétés dans le lait. Ce sont des bases organiques faibles, qui ne se retrouvent qu'à de très faibles concentrations dans le plasma maternel, et donc dans le lait. Ce phénomène s'explique par l'influence de la différence de pH entre le plasma et le lait, et de l'état d'ionisation de la molécule. Leur rapport L/P est élevé, mais décroît avec l'augmentation du pH. En outre, les acides faibles ($3 \leq pKa \leq 7$) très ionisés au pH plasmatique et très liés aux protéines plasmatiques ne diffusent pratiquement pas dans le lait ($L/P < 1$). On peut signaler que le rapport L/P n'a que peu d'influence pour les substances dont la vitesse de transfert vers le lait est lente, car l'équilibre entre le lait et le plasma n'est pas atteint entre deux tétées. [56]

- **Etat d'ionisation dans le lait**

Pour déterminer le degré d'ionisation du médicament, deux facteurs entrent en ligne de compte : son pK_a (correspondant au pH où la forme ionisée de la molécule est en équilibre avec sa forme non ionisée) et le pH du milieu. Rappelons que le pH lacté est plus acide (6,6 à 7,3) que le pH plasmatique (7,4) et que seules les formes non ionisées sont capables de franchir la paroi membranaire. En conséquence, cette différence de pH explique la répartition des concentrations des médicaments.

Les formules de pK_a permettent de comprendre ce phénomène. [39]

- Pour une substance acide :

$$pK_a = pH + \log (\text{conc forme non ionisée} / \text{conc forme ionisée})$$

- Pour une substance basique :

$$pK_a = pH + \log (\text{conc forme ionisée} / \text{conc forme non ionisée})$$

Aussi, les bases faibles non ionisées dans le plasma passent facilement dans le lait ; au contraire des acides faibles. Par contre, au pH lacté plus acide, ces molécules basiques sont alors ionisées ; et donc s'accumulent dans le lait maternel (la diffusion en sens inverse d'un composé ionisé n'étant pas possible). Leur concentration lactée est généralement voisine de celle du plasma de la mère et reflète un ratio (L/P) élevé. C'est le cas notamment des barbituriques ou des β bloquants. [57,58]

- **Liaison aux Protéines Plasmatiques (LPP) et du lait maternel**

La liaison aux protéines plasmatiques est primordiale, car elle conditionne en grande partie le passage du médicament et sa vitesse, du compartiment plasmatique au compartiment lacté. En effet, seule la fraction libre peut se retrouver dans le lait. Donc un taux de fixation aux protéines plasmatiques élevé (> 90%) est synonyme de faible passage lacté. Ce sont

généralement des acides faibles, qui sont par nature peu diffusible (cf. paragraphe précédent). Citons les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la paroxétine, ou la warfarine en exemple. [59]

De même, dans le lait, les médicaments peuvent se lier aux protéines du lait, telles que l'albumine, la lactoferrine et les immunoglobulines A. Cette fixation est estimée à 20 à 60% par rapport à celle du plasma, du fait d'une proportion en protéines moindre. Il est important de remarquer qu'une variation de la teneur en protéines dans l'un des deux compartiments peut influencer le passage lacté de certaines substances, en augmentant leur fraction libre. [60]

- **Poids Moléculaire (PM)**

Selon le poids moléculaire de la substance active, celle-ci a plus ou moins de facilité à atteindre le compartiment lacté. Plus il est élevé, moins le passage est aisé.

Si le PM est inférieur à 200 Daltons δ , le passage s'effectue par diffusion directe par l'espace intercellulaire. L'éthanol traverse ainsi rapidement la membrane par les pores aqueux. [59] Il est à remarquer que la perméabilité de l'épithélium alvéolaire varie également en fonction du temps, ou plus précisément le stade de la lactation. Il semblerait qu'en tout début de lactation, les connections intercellulaires ne soient pas totalement jointives, d'où une concentration plus élevée de médicaments dans le lait [39]. Cependant, cela n'a que peu d'influences, voire aucune, sur la dose totale reçue par l'enfant ; car le volume de colostrum sécrété et consommé reste faible. [58,61]

Les autres médicaments de poids moléculaire supérieur franchissent plus difficilement la membrane lipidique, surtout s'il avoisine les 800 voire 1000 Daltons δ . [59]

Au-delà, on considère qu'il n'y a pratiquement plus de passage. C'est pourquoi on ne peut retrouver de l'insuline, des interférons ou de l'héparine même de bas poids moléculaire dans le lait maternel. De part leur poids moléculaire élevé, ces molécules ne sont pas non plus absorbées par le tube digestif. [59]

- **Liposolubilité**

La liposolubilité ou coefficient de partage représente un facteur déterminant sur la vitesse de passage. Les médicaments liposolubles diffusent plus facilement et plus rapidement à travers les membranes, et donc celle de la glande mammaire. Il s'avère même que ce facteur est plus important que l'état d'ionisation de la molécule : un médicament non ionisé et à faible liposolubilité ne peut franchir l'épithélium alvéolaire.

De plus, les variations de la teneur en lipides du lait peuvent influencer sur les concentrations médicamenteuses. La concentration en graisses augmente avec la vidange du sein et par la même, fait augmenter le ratio L/P. Il faut être d'autant plus prudent avec les médicaments du système nerveux central, qui de part leur structure physicochimique, sont des molécules très liposolubles. [58]

- **Biodisponibilité (BD)**

La demi-vie d'un médicament représente le temps nécessaire, pour que sa concentration plasmatique soit diminuée de moitié. On comprend alors que plus celle-ci est courte, plus vite le pic de concentration plasmatique est atteint et par là même le pic lacté ; et moindre est la toxicité. Le pic plasmatique est alors très proche voire concomitant avec le pic lacté lorsque la durée d'action est brève. Donc si le traitement est administré juste après une tétée, la proportion de substance active à la tétée suivante est suffisamment faible pour ne pas poser de problème. [58] Au contraire plus la demi-vie est longue, plus les risques d'accumulation chez la mère et chez l'enfant sont élevés. On considère qu'il faut 4 à 5 demi-vies pour que le produit soit presque totalement éliminé de l'organisme. Cette caractéristique pharmacocinétique diffère d'une molécule à l'autre : il est donc préférable d'employer des médicaments à demi-vie courte. [56,62] Elle peut, également, être allongée en comparaison à celle dans le plasma ; avec persistance de la substance dans le compartiment lacté. De plus, cette demi-vie peut varier de manière considérable en fonction de l'âge de l'enfant : allant de 80 heures les deux premiers jours pour la phénytoïne à 6 heures après 15 jours et ce jusqu'à 2ans. [41]

- **Métabolites**

Les métabolites sont les dérivés issus de la substance active après les différentes réactions de phases I et II. Ceux-ci peuvent présenter une activité semblable, accrue ou nulle comparée à celle du produit initial. Seuls les métabolites actifs sont à craindre d'autant plus que leur demi-vie peut être aussi allongée. Il faut être particulièrement prudent avec le diazépam, la fluoxétine ou l'amitriptyline entre autres. [56,59]

2.3.2. Conclusion : médicament idéal pour la femme allaitante

Tout traitement administré à une femme allaitante doit répondre à un certain nombre de critères, pour être utilisé en toute sécurité pour la mère et l'enfant.

Tout d'abord, il est nécessaire d'évaluer le bienfondé du traitement par son rapport bénéfice / risque, parce que l'allaitement est primordial.

Les données pharmacocinétiques publiées sont importantes pour bien choisir la thérapeutique envisagée. Il est préférable d'utiliser un médicament :

- A faible biodisponibilité orale
- A fort taux de liaison aux protéines plasmatiques
- Avec un rapport [Lait] / [Plasma] le plus bas possible
- A demi-vie courte (les prises répétées ne sont pas toujours évidentes à gérer, surtout en début d'allaitement, en raison des tétées fréquentes)
- Sans métabolites actifs
- Avec la toxicité la plus faible
- Utilisé en pédiatrie
- Qui n'altère pas la quantité ou la qualité du lait.

Après considération de l'ensemble de ces critères, de nombreux médicaments peuvent tout à fait être administrés à la mère, moyennant parfois quelques précautions ou une surveillance adaptée. *L'allaitement maternel est trop important pour la santé et le bien être de la mère et de l'enfant* ; pour être arrêté pour raison médicale. L'éventail thérapeutique est assez vaste pour pouvoir choisir un médicament compatible. Nous allons démontrer au travers de quelques exemples, qu'ils sont nombreux à l'être.

2.3.3. Médicaments compatibles avec l'allaitement : quelques exemples

Les données épidémiologiques [11, 59, 61] affirment qu'une mère a au moins eu recours à un médicament durant la période de son allaitement, avec en moyenne 3,3 substances différentes. Les principaux incriminés sont les analgésiques (23,4%), les antibiotiques (20%), les antihistaminiques (10%) et les sédatifs (5%). Seuls des effets indésirables mineurs ont pu être observés dans quelques cas ; à titre de diarrhées, irritabilité ou au contraire somnolence. Les résultats sont donc rassurants, voyons quels sont-ils. Le choix des molécules a été arbitraire, et établi sur les plus courantes de chaque famille ou classe. Les données de la littérature sont exposés premièrement, puis un tableau récapitulatif et comparatif des sources d'informations entre le Vidal édition 2008 [73], le Medications and Mothers' Milk 13^{ème} édition 2008 de Thomas Hale (MMM) [58], les rapports de l'American Academy of Pediatrics (AAP) [74,75] et les dossiers du CNIMH de 1996 [39] principalement, ou d'autres sources citées lorsque les données étaient inexistantes.

2.3.3.1. Antalgiques

Des douleurs liées au post-partum (césarienne, épisiotomie...), et autres (céphalées...) peuvent justifier la prise d'antalgiques pendant l'allaitement. La mère et les professionnels de santé sont confrontés à une vaste classe médicamenteuse, où la balance bénéfices/risques n'est

pas toujours évidente à établir : existe-t-il une spécialité avec le minimum de risques pour l'enfant ? Y a-t-il des retentissements sur la qualité de l'allaitement ? Le traitement nécessite-t-il une surveillance particulière ? Ou au contraire oblige-t-il de suspendre l'allaitement ?

- Antalgiques non morphiniques

Face à une douleur d'intensité faible ou modérée, le premier réflexe pour la plupart des personnes serait de penser à un antalgique de palier 1 : le **paracétamol**. Cela paraît être justifié, dans la mesure où il s'agit d'une des molécules les plus utilisées en termes d'antidouleurs. Mais est-elle vraiment indiquée ? Le paracétamol semble présenter le moins de risques pour la mère et l'enfant. La quantité excrétée dans le lait maternel serait trop faible pour poser problème ; à savoir moins de 6,4% de la dose maternelle ingérée [58]. Plusieurs études le soulignent d'ailleurs, malgré les variations observées du rapport [Lait] / [Plasma] de 0,91 à 1,42 ; dépendantes notamment de la dose administrée à la mère. L'enfant recevrait via le lait maternel moins de 5% de la dose pédiatrique autorisée (à hauteur de 60mg/kg/j) [76]. Mais aucune étude n'a été faite à partir de mesures directes dans le plasma du bébé. Il est avéré qu'il n'y avait pas d'accumulation dans le sérum de l'enfant, ni d'effets secondaires notables selon une étude chez 54 nourrissons [61,77]. Il n'en reste pas moins qu'il a été constaté deux cas d'allergie cutanée chez deux bébés allaités de un et deux mois [78, 79]. Rappelons également que le paracétamol est régulièrement prescrit au nouveau né pour traiter la fièvre (il va donc falloir tenir compte de la dose ingérée par le biais du lait maternel). Il est donc considéré comme un excellent choix d'antalgiques avec le minimum de dangers.

L'**aspirine** peut constituer une alternative, bien que les concentrations dans le lait soient variables : elles augmentent plus vite que les doses maternelles. Il semblerait malgré tout que l'enfant ne reçoit réellement moins de 16% de la posologie pédiatrique recommandée (50mg/kg/j) [81]. Des effets secondaires tels qu'une acidose métabolique réversible, un purpura thrombocytopénique et une éruption cutanée bénigne ont été signalés [82]. De telles considérations et qui plus est un métabolite actif : l'acide salicylique, incitent à la prudence quant à son utilisation, voire la déconseillent totalement comme le mentionne le Vidal [73]. Pourtant si elle est employée de manière ponctuelle et de préférence après la deuxième

semaine de vie, la balance bénéfice/risque semble acceptable. Passé ce délai, il semblerait qu'on réduise les risques d'hémorragies intracrâniennes et d'ictère chez le nouveau né.

Un dérivé de l'acide salicylique, le **diflunisal**, aurait un passage lacté moindre par rapport à l'aspirine, de l'ordre de 2 à 7% de la dose maternelle [58] ; pas d'effets secondaires rapportés ; mais le Vidal le contre indique [73], en raison d'une demi-vie longue (8-12h). Les autres sources d'informations sont moins formelles, et proposent l'ibuprofène en alternative.

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH	Propositions
Paracétamol	Utilisation possible	Le plus sur 1 ^{er} choix	Compatible	1 ^{er} choix [39]	Compatible et 1 ^{er} choix
Aspirine	déconseillé	Modérément compatible	Précautions d'emploi	Selon dose et durée : possible ou à éviter/ surveiller [39]	Possible/ surveiller Alternative : ibuprofène
Diflunisal	CI Arrêt allaitement	Modérément compatible	Non renseigné	Non renseigné	A éviter/ préférer ibuprofène

- Antalgiques opiacés faibles

Si la douleur n'est pas soulagée avec les médicaments suscités, on peut avoir recours à des antalgiques de niveau II, tels que la codéine, le dextropropoxyphène voire le tramadol.

La **codéine** est métabolisée en morphine, donc on retrouve ces deux substances dans le lait. Le passage est faible en règle générale, mais variable selon les études. Sur 7 femmes ayant reçu 60mg de codéine, en post-partum immédiat en moyenne 4 fois par jour, les taux lactés sont évalués à moins de 4% de la dose pédiatrique autorisée en codéine (2mg/kg/j) et à moins de 1% de celle en morphine [83,84]. Les dosages dans le plasma chez ces enfants correspondent à un tiers de la concentration plasmatique en codéine et à un quart de celle en morphine, si

elles avaient été directement administrées. Peu d'effets secondaires ont été rapportés avec des doses de l'ordre de 30mg, mais une accumulation peut se produire dans le plasma des enfants si les prises maternelles se répètent, allant jusqu'à 50% de la concentration plasmatique maternelle. Dès lors, des problèmes de somnolence, de constipation et de bradycardie sont à envisager, voire même respiratoires [61]. Un cas de décès a été signalé chez un nourrisson par intoxication à la morphine, dont la mère avait un déterminisme génétique de métaboliseur ultra rapide de la codéine [80]. Aux vues de ces données, les avis divergent l'American Academy of Pediatrics [74], de même que le British National Formulary jugent que son utilisation est compatible avec allaitement. Une surveillance est de mise pour Thomas Hale [58] et le CNIMH [39] ; tandis que le Vidal [73] la contre indique totalement. En conclusion, son administration est envisageable à dose usuelle et sur une courte période, chez une femme qui allaite un enfant en bonne santé.

Le **dextropropoxyphène** pourrait être une alternative à la codéine. Il est transformé chez la mère en norpropoxyphène, métabolite actif ; tous les deux passent dans le lait. La dose alors reçue par l'enfant est estimée à 2% de celle maternelle, selon une étude sur 6 patientes ayant ingérées 5 doses sur 16 heures [80, 85, 87]. Cependant, au-delà de cette durée, il n'existe pas de données suffisantes mais des risques d'accumulation sont à prévoir, d'autant plus que les demi-vies respectives de la substance active et de son métabolite sont de 15-26h et de 29-48h. Il faut rechercher des problèmes tels que l'apnée, une bradycardie et/ou une cyanose, effets observés chez 4 nouveaux nés en post-partum immédiat [80]. On peut remarquer qu'il n'y a pas d'usage pédiatrique pour cette molécule. Les avis, une fois encore, varient beaucoup : le Vidal [73] le contre indique totalement, alors que l'AAP [75], Thomas Hale [58] et les autres sources tolèrent son utilisation à mesure qu'elle soit brève et à faible dose. Il est pourtant préférable de conseiller le paracétamol ou l'ibuprofène [58], voire la codéine [76]

Le **tramadol** n'a pas été largement traité ; de ce fait les données sont insuffisantes pour déterminer les risques éventuels. Seules deux études ont pu être recensées : l'une portant sur l'administration intraveineuse unique de 100g à la mère [58] et l'autre sur 75 mères ayant reçu 100mg toutes les 6 heures durant le post-partum immédiat [87]. Les dosages révèlent un total de 100µg de tramadol sur un recueil de 16h dans le premier cas et de 112µg/kg/j dans le second cas. Aucun effet secondaire significatif n'a été relevé, cependant les risques de

sédation sont à surveiller. Le British National Formulary confirme cette absence de retombées cliniques. Selon le principe de précaution, le peu de données disponibles tendent à éviter son utilisation durant l'allaitement. Le Vidal [73] va jusqu'à le contre-indiquer. Il semblerait néanmoins qu'une utilisation brève ne perturbe en rien le bon déroulement de l'allaitement. Précisons tout de même que la codéine lui est préférable car mieux étudiée.

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH/Prescrire	Propositions
Codéine	Contre indiqué	Modérément compatible	Généralement compatible	A éviter/ surveiller [39,76]	Utilisation modérée possible
Dextropropoxyphène	Contre indiqué	Utilisation possible	Compatible	Possible/ surveiller [85]	Utilisation ponctuelle, à faible dose sans danger
Tramadol	Contre indiqué	Modérément compatible	Non renseigné	Non renseigné [76]	Utilisation ponctuelle sans danger/ Alternative Codéine

- Antalgiques agonistes/antagonistes

La **buprénorphine** a une durée d'action longue, car elle est retenue au niveau des récepteurs opioïdes ; bien que sa demi-vie soit relativement brève. Les données sur ses répercussions sur l'allaitement varient selon les études. L'une d'entre elles fait état de la suppression de la production de lait et d'une prise de poids par l'enfant ralentie suite à l'administration épidurale de bupivacaine et de buprénorphine pendant les 3 jours suivant la césarienne [88].

Cependant il est mention que d'autres études sur l'utilisation d'opiacés seraient nécessaires pour confirmer ces faits. Deux cas de syndrome de sevrage ne relatent pas d'effets cliniques significatifs chez l'enfant lors d'un usage de 4 ou 8mg/j en prise sublinguale par la mère. Les doses mesurées dans le lait sont respectivement de 3,28µg/j et de 2,2µg/kg/j [89]. Son utilisation peut donc être envisagée avec précaution selon Thomas Hale [58]. Remarquons que de part sa forte liposolubilité, la buprénorphine passe aisément les membranes lipidiques, d'où des retentissements sur le système nerveux sont à prévoir. Ce peut être une explication pour les conclusions du Vidal, qui le contre-indique.

La **nalbuphine** peut être utilisée en cas de douleur d'intensité supérieure. Un passage dans le lait existe avec un rapport Lait/ Plasma de l'ordre de 1,2. Néanmoins aucun effet indésirable n'est à noter chez l'enfant quelque soit les sources d'information. En effet, après administration de plusieurs bolus IV d'une dose de 0,2mg/kg toutes les 4 heures sur 2 à 3 jours chez 18 mères allaitantes, on retrouve 0,59+/-0,27% de la dose maternelle sur un échantillon prélevé après la 3^{ème} injection [90]. De même sur 20 femmes en post-partum ayant reçu 20mg en IM de nalbuphine, seul 0,012% de la dose passe dans le lait. Ces valeurs sont nettement inférieures à celles habituellement données aux enfants soit 0,2mg/kg/j [91]. Son administration est donc compatible avec l'allaitement, malgré la contre-indication du Vidal. [73]

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH	Propositions
Buprénorphine	Contre indiqué	Utilisation possible	Non renseigné	Non renseigné	Possible/ Surveiller
Nalbuphine	Contre indiqué	Utilisation possible	Non renseigné	possible/ Surveiller [39]	possible/ Surveiller

- Antalgiques opioïdes forts

La **morphine** constitue le dernier palier dans le soulagement de la douleur. Contrairement aux autres molécules, elle a été plus largement étudiée, essentiellement lors d'administrations

brèves en post-partum. Les données font état d'un passage dans le lait avec un rapport [Lait] / [Plasma] allant de 1,10 à 3,60 [39,58]. Selon les études, les concentrations sont estimées entre 0,01mg/l et 0,5mg/l de lait après administration de morphine par voie parentérale chez la mère (soit épidurale, soit à l'aide d'une pompe à morphine PCA) [76]. On dispose d'un dosage sérique chez un enfant de 21 jours, dont la mère était traitée pour des douleurs lors de sa grossesse avec de la morphine. Elle prenait tous les jours 50mg par voie orale toutes les 6 heures. Durant le post-partum, la posologie avait été réduite et réinstaurée : 40mg la veille et 10mg le jour du dosage. La concentration plasmatique chez l'enfant était de 4µg/l. Il ne présentait pas d'effets secondaires significatifs, peut être dû à une certaine tolérance en raison de la longue exposition. [93] Il faut rappeler néanmoins que l'élimination de la morphine chez le nouveau-né est ralentie, notamment avant 2 mois où elle tend à approcher les valeurs adultes. Par contre, sa faible biodisponibilité orale (20-30%) en fait, en cas de nécessité, le traitement opiacé de référence sur une courte durée, tel que le soulignent l'American Academy of Pediatrics [74,75], le British National Formulary [76] et les ouvrages de référence. Les concentrations sanguines deviennent mesurables si le traitement est prolongé et les prises élevées ; une surveillance est alors vivement recommandée (sédation principalement, et problèmes respiratoires). Par contre, la morphine est contre-indiquée chez une mère allaitant un enfant ayant une maladie respiratoire. [39,92 à 94]

Le *fentanyl* est utilisé durant l'accouchement lors de césarienne pour atténuer la douleur. Sa demi-vie par voie parentérale se situe entre 2 et 4 heures, car il quitte rapidement la circulation générale pour être distribué dans les différents compartiments. De ce fait, son passage dans le lait est relativement faible. En effet, on a prélevé des échantillons de colostrum provenant de 13 mères ayant reçu 2µg/kg de fentanyl en IV. Les concentrations approchaient les 0,4µg/l après 45minutes et étaient indétectables après 10heures [95]. Rappelons que la biodisponibilité orale du fentanyl est faible, donc les doses ingérées par l'enfant sont insuffisantes pour poser problème. Une autre étude portant sur 10 femmes auxquelles on a administré entre 50 et 400µg en IV pendant le travail, a montré que l'enfant recevait moins de 3% de la dose maternelle par jour [96]. La question de la dose à donner peut se poser également. Il a été démontré qu'au-delà de 150µg, la mère éprouvait des difficultés à

débuter l'allaitement et à le maintenir dans le temps. [97, 98] Une analgésie avec du fentanyl en IV à des doses inférieures à 150µg peut être compatible avec l'allaitement.

Peu de données sont disponibles concernant l'*hydromorphone* et l'*oxycodone*. Une seule étude portant sur l'hydromorphone a montré un passage de l'ordre de 0,67% de la dose maternelle dans le lait parmi 8 mères ayant reçu 2mg par voie nasale. [99] Et une autre fait état d'un rapport [Lait] / [Plasma] de l'ordre de 3,2-3,4 pour 10 mg d'oxycodone pris par voie orale toutes les 2heures si nécessaire. Seul un enfant sur 50 présentait des taux plasmatiques détectables (6,6-7,4ng/ml). [100]

En ce qui concerne leur impact sur le nouveau-né, il reste encore à déterminer. De ce fait, leur utilisation est à éviter : la morphine semble être un meilleur choix.

La *péthidine* peut être utilisée pour soulager les douleurs liées à l'accouchement, voire liées à une césarienne. Elle est rapidement métabolisée chez la mère et chez l'enfant en norpéthidine, qui est également active. De faibles quantités passent dans le lait, comme le soulignent plusieurs études de l'ordre de 1,2 à 6% de la dose maternelle [101,102]. Cependant les rapports [Lait] / [Plasma] varient de 0,82 à 1,59 selon la dose et la durée d'administration [102]. On remarque aussi que la demi-vie d'élimination est longue, d'où un risque de concentration dans le plasma du nouveau-né. Cette accumulation n'est pas sans conséquence pour le bébé, puisqu'on a pu noter un réflexe de succion difficile à initier, une sédation et un niveau d'éveil plus faible chez eux en comparaison aux enfants dont la mère avait reçu de la morphine [103]. De ce fait, il faut lui préférer la morphine, notamment en post-partum immédiat. [58]

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH/Prescrire	Propositions
Morphine	Contre indiqué	Modérément compatible	Généralement compatible	A éviter/ Surveiller [39,76]	Utilisation ponctuelle possible
Fentanyl	A éviter	Utilisation possible	Généralement compatible	Utilisation ponctuelle possible [39]	Compatible
Hydromorphone	Déconseillé	Modérément compatible	Non renseigné	Non renseigné	A éviter/ Surveiller/ Alternative Morphine
Oxycodone	Contre indiqué	Modérément compatible	Non renseigné	A éviter/ Surveiller [39]	A éviter/ Surveiller/ Alternative Morphine
Péthidine	Non renseigné	Compatible, sauf si utilisé en post-partum immédiat	Généralement compatible	A éviter/ Surveiller [39]	Utilisation ponctuelle possible/ Alternative Morphine

2.3.3.2. Anti-inflammatoires

Certaines douleurs répondent également aux anti-inflammatoires ou à une alternance avec les antalgiques. Sont-ils tous compatibles avec l'allaitement ?

- Anti-inflammatoires stéroïdiens, corticoïdes

La plupart des corticoïdes passent dans le lait maternel en faible quantité, entre 5 et 25% de la dose plasmatique de **prednisolone** après administration orale de 10 à 80mg par jour à la mère. [104] Une étude a évalué à environ 47µg/j de corticoïdes ce que l'enfant ingère via le lait, en considérant qu'il boit 120ml toutes les 4 heures [105]. Cette quantité ne représente qu'un faible pourcentage de sa sécrétion endogène et sera rapidement dégradée dans son tube digestif. A faible posologie et sur une courte période, les corticoïdes, notamment **prednisone** et **prednisolone**, sont compatibles avec l'allaitement. Il est cependant préférable d'espacer la prise de médicament et la première tétée de 4 heures, on évite ainsi le pic lacté (1 à 2 heures). [58] En ce qui concerne la **dexaméthasone** et la **bétaméthasone**, ces molécules peuvent être utilisées en usage local cutané [80], mais sont à éviter par voie générale, dont les effets sont prolongés et mal connus. De même, l'emploi de substances inhalées ne semble pas poser de problème [106]. Au contraire, un usage prolongé à fortes doses de corticoïdes n'est pas sans conséquence sur la santé de l'enfant : retard de croissance, système immunitaire affaibli, problème surrénalien et perturbation de l'ionogramme sanguin. Une surveillance est à prévoir au long cours. Les données à ce sujet ne sont pas unanimes, principalement sur la dose maximum journalière autorisée : elle varie de 20 à 40mg/j selon les sources [39,58]. De plus amples investigations seraient nécessaires.

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH	Propositions
<i>Bétaméthasone</i>	Déconseillé	Modérément compatible	Non renseigné	A éviter/ Surveiller [80]	A éviter/ Surveiller
<i>Dexaméthasone</i>	Déconseillé	Modérément compatible	Non renseigné	A éviter/ Surveiller [39]	A éviter/ Surveiller/ Alternative Prednisone
<i>Méthylprednisolone et Prednisolone</i>	A éviter	Généralement compatible	Généralement compatible	Utilisation possible/ Surveiller [39]	Utilisation possible à faible dose/ Surveiller
<i>Prednisone</i>	Déconseillé à fortes doses longue durée	Compatible	Généralement compatible	Utilisation possible/ Surveiller [39]	Utilisation possible à faible dose/ Surveiller

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Le passage dans le lait est influencé par les propriétés physicochimiques des molécules. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont pour point commun : un caractère acide et une liaison aux protéines plasmatiques élevée. Ceci explique les concentrations quasi indétectables dans le lait maternel (en dessous des limites de détection des méthodes de dosage). Peu ou pas d'effets secondaires sont à craindre, et pourtant il faut être attentif aux troubles gastro-intestinaux tels que nausées, diarrhées et indigestion. Le Vidal [73], de principe, déconseille ou contre-indique leur utilisation, quelque soit l'anti-inflammatoire ; alors que Thomas Hale [58], l'AAP [74] ou le CNIMH [39] sont plus nuancés.

Un cas de convulsion est répertorié chez un enfant de 7 jours, dont la mère avait pris de l'*indométacine* [107]. Un autre cas d'hémorragie avec anémie prolongée a été signalé chez un

nourrisson du même âge, suite à l'administration de ***naproxène*** à la maman [108]. On peut redouter également un risque d'aplasie médullaire sous ***phénylbutazone*** [39]. Par conséquent, leur utilisation est déconseillée, ou possible exceptionnellement à faible dose (***indométacine*** et ***naproxène***). Sont à éviter aussi les dérivés à longue demi-vie, tels que les anti-inflammatoires de la famille des oxicams : ***meloxicam***, ***piroxicam***, et ***ténoxica***m [39]. Bien que leur passage soit faible dans le lait (en moyenne 3,5% de la dose maternelle pour le ***piroxicam***), les données manquent pour assurer l'innocuité. Il en est de même pour l'***étodolac*** et les ***acides niflumique, méfénamique*** et ***tiaprofénique***. Ce sont toujours les modalités du traitement qui déterminent leur compatibilité : à faible dose et courte durée sous surveillance, ils semblent être sans danger. Au même titre, le ***célécoxib*** à raison de 200mg/j ne présente pas d'effets secondaires notables chez l'enfant, qui n'ingère que l'équivalent de 0,3% de la dose maternelle [109 à 111]. Toutes les études soulignent que les dérivés arylcarboxyliques restent les plus sûrs. L'utilisation du ***diclofénac***, du ***kétoprofène*** et du ***flurbiprofène***, est envisageable car moins d'1% de la dose maternelle serait ingérée par l'enfant [80]. Mais c'est l'***ibuprofène*** qui serait l'anti-inflammatoire idéal en termes de demi-vie (courte 1,5h), et qui plus est un usage en pédiatrie non négligeable. En effet, après administration de 400 mg toutes les 6 heures à 12 femmes allaitantes, les taux lactés étaient indétectables [112 à 114].

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH/Autres	Propositions
Indométacine	A éviter	Modérément compatible	Généralement compatible	A éviter/ Surveiller [39]	A éviter/ Surveiller
Acide tiaprofénique	A éviter	Non renseigné	Non renseigné	Utilisation possible/ Surveiller [39]	Traitement court compatible
Diclofénac	A éviter	Compatible	Non renseigné	Utilisation possible/ Surveiller [39]	Possible/ Surveiller/ Alternative Ibuprofène
Etodolac	A éviter	Modérément compatible	Non renseigné	A éviter/ Surveiller [56]	Possible/ Surveiller/ Alternative Ibuprofène
Flurbiprofène	A éviter	Généralement compatible	Non renseigné	Compatible [56]	Possible/ Surveiller
Ibuprofène	A éviter	Compatible 1 ^{er} choix	Généralement compatible	Utilisation possible/ Surveiller [39]	Compatible 1 ^{ère} intention
Kétoprofène	A éviter	Modérément compatible	Non renseigné	Utilisation possible/ Surveiller [80]	Possible/ Surveiller Alternative : Ibuprofène
Nabumétone	A éviter	Modérément compatible	Non renseigné	A éviter [56]	A éviter/ Surveiller
Naproxène	A éviter	Modérément compatible	Généralement compatible	Utilisation possible/ Surveiller [39]	Possible/ Surveiller/ Alternative Ibuprofène

Méloxicam	A éviter	Modérément compatible	Non renseigné	A éviter/ Surveiller [56]	Possible/ Surveiller/ Alternative Ibuprofène
Piroxicam	A éviter	Généralement compatible	Généralement compatible	Utilisation possible/ Surveiller [39]	Possible/ Surveiller/ Alternative Ibuprofène
Ténoxica	A éviter	Non renseigné	Non renseigné	A éviter/ Surveiller [56]	A éviter/ Surveiller/ Alternative Ibuprofène
Acide méfénamique	A éviter	Non renseigné	Généralement compatible	A éviter/ Surveiller [39]	Courte durée possible
Acide niflumique	A éviter	Non renseigné	Non renseigné	Utilisation possible/ Surveiller [39]	Possible/ Alternative : Ibuprofène, Kétoprofène
Phénylbutazone	A éviter	Non renseigné	Non renseigné	Contre indiqué [39]	Contre indiqué
Célécoxib	Contre indiqué	Généralement compatible	Non renseigné	Utilisation possible/ Surveiller [56]	Possible/ Surveiller Alternative : Ibuprofène
Nimésulide	A éviter	Non renseigné	Non renseigné	A éviter [56]	A éviter

2.3.3.3. Antihistaminiques H1

- Antihistaminiques non anticholinergiques

Les données sur ces antihistaminiques sont peu nombreuses : les études n'ont été réalisées que chez l'animal ou sont quasi inexistantes ; la majorité d'entre elles n'étant que des cas témoins. La plupart de ces molécules ont une demi-vie longue, du fait d'une prise unique quotidienne. Elles ne seraient donc pas recommandées d'après le Vidal [73]. La présence de métabolites actifs, comme la *desloratadine* (de la loratadine) et la *fexofénadine* (de la terfénadine), n'est pas non plus en faveur d'un usage pendant l'allaitement. Et pourtant, ces deux substances ainsi que la *cétirizine*, la *lévocétirizine*, la *loratadine* sont couramment données aux mères allaitantes, sans qu'il n'y ait eu de problème majeur pour leurs enfants [80]. Certaines sont fortement liées aux protéines plasmatiques, et toutes ne sont pas excrétées à plus de 1% de la dose maternelle dans le lait (environ 3% pour la cétirizine, mais chez l'animal ; 0,46% pour la loratadine et 1,1% pour la desloratadine après administration de 40mg de loratadine ; et moins de 0,1% de fexofenadine [56,115]). Tous ces antihistaminiques sont peu sédatifs chez l'adulte, donc chez l'enfant. Trois cas d'enfants irritables ont été rapportés lorsque la mère était traitée avec la fexofenadine, mais sans conséquence. Il faut toutefois avoir à l'esprit qu'il existe un risque potentiel de torsades de pointes avec la fexofénadine, à utiliser sous surveillance. [39, 65,106]

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CRAT	Propositions
Cétirizine	Non recommandé	Généralement compatible	Non renseigné	Possible/ surveiller [39]	Possible/ surveiller
Lévocétirizine	Non recommandé	Généralement compatible	Non renseigné	Possible/ surveiller [81]	Possible/ surveiller
Loratadine	A éviter	Compatible	Compatible	Possible/ surveiller [39]	Compatible alternative : Cétirizine
Desloratadine	Pas recommandé	Généralement compatible	Non renseigné	Possible/ surveiller [81]	Possible/surveiller Alternative : Loratadine
Fexofénadine	Déconseillé	Généralement compatible	Généralement compatible	Possible/ surveiller [81]	Possible/ Surveiller
Ebastine	Déconseillé	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	A éviter/ Alternative cétirizine
Mizolastine	Pas recommandé	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	A éviter/ Alternative cétirizine
Oxatomide	Déconseillé	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	A éviter/ Alternative cétirizine

- Antihistaminiques anticholinergiques

Peu de données sont disponibles sur ces antihistaminiques. Une sédation n'est pas exclue lors de leur utilisation, autant chez la mère que chez l'enfant (de l'ordre de 1,6% avec l'hydroxyzine). Quelques cas d'irritabilité et de coliques (10% sous hydroxyzine) [61] ont été signalés suite à une enquête téléphonique, une surveillance n'a pas été jugée nécessaire. De ce

fait, ils ne sont pas recommandés lors de l'allaitement d'après le Vidal [73] et les autres sources d'informations. Thomas Hale [58] estime pourtant l'usage d'**hydroxyzine** compatible, car métabolisée en cétirizine. Et pour minimiser les risques, une prise unique après la dernière tétée est envisageable. Ces traitements doivent néanmoins être occasionnels, ou leur préférer les antihistaminiques non sédatifs.

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH	Propositions
Hydroxyzine	Non renseigné	Compatible	Non renseigné	Non renseigné	Possible/ surveiller Alternative : cétirizine, loratadine
Dexchlorphéniramine	Non recommandé	Modérément compatible	Non renseigné	Possible/ surveiller [39]	Possible/ surveiller Alternative : cétirizine, loratadine
Méquitazine	Possible sur courte durée	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Possible/ surveiller Alternative : cétirizine, loratadine

2.3.3.4. Gastroentérologie

- Anti sécrétoires gastriques

La femme allaitante peut être confrontée à des problèmes gastriques tels que le reflux gastro-œsophagien, l'hyperacidité gastrique voire l'ulcère gastrique ou duodéal. Quels médicaments seraient indiqués dans sa situation ?

○ Antihistaminiques H₂

Tous les antihistaminiques H₂ passent dans le lait maternel en proportion différente. Il semblerait en effet que la *famotidine* soit excrétée en moindre quantité que la *cimétidine* et la *ranitidine*. Pour en juger, les rapports [Lait] / [Plasma] sont respectivement de 0,41 à 1,78 pour la famotidine, 4,6 à 11,8 pour la cimétidine et 0,6 à 23,7 pour la ranitidine [58]. Cela suggère que leur utilisation doit être prudente selon le CNIMH [39], ou même totalement à exclure selon le Vidal [73]. Les données s'avèrent insuffisantes pour déterminer avec certitude leur innocuité pour l'enfant. Rappelons aussi que ces trois molécules sont employées en pédiatrie, lorsque les traitements habituels du reflux gastro-œsophagien du nourrisson ne sont pas efficaces (à raison de 5-20mg/kg/j pour la cimétidine, 2-4mg/kg/j pour la ranitidine et 1-2mg/kg/j pour la famotidine) [58,116]. Cela peut être en faveur d'un usage compatible avec l'allaitement en prise unique vespérale et en supprimant la tétée pendant la nuit, sur la base d'une demi-vie courte (entre 2 et 3.5 heures selon les molécules). Il faut également avoir à l'esprit que la cimétidine interfère avec l'élimination d'autres médicaments. Les précautions d'usage sont de mise si l'enfant reçoit lui-même un traitement, avec lequel la cimétidine qu'il recevrait par le biais du lait maternel peut interagir. Le choix le plus judicieux serait alors la famotidine, d'après Thomas Hale [58].

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH/CRAT	Propositions
<i>Cimétidine</i>	A éviter	Généralement Compatible	Généralement Compatible	A éviter/ Surveiller [39,81]	Possible/surveiller Alternative : Famotidine
<i>Ranitidine</i>	A éviter	Généralement Compatible	Non renseigné	Compatible [81]	Possible/surveiller Alternative : Famotidine
<i>Famotidine</i>	Non recommandé	Compatible	Non renseigné	Compatible [81]	Possible/ surveiller

○ Inhibiteurs de la pompe à protons

En ce qui concerne les inhibiteurs de la pompe à protons, les données sont relativement faibles sur leur passage dans le lait maternel et donc leurs effets cliniques. Ce que nous savons, c'est qu'ils sont tous détruits rapidement au contact du pH gastrique acide (10 minutes pour l'**oméprazole** à pH 4). Par conséquent, quelque soit la quantité ingérée par l'enfant, elle ne devrait pas engendrer d'effets secondaires. Il semblerait que moins de 1% de la dose maternelle soit excrétée dans le lait pour l'oméprazole [117] et de l'ordre de 0,02% à 0,14% pour le **pantoprazole** [58,118]. De plus, ces traitements peuvent être utilisés en pédiatrie en cas de RGO sévère. Au vue de ces constatations, Thomas Hale [58] place en première intention le pantoprazole, contrairement aux autres sources d'informations qui ne les recommandent pas.

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH/CRAT	Propositions
Lansoprazole	Pas d'études A éviter	modérément Compatible	Non renseigné	Ne peut se prononcer [39]	Possible/surveiller Alternative : Oméprazole/Famotidine
Oméprazole	A éviter	Généralement Compatible	Non renseigné	Possible/ Surveiller [81]	Possible/surveiller Alternative : Famotidine
Pantoprazole	Pas d'études A éviter	Compatible	Non renseigné	Possible/ Surveiller [81]	Possible/surveiller Alternative : oméprazole
Rabéprazole	Non recommandé	Modérément Compatible	Non renseigné	Non renseigné	A éviter/surveiller Alternative : Oméprazole

- Pansements gastriques et antiacides

Les pansements gastriques tels que le *sucralfate*, les *argiles* et les *silicones* ; de même que les *sels d'aluminium*, de *calcium* ou de *magnésium* et le *bicarbonate de sodium* n'ont pas fait l'objet d'études approfondies sur leur passage lacté éventuel. Il n'y a qu'un faible pourcentage (1 ou 2%) de la dose absorbée atteint la circulation sanguine, donc il est quasiment impossible de les retrouver dans le lait maternel. Certains ions, au contraire, peuvent poser problème. Le calcium apporté par la mère ne modifie pas le taux lacté. L'aluminium et le bicarbonate de sodium passent dans le lait et peuvent éventuellement induire respectivement des troubles digestifs et une alcalose métabolique chez le nourrisson, lors d'une utilisation prolongée. Mis à part les produits contenant ces sels, tous peuvent être utilisés pendant l'allaitement sans risque selon les sources d'informations. [51, 115, 116, 119]

- Antispasmodiques

Aucune étude ne traite de la compatibilité des antispasmodiques chez la femme allaitante, ou les données se contredisent. Et pourtant, certains sont utilisés régulièrement et n'ont pas posé de problèmes : c'est ce que l'on observe pour le *phloroglucinol*, la *trimébutine* et la *mébévérine*. On suggère d'éviter le *pinavérium* par principe de précaution. [39,81]

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH/CRAT	Propositions
Phloroglucinol	A éviter	Non renseigné	Non renseigné	Possible [81]	Possible
Trimébutine	Possible	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Possible
Mébévérine	Déconseillé	Non renseigné	Non renseigné	Possible [39]	Possible
Pinavérium	A éviter	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	A éviter

- Laxatifs

Parce que les problèmes de constipation concernent plus largement les femmes, les mères peuvent avoir recours à des laxatifs, prescrits ou non. Peu de données sur le sujet sont disponibles à ce jour. La majorité des références [39, 56, 58, 115, 119] considèrent que tous les laxatifs peuvent être compatibles avec l'allaitement à des degrés divers. La plupart de ces médicaments sont peu ou pas résorbés, et pourtant certains se retrouvent dans le lait maternel en faible quantité [120]. Ce qui conditionne l'apparition d'effets indésirables chez le nourrisson, vont être la dose absorbée et la durée du traitement. Aucun effet secondaire majeur n'a été rapporté quelque soit la molécule, si ce n'est de rares cas de diarrhées avec le *bisacodyl*, les *composés anthracéniques* et les *laxatifs osmotiques* à fortes doses [39,121]. De plus, la *paraffine* diminue l'absorption des vitamines liposolubles ADEC et donc peut

entraîner des carences au long cours [39,56]. Le premier choix serait alors les *laxatifs de lest*. [39, 56, 115]

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH	Propositions
Laxatif de lest (Mucilage)	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Possible [39]	Possible
Laxatif lubrifiant (Paraffine)	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Possible/surveiller [39]	Possible/ surveiller
Laxatif osmotique (Sucre et polyol)	Non renseigné	Modérément compatible	Non renseigné	Ne peut se prononcer	Possible/ surveiller
Laxatif stimulant (Anthracénique)	A éviter	Modérément compatible	Généralement compatible	Possible/ surveiller[39]	Possible/ surveiller
Bisacodyl	Par prudence éviter	Généralement compatible	Non renseigné	Possible/ surveiller[39]	Possible/ surveiller

- Anti diarrhéiques

Beaucoup d'entre eux sont en vente libre, mais sont-ils indiqués pour une femme allaitante ?

La plupart ne sont que faiblement, voire pas du tout, résorbés par voie orale (0,3% pour le *lopéramide* par exemple) [122], ce qui limite le passage dans le lait maternel. Les études sont quasi inexistantes dans le domaine, mais le recul sur leur usage se veut rassurant. Seule une prodrogue du lopéramide a été donnée à 6 femmes allaitantes dans le proche post-partum, à raison de deux doses de 4mg. Les taux lactés trouvés sont de 0,18µg 12h après la 1^{ère} dose et 0,27µg 6h après la 2^{de} ; soit nettement moins que la dose pédiatrique recommandée (0,8 à 0,24mg/kg/j) [122]. Aucun effet indésirable notable n'a été signalé suite à son utilisation, de même pour les autres molécules *racécadotril*, *argile*, *charbon* et autres *substances d'origine microbiennes*. De plus, tous peuvent être utilisés en pédiatrie. Par conséquent, leur utilisation est compatible avec l'allaitement sur une courte durée, en privilégiant les produits adsorbants,

puis le lopéramide à moindre dose (4mg/j par précaution) associé aux mesures hygiéno-diététiques. [39, 55, 115]

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH/CRAT	Propositions
Lopéramide	Possible si courte durée	Généralement compatible	Généralement compatible	Possible [39]	Possible, 4mg/j et courte durée
Racécadotril	Ne doit pas être utilisé	Non renseigné	Non renseigné	Possible/ Surveiller [81]	Possible/ Surveiller
Argile, Charbon...	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Possible [39]	Possible 1 ^{er} choix
Substances D'origine Microbienne	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Possible	Possible

- Antiémétiques

Des nausées gênantes et plus ou moins importantes requièrent l'usage d'un antiémétique. Autant la **dompéridone**, le **métoclopramide** que la **métopimazine** passent dans le lait maternel à des taux plus ou moins variables selon les études : moins de 0,1% de la dose maternelle pour la dompéridone [81,123] et moins de 10% pour le métoclopramide [124] (les données au sujet de la métopimazine n'étant pas complètes). Ces valeurs n'engendrent pas (dompéridone) ou que peu d'effets secondaires (métoclopramide), le plus souvent à fortes doses 10 à 20 mg 2 à 3 fois par jour. Sont alors à surveiller les problèmes d'inconfort intestinal, de fatigue, de céphalées, de chute de cheveux chez la mère traitée par métoclopramide [125,126]. Des cas de troubles digestifs ont été également signalés chez les enfants, chez qui le taux sanguin de métoclopramide était plutôt élevé. Ce taux équivalait à celui faisant suite à l'administration par voie orale chez le nourrisson de 100 à 150 µg/kg. De plus, des effets neurologiques sont à

craindre, en raison de son passage possible de la barrière hémato-encéphalique : des risques d'anxiété pouvant aller jusqu'à la dépression chez la mère principalement. Il n'est donc pas recommandé de l'utiliser chez les femmes ayant des antécédents de dépression ou des sensibilités à ce niveau [39]. Outre leurs propriétés antiémétisantes, la dompéridone et le métoclopramide auraient des vertus galactogogues en augmentant le taux de prolactine sérique chez la mère. Leur efficacité, malgré les techniques recommandées pour réussir l'allaitement, n'est pas toujours démontrée face au placebo, sauf si le taux de prolactine est initialement bas, notamment chez les mères ayant accouché prématurément. Il n'y a pas encore de consensus sur les doses à employer, en général ce sont 10 mg 3 fois par jour de l'un ou l'autre, et jusqu'à 20 mg 3 fois par jour pour la dompéridone, sur une courte période allant de 7 à 14 jours [127,128]. Les études manquent sur les effets à plus long terme. Aux vues de ces données : faible passage lacté et absence de passage de la barrière hémato-encéphalique, il est préférable de conseiller la dompéridone pendant l'allaitement. [39,58]. Elle est d'ailleurs recommandée par le Dr Jack Newman, pédiatre et responsable d'une consultation de lactation à Toronto (Canada). [129]

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH/CRAT	Propositions
Dompéridone	Déconseillé	Compatible	Généralement compatible	Possible/ surveiller [39,81]	Possible Alternative : métoclopramide
Métoclopramide	Déconseillé si usage prolongé et prématuré	Généralement compatible	Effets non connus mais à considérer	Possible/ surveiller [39]	Alternative : dompéridone
Métopimazine	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Ne peut se Prononcer

2.3.3.5. Contraceptifs

L'allaitement exclusif à raison de six tétées par jour espacées de 4 heures maximum en journée et de 6 heures la nuit, assurerait sur une certaine durée une infertilité. Rappelons également qu'il est nécessaire qu'il n'y ait pas de retour de couche et que la lactation soit entretenue 6 mois au minimum, pour que le risque de grossesse soit inférieur à 2%. En effet, la succion bloque l'axe hypothalamo-hypophysaire, et par ce biais la sécrétion des hormones induisant l'ovulation (méthode de la MAMA) [130]. Cette protection peut être assurée jusqu'au sixième mois, mais est variable selon les femmes, l'âge de l'enfant... De ce fait, la mère peut faire rapidement la demande d'une méthode de contraception plus sécuritaire. D'ailleurs, la sortie de la maternité s'accompagne systématiquement d'une ordonnance comportant un contraceptif. Cependant la solution de choix serait les méthodes « locales », telles que les préservatifs, les spermicides ou les éponges, en raison de leur innocuité parfaite [131]. Cependant un coût parfois élevé et le respect des modes d'utilisation leur font préférer les méthodes chimiques. Une contraception, progestative ou combinée œstroprogestative, peut être utilisée relativement tôt après l'accouchement, si l'effet anovulatoire de l'allaitement n'est pas garanti. Avant les 15-20 premiers jours de post-partum et/ou avec des œstroprogestatifs fortement dosés, il semblerait que la production lactée soit diminuée avec l'arrêt précoce de l'allaitement, qui en découle [132]. Pour éviter ce genre de problème, il est préférable que la lactation soit bien établie avant la mise en place d'une contraception. Quant à la composition du lait, les données ne sont pas unanimes : selon les études un peu anciennes, les progestatifs augmenteraient la teneur en protéines, voire parfois celle des lipides ; ce qui n'est plus confirmé par les sources récentes [133 à 135]. Aucune répercussion sur la croissance pondérale ou comportement intellectuel et psychologique du bébé n'a été décelée avec ces méthodes. Toutefois quelques cas de perte de poids chez le bébé ont été signalés et attribués à la prise de contraceptifs sous *lévonorgestrel* pris avant le 15^{ème} jour, ainsi qu'avec les associations fortement dosées [116]. De même, le passage des molécules est tellement faible qu'il n'engendre pas de problème. Entre 3 et 4% de la dose maternelle de progestatifs microdosés atteignent le compartiment lacté, et deviennent indétectables dans le sérum du

nourrisson (à raison de 30µg/j de *lévonorgestrel* pris par 15 femmes à 8 semaines du post-partum [136] ou de 75µg de *désogestrel* pris par 10 femmes sur 1 à 4 cycles consécutifs [137]). Les taux lactés en œstrogènes retrouvés lors d'utilisation des associations œstroprogestatives faiblement dosées sont comparables à ceux correspondant à un cycle ovulatoire chez une femme allaitante non traitée (10ng avec 50µg d'*éthinyloestradiol* [138] versus 6-12ng). Cependant, ictère néonatal et gynécomastie transitoire peuvent apparaître suite à l'accumulation d'œstrogènes dans le lait, s'ils sont fortement dosés [39, 139, 140]. De même, ces méthodes combinées à dosage important d'œstrogènes ne sont donc pas recommandées. Il faut également tenir compte des contre-indications habituelles des contraceptifs, et se rappeler la diminution de la sécrétion lactée, que les œstroprogestatifs entraînent. La méthode de référence serait donc les progestatifs microdosés, tout aussi efficaces que les associations, sans les inconvénients.

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH	Propositions
Progestatifs seuls	Non renseigné	Généralement compatible	Généralement compatible	Possible/ Surveiller[39]	Possible/ surveiller
Oestroprogestatifs Combinés	Déconseillé CI relatives	Modérément compatible	Généralement compatible	Possible si faiblement dosés[39]	Possible si faiblement dosés et après 20 ^{ème} j

2.3.3.6. Antibiotiques / Antifongiques / Antiviraux

Les antibiotiques font partie des traitements les plus prescrits pendant l'allaitement. Le choix est alors vaste pour le médecin et plusieurs questions se posent : tout d'abord, est-ce nécessaire ? Si oui, tous passent dans le lait, lequel posera le moins de problèmes pour la mère et l'enfant ? Il ne faut pas oublier que la flore intestinale du nourrisson, et quelque part ses

défenses, est atteinte ; pouvant être responsable de diarrhées et de malabsorption de certains nutriments. Les effets sont doses dépendants et peuvent altérer une culture microbiologique pratiquée chez l'enfant. [141,142]

- Pénicillines

Ce sont les antibiotiques les mieux connus, les plus utilisés et les mieux tolérés. C'est également le cas chez la femme allaitante, tel qu'en jugent toutes les sources d'informations. Leur passage dans le lait maternel reste faible de l'ordre de 0,68 à 1,3mg/l après la prise de 1g par voie orale d'*amoxicilline* chez 6 femmes, soit moins de 0,95% de la dose maternelle [143] ou 0,2 à 0,4mg/l suivant la prise de 500mg per os de *cloxacilline* chez 2 femmes [144]. Les doses ingérées par le lait maternel sont nettement inférieures à celles utilisées en pédiatrie (moins de 1% pour l'*amoxicilline*). Les risques d'effets secondaires sont alors faibles, les plus connus étant les diarrhées, les éruptions cutanées, et les candidoses digestives, liées à une destruction partielle de la flore intestinale. Ils sont néanmoins plus importants avec l'association *amoxicilline* et *acide clavulanique* qu'avec l'*amoxicilline* seule [145], auxquels s'ajouteraient de rares cas de variation pondérale, de jaunisse et d'augmentation transitoire des enzymes digestives selon une étude regroupant 14 mères [146]. N'oublions pas non plus les cas d'allergie avérée à la famille des pénicillines. Ces antibiotiques sont donc compatibles avec l'allaitement, quelque soit la source d'information [39, 58, 147], seul le Vidal [73] les déconseillent si les effets indésirables sont trop gênants. Mais peut-on les connaître par avance ?

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH	Propositions
<i>Amoxicilline</i>	Possible sauf si effets secondaires chez enfant	Compatible	Généralement compatible	Possible/ Surveiller [39]	Possible/ surveiller
<i>Amoxicilline + Acide clavulanique</i>	Possible sauf si effets secondaires chez enfant	Compatible	Non renseigné	Possible/ Surveiller [39]	Possible/ surveiller
<i>Cloxacilline</i>	Suspendre allaitement	Généralement compatible	Non renseigné	Possible/ Surveiller [39]	Possible/ surveiller

- *Macrolides [148]*

Les macrolides peuvent présenter une alternative aux pénicillines, lorsqu'il existe une allergie avérée à cette classe d'antibiotiques. Tous passent dans le lait maternel, en quantité plus ou moins significative, mais inférieure aux doses utilisées en pédiatrie. Les données disponibles sont cependant relativement faibles. Pour exemple, pas d'étude définie, mais une constatation : 1g d'***azithromycine*** a été administrée à une mère allaitante dès le 1^{er} jour de post-partum J1, et 500 mg/j à J2 et J3. Les taux lactés mesurés s'échelonnent de 0,64mg/l 48h après la 1^{ère} dose à 2,8mg/l 30h après la 3^{ème} dose. L'enfant recevrait alors environ 0,42mg/kg/j, soit nettement moins que les 5 à 20mg/kg/j recommandés en pédiatrie [149]. Ces valeurs ne permettent néanmoins pas de préciser s'il s'agirait d'une accumulation dans le lait maternel, dû au caractère basique de la molécule. Car la demi-vie de ce composé est importante : de l'ordre de 48 à 68h [58] ; de même que sa biodisponibilité orale. Cette dernière caractéristique se retrouve également avec la ***clarithromycine*** et la ***roxithromycine***,

en comparaison avec les autres molécules de la famille. De ce fait, la quantité excrétée dans le lait sera d'autant mieux absorbée par l'enfant. Les échantillons de 12 femmes, ayant reçu 250mg 2 fois par jour de clarithromycine, ont révélé que seul 2% de la dose maternelle arrivent à l'enfant, malgré un rapport de concentration lait/plasma élevé (supérieur à 1) [150]. En ce qui concerne la roxithromycine, moins de 0,05% d'une dose de 300mg est excrété dans le lait sur 12h. Les quantités absorbées en pristinamycine par l'enfant n'excèdent pas les 10% des posologies employées en pédiatrie [141]. Pas d'effets secondaires ont été signalés, mais des troubles digestifs restent envisageables : nausées, vomissements, diarrhées. Une étude rétrospective a mis en évidence, avec réserves, un taux plus élevé (2,3 à 3 fois) de sténose du pylore chez des enfants dont la mère avait été traitée avec l'*érythromycine* durant les 3 premiers mois de post-partum [151,152]. La relation avec ces médicaments reste à établir. Les macrolides aux doses habituelles sont donc compatibles avec l'allaitement ; mis à part peut être la *spiramycine* et la *pristinamycine*, où les troubles digestifs semblent plus gênants. Rappelons aussi qu'ils ont la capacité d'inhiber le cytochrome P450 de plusieurs médicaments et notamment ceux à faible marge thérapeutique tels que la théophylline, la caféine ou la digoxine. Il faudra donc redoubler de vigilance si l'enfant prend ces traitements et reçoit via le lait maternel des macrolides.

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH/Autres	Propositions
<i>Azithromycine</i>	Adapté au cas par cas	Généralement compatible	Non renseigné	Généralement compatible [59,148]	Possible/ Surveiller
<i>Clarithromycine</i>	Possible sauf si effets secondaires chez enfant	Généralement compatible	Non renseigné	Ne peut se prononcer [39]	Possible/ Surveiller
<i>Josamycine</i>	Non exploitable	Non renseigné	Non renseigné	Possible/ Surveiller[39]	Possible/ Surveiller
<i>Roxithromycine</i>	Non exploitable	Non renseigné	Non renseigné	Possible [39]	Possible/ Surveiller
<i>Spiramycine</i>	Déconseillé	Non renseigné	Non renseigné	A éviter/ Surveiller[39]	A éviter/ Surveiller
<i>Pristinamycine</i>	Possible sauf si effets secondaires chez enfant	Non renseigné	Non renseigné	Ne peut se prononcer [39]	A éviter/ Surveiller

- Céphalosporines [147]

D'après les sources d'informations, il semblerait que ce soit une classe d'antibiotiques bien tolérée et peu susceptible de poser problème. Les céphalosporines peuvent être utilisées en cas d'allergie aux pénicillines, une allergie croisée pouvant toutefois être envisagée. Le passage dans le lait est difficilement quantifiable pour la plupart des composés, mais existe. Les taux lactés sont souvent indétectables, de suite ou rapidement après la prise. Par exemple, le ***céfactor*** avoisine les 0% dans le lait maternel, après administration de 250mg par voie orale

chez 2 femmes allaitantes, dès la 1^{ère} heure pour l'une et après la 5^{ème} pour la seconde (0,15 à 0,19mg/l entre les 2 et 4h) [153]. De même, on a noté chez une mère que 100mg de *céfixime* restent indétectables dans le lait jusqu'à 6 heures après la prise [58]. Les taux lactés du *cefepodoxime* et de son métabolite actif correspondent à 0%, 2% et 6% des taux plasmatiques maternels après 4h chez 3 femmes ayant reçu 200mg par voie orale. Le rapport des concentrations lait/plasma a été évalué à 0-0,16 pour ce composé [58]. Pour les autres molécules telles que le *céfuroxime*, la *ceftriaxone* ou le *céfotaxime*, les concentrations lactées restent faibles. En moyenne 0,37mg/l à la 3^{ème} heure suivant une dose de 750mg en IV pour le céfuroxime [154]; 0,5mg/l et 0,7mg/l respectivement à J3 pour 20 mères ayant reçu 1g en IV ou en IM de ceftriaxone [155]; ou entre 0,29 et 1,57mg/l à J4 observés chez 5 femmes qui été traitées avec 2g 2x/j sur 4j de céfotaxime [156]. Rappelons également que la ceftriaxone présente une longue demi-vie dans le lait entre 13 et 17heures, entraînant un risque d'accumulation, notamment lors de traitement prolongé (concentration maximale mesurée chez une femme de 7,89mg/l sur 7jours d'injection) [157]. La plupart des composants ont une faible biodisponibilité orale. De ce fait malgré un passage dans le lait, les effets se limitent en général à l'intestin, par modification la flore digestive, pouvant entraîner des diarrhées chez l'enfant. Les autres manifestations indésirables sont comparables aux pénicillines avec troubles digestifs, allergie, sensibilisation et développement de résistances [147]. Cependant, ils restent théoriques dans la mesure où aucun lien de causalité n'a encore été établi. De plus cette classe d'antibiotiques est utilisée en pédiatrie, et les doses reçues via le lait sont nettement inférieures aux posologies recommandées chez l'enfant. Mis à part la ceftriaxone (seconde intention), les céphalosporines sont considérées comme compatibles avec l'allaitement, pour la majorité des sources d'informations disponibles [39, 58, 74, 75, 147].

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH/CRAT	Propositions
<i>Céfaclor</i>	Possible sauf si effets secondaires chez enfant	Généralem ent compatible	Non renseigné	Généralemen t compatible [81]	Possible/ surveiller
<i>Céfixime</i>	Non renseigné	Généralem ent compatible	Non renseigné	Possible/ Surveiller [39]	Possible/ surveiller
<i>Céfotiam</i>	Non exploitable	Non renseigné	Non renseigné	Possible/ Surveiller [81]	Possible/ surveiller
<i>Cefpodoxime</i>	Possible sauf si effets secondaires chez enfant	Généralem ent compatible	Non renseigné	Généralemen t compatible [81]	Possible/ surveiller
<i>Céfotaxime</i>	Possible sauf si effets secondaires chez enfant	Généralem ent compatible	Généralemen t compatible	Possible/ Surveiller [39]	Possible/ surveiller
<i>Céfuroxime</i>	Possible sauf si effets secondaires chez enfant	Généralem ent compatible	Non renseigné	Possible/ Surveiller [39]	Possible/ surveiller
<i>Ceftriaxone</i>	Possible sauf si effets secondaires chez enfant	Généralem ent compatible	Généralemen t compatible	Possible/ Surveiller [39]	Possible/ surveiller

- Tétracyclines [148]

Les tétracyclines sont contre-indiquées pendant la grossesse et chez les enfants, en raison des risques de coloration des dents, d'une fixation sur les os avec ralentissement de la croissance, de troubles digestifs et de photosensibilisation principalement. On peut alors penser qu'il en est de même pour l'allaitement. Or il semblerait que ces antibiotiques soient faiblement absorbés par l'enfant via le lait maternel. En effet, en raison de leur affinité pour le calcium et d'une faible solubilisation par l'achlorhydrie gastrique, on observe une inactivation de ces composés, notamment les plus anciens [39]. Cette complexation concerne moins la *doxycycline* et la *minocycline*, donc elles seront en concentrations plus importantes dans le lait. Aussi 15 femmes ont pris 200mg de doxycycline par voie orale et 100mg dans les 24heures. On a relevé des taux de l'ordre de 0,77mg/l à la 3^{ème} heure suivant la 2^{ème} dose et 0,38mg/l à la 24^{ème} heure [158]. Une autre étude a déterminé que l'enfant recevait environ 6% de la dose maternelle via le lait. Après administration par voie orale de 200mg de minocycline chez 2 mères, les concentrations mesurées pendant 12heures étaient comprises entre 0,5 et 0,8mg/l. De plus, ces deux composés ont des demi-vies longues de l'ordre de 15 à 25h, d'où on peut supposer un risque d'accumulation en cas de traitement prolongé (au-delà de 3 à 4 semaines) [159]. De rares cas de coloration du lait en noir ont été rapportés sous minocycline lors de prises de 150mg/j pendant plus de 4 semaines, par chélation du fer [58]. Les données sont peu nombreuses sur la *lymécycline*, mais rejoignent celles des autres molécules. Pour ces raisons, les tétracyclines ne présentent pas un premier choix thérapeutique, mais une utilisation si nécessaire sur une courte période peut être envisagée, sans interruption de l'allaitement.

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH/Autres	Propositions
Doxycycline	Déconseillé	Modérément compatible	Non renseigné	A éviter/ Surveiller [39]	A éviter/ Surveiller/ Possible si courte durée
Lymécycline	Déconseillé	Non renseigné	Non renseigné	A éviter/ Surveiller [56]	A éviter/ Surveiller
Minocycline	Déconseillé	Généralement compatible	Non renseigné	A éviter/ Surveiller [39]	A éviter/ Surveiller/ Possible si courte durée

- Aminosides [148]

Les aminosides ont une structure moléculaire qui limite leur passage membranaire, et donc leur présence dans le lait. De plus, leur biodisponibilité orale est faible, nécessitant un usage parentéral ou alors impliquant un effet local au niveau du tractus digestif. Les concentrations lactées semblent relativement faibles, voire indétectables pour la plupart des composés. En effet, l'*amikacine* administrée à raison de 100mg en IM n'est présente qu'à l'état de traces dans le lait maternel de 2 mères après 6heures [160], de même si la dose passe à 200mg [161]. 80mg de *tobramycine* toutes les 6heures donnent des résultats identiques chez 5 femmes, sauf pour l'une d'entre elles où les taux avoisinent les 0,4 à 0,52mg/l [162]. En ce qui concerne la *gentamicine* et la *streptomycine*, les valeurs sont plus importantes dans le lait : 420µg/l à 1h, 480µg/l à 3h, 490µg/l à 5h et 410µg/l à 7h suivant l'administration à 10 mères de 80mg IM 3 fois par jour de gentamicine, mais non détectables dans le sérum de l'enfant [163] ; alors que 1g IM de streptomycine donné à la mère laisse passer 0,3-0,6mg/l dans le lait, soit 2 à 3% des taux plasmatiques [164]. Les effets secondaires à redouter, de par leur présence dans le tube digestif de l'enfant, sont les diarrhées et les candidoses. Un cas a notamment été signalé de selles hémorragiques chez un nourrisson lorsque la mère était traitée par l'association gentamicine et clindamycine [165]. L'oto-néphrotoxicité connue des aminosides ne devrait

pas poser de problème chez l'enfant, du fait des faibles concentrations sériques. Un arrêt de l'allaitement ne semble pas nécessaire selon certaines sources [58, 74, 75, 148], alors que d'autres, par mesure de prudence, le recommande [39,73]. Cependant, les données à ce sujet sont peu abondantes pour le confirmer. Rappelons également que le nouveau-né présente une insuffisance rénale physiologique, ce qui peut engendrer une accumulation et donc potentialiser les effets néfastes. Une accumulation dans le lait est aussi à redouter si la mère a elle-même une clairance rénale diminuée ; le compartiment lacté devenant une voie d'élimination annexe. Les risques encourus semblent acceptables, les aminosides sont tout de même considérés comme compatibles avec l'allaitement, moyennant une surveillance étroite.

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH	Propositions
Amikacine	Déconseillé	Généralement compatible	Non renseigné	A éviter/ Surveiller[39]	Possible/ Surveiller
Gentamicine	Passage négligeable	Généralement compatible	Généralement compatible	A éviter/ Surveiller[39]	Possible/ Surveiller
Nétilmicine	Passage très faible	Modérément compatible	Non renseigné	A éviter/ Surveiller [39]	A éviter/ Surveiller
Streptomycine	Passage dans le lait	Modérément compatible	Généralement compatible	A éviter/ Surveiller[39]	A éviter/ Surveiller
Tobramycine	Interrompre allaitement ou traitement	Modérément compatible	Non renseigné	A éviter/ Surveiller [39]	A éviter/ Surveiller

- Glycopeptides [147]

Les données sur les glycopeptides sont peu abondantes et souvent contradictoires. On sait que la **vancomycine** a une faible biodisponibilité orale, si l'intestin ne présente pas d'inflammation. Elle est donc utilisée par voie parentérale dans les cas spécifiques de

résistances aux autres traitements, ou alors par voie orale pour les colites pseudomembraneuses. De ce fait, les concentrations lactées restent faibles : 12,7mg/l à la 4^{ème} heure suivant une perfusion d'1g toutes les 12h sur 7j. La dose reçue par l'enfant est évaluée à 1,9mg/kg/j, soit l'équivalent de 4,8% de la dose orale pédiatrique (20-40mg/kg/j) [166]. Les effets secondaires digestifs ou de néphrotoxicité sont alors peu probables, mais à surveiller. Suite à ces informations, Thomas Hale [58] considère que la vancomycine est compatible avec l'allaitement, tandis que les autres sources [39,73] préfèrent le déconseiller par mesure de précautions. En ce qui concerne la *teicoplanine*, mis à part une longue demi-vie et un usage pédiatrique connus, les données sur son passage lacté sont quasi inexistantes, par prudence son utilisation n'est pas recommandée.

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH	Propositions
<i>Teicoplanine</i>	Ne doit pas être utilisé par prudence	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Ne peut se prononcer
<i>Vancomycine</i>	Déconseillé	Compatible	Non renseigné	A éviter/ Surveiller [39]	Possible/ surveiller

- *Fluoroquinolones* [148]

Les fluoroquinolones ont longtemps été contre-indiquées chez les enfants et les femmes enceintes et allaitantes, du fait des risques d'arthropathies constatées chez l'animal. Des études récentes [167 à 169] remettent en cause ces recommandations, et l'usage en pédiatrie est plus largement répandu sans effets comparables rapportés. Leur passage dans le lait semble faible quelque soit la molécule étudiée. Ils sont indétectables pour la *norfloxacin* tout au long des 6 heures suivant l'administration de 200mg per os chez une mère [170]. Ils atteignent 3% de la dose pédiatrique recommandée pour la *ciprofloxacin* et l'*ofloxacin*, soit

respectivement 0,57mg/kg/j après 750mg ou 0,36mg/kg/j après 400mg, par voie orale toutes les 12h chez 10 femmes [171]. Les taux lactés restaient néanmoins mesurables 24h après la dernière dose. Pour les autres composés, soit les données manquent (*Loméfloxacine* et *Moxifloxacine*), soit sont évalués à 4-5% de la dose maternelle (*Lévofloxacine* et *Péfloxacine*) [81]. Des risques d'accumulation chez l'enfant sont à craindre pour la péfloxacine, en raison de sa longue demi-vie (14-15h). De rares cas d'arthropathie ont notamment été signalés avec cette molécule, lors d'usage en pédiatrie. Pas ou peu d'effets secondaires ont été constatés en règle générale, si ce n'est un cas de colite pseudomembraneuse chez un enfant de 2 mois dont la mère avait pris en automédication de la ciprofloxacine pendant 6 jours [172]. Les fluoroquinolones peuvent donc être considérées comme relativement compatibles avec l'allaitement, mais sur une courte durée et en privilégiant l'ofloxacine et la norfloxacine. Le manque de données sur les autres composés les déconseille, voire les contre-indique comme le suggère le Vidal [73]. Enfin pour limiter les risques d'effets indésirables, le délai entre la prise médicamenteuse et la tétée doit être supérieure à 4heures ; c'est ainsi qu'une prise vespérale de 500mg/j per os de ciprofloxacine pendant 10j, les taux sériques de l'enfant étaient indétectables ($\leq 30\mu\text{g/l}$) 2,7h après la tétée (cette dernière s'est faite 8h après la dose de médicament). [173]

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH/CRAT	Propositions
<i>Ciprofloxacin</i>	Contre indiqué	Modérément compatible	Généralement compatible	Possible ou A éviter/ surveiller [39]	A éviter/ Alternatives : Norfloxacin, Ofloxacin
<i>Lévofloxacin</i>	Contre indiqué	Modérément compatible	Non renseigné	A éviter [81]	A éviter/Alternatives : Norfloxacin, Ofloxacin
<i>Loméfloxacin</i>	Contre indiqué	Modérément compatible	Non renseigné	A éviter [81]	A éviter/Alternatives : Norfloxacin, Ofloxacin
<i>Moxifloxacin</i>	Contre indiqué	Modérément compatible	Non renseigné	A éviter [81]	A éviter/Alternatives : Norfloxacin, Ofloxacin
<i>Norfloxacin</i>	Contre indiqué	Modérément compatible	Non renseigné	Possible ou A éviter/ surveiller [39]	Possible sur courtes durées
<i>Ofloxacin</i>	Contre indiqué	Généralement compatible	Généralement compatible	Possible ou A éviter/ surveiller [39]	Possible/ Alternatives : Norfloxacin
<i>Péfloxacin</i>	Contre indiqué	Non renseigné	Non renseigné	Possible ou A éviter surveiller [39]	A éviter/ Alternatives : Ofloxacin, Norfloxacin

- Antibiotiques divers

Les données sur ces antibiotiques sont peu nombreuses, concernant leur passage dans le lait maternel. Il semblerait qu'il soit relativement faible, car ces composés sont peu absorbés, du fait d'une forte liaison aux protéines plasmatiques (97 à 99,8%) pour *l'acide fusidique*, ou d'une biodisponibilité orale diminuée par l'acidité gastrique et la présence d'aliments pour la *fosfomycine*. Une étude a montré un taux lacté de 0,02mg/l pour l'acide fusidique et une absorption par l'enfant de l'ordre de 0,005mg/kg/j, soit nettement inférieur à la posologie pédiatrique recommandée (40 à 80mg/kg/j) [56,115]. Aux vues de ces données, les effets indésirables semblent être écartés et son utilisation peut être possible pendant l'allaitement avec précautions, et en cas de nécessité absolue.

Une dose de 3g par voie orale de fosfomycine est sécrétée dans le lait à hauteur de 10% de la concentration plasmatique maternelle, selon ses propriétés pharmacocinétiques évaluées par Kirby WM [174]. Pas d'effets secondaires notables n'ont été signalés suite à cette administration chez l'enfant, alors que l'on sait qu'elle peut entraîner chez la mère des nausées, des vomissements, des diarrhées, des céphalées, et plus sévères encore : œdème, aplasie, nécrose hépatique et mégacôlon toxique [175]. Les doses ingérées par le nourrisson via le lait semblent être inférieures aux posologies pédiatriques recommandées (100-200mg/kg/j). Son usage en dose unique ne posant apparemment pas de problème, peut être envisagé dans cette indication lors de l'allaitement.

Concernant le cotrimoxazole, association de sulfaméthoxazole et de triméthoprime, son utilisation chez la femme allaitante ne pose pas de soucis, dès lors que son enfant ne présente pas de prématurité, ni d'ictère, ni de déficit en G6PD. En effet, son excrétion lactée est faible de l'ordre de 2% de la dose maternelle pour le sulfaméthoxazole et de 6% pour le triméthoprime. L'enfant recevrait alors environs 0,68mg/kg/j du premier composé et 0,45mg/kg/j pour le second, soit moins que les doses pédiatriques de 40mg/kg/j et de 8mg/kg/j ; lorsque la mère reçoit 800mg et 320mg/j [176]. De plus, aucun effet secondaire n'a été rapporté lors de ces traitements. Le cotrimoxazole est alors considéré comme compatible avec l'allaitement avec les réserves émises auparavant.

Cependant, de plus amples études seraient nécessaires pour ces composés pour affirmer réellement leur innocuité.

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH	Propositions
Acide fusidique	Passage en petites quantités	Non renseigné	Non renseigné	Possible/ Surveiller [39]	Possible/ surveiller
Sulfaméthoxazole + triméthoprim	CI si nouveau né de moins d'un mois	Modérément compatible	Non renseigné	A éviter/ Surveiller [39]	Possible, sauf si déficit en G6PD
Fosfomycine	Déconseillé	Modérément compatible	Non renseigné	Possible/ Surveiller [39]	Possible/ Surveiller

- Antifongiques : Dérivés azoliques et Imidazolés [175]

Les antifongiques passent tous dans le lait maternel, mais leur absorption par l'enfant reste faible dans la plupart des cas. Aussi, le **kétoconazole** et l'**itraconazole** nécessitent un pH acide pour être absorbés, or on sait que le nourrisson présente une hypo-acidité gastrique. Ce phénomène en limite alors les effets. Les doses ingérées via le lait sont nettement inférieures aux posologies pédiatriques utilisées : soit 0,033 à 0,06mg/kg/j (au lieu de 3 à 6mg/kg/j) de kétoconazole lorsque la mère a pris 200mg/j pendant 10j [177] ; et 0,02mg/kg/j (au lieu de 3 à 5mg/kg/j) après prise de 2 fois 200mg d'itraconazole à 12h d'intervalle par 2 femmes [58]. Quant au **fluconazole**, les taux lactés suivant une dose de 150mg vont de 0,98µg/ml à 2,93µg/ml respectivement 48 et 2 heures après ; alors que les taux plasmatiques sont plus élevés de 1,19 à 6,4µg/ml aux mêmes moments. Le rapport des concentrations lait/plasma est alors évalué à 0,85. Malgré cela, l'enfant ne reçoit effectivement qu'environ 5,8% des doses pédiatriques (3 à 12mg/kg/j selon les indications) [178,179]. Tous ces composés sont bien tolérés, dans la mesure où aucun effet secondaire n'a été rapporté chez l'enfant. Par contre, chez la mère on peut observer des troubles gastro-intestinaux, une hépatotoxicité et des rashes cutanés principalement. Il faut avoir à l'esprit également que ces antifongiques sont inhibiteurs enzymatiques du cytochrome P450 et donc peuvent augmenter la toxicité des

certaines médicaments que l'enfant pourrait prendre, tels que la théophylline, la digoxine, la carbamazépine ou la phénytoïne par exemple. Selon les sources d'informations consultées, leur compatibilité avec l'allaitement n'est pas identique. En effet, pour certaines, l'itraconazole présente le 1^{er} choix en termes de dérivés azolés [175], du fait de sa faible absorption et l'absence d'effets secondaires. Alors que pour Thomas Hale [58], le Fluconazole peut être utilisé en priorité, notamment pour traiter les candidoses mammaires profondes résistantes, à raison de 100 à 200mg/j sur plusieurs semaines. Le Vidal [73] et autres [39] conseillent, au contraire, de suspendre l'allaitement sur au moins 4 jours après la prise médicamenteuse, période où 90% de la molécule est éliminée ; voire le contre-indiquent et principalement chez les prématurés.

Le *métronidazole* fait partie des molécules bien étudiées par rapport à son excrétion lactée. Quelque soit les doses administrées à la mère, celles reçues par l'enfant étaient nettement inférieures à celles employées en pédiatrie, de l'ordre de 10%. Une étude a porté sur 10 nourrissons dont la mère avait pris 200mg per os de métronidazole. Les taux plasmatiques mesurés alors étaient de 0,28 à 0,4mg/l pour deux d'entre eux et indétectables pour trois autres 8 et 12h après la dose [180]. Aucun effet secondaire n'a été signalé, mis à part un cas isolé d'intolérance au lactose et de diarrhée [181]. D'autres risques peuvent être envisagés et seraient candidose oropharyngée, rejet du lait à cause du goût métallique et des effets mutagènes décrits chez l'animal. Ces effets sont dose-dépendants : certaines données ont montré que les doses reçues par l'enfant peuvent s'avérer élevées et significatives cliniquement [148]. Des taux plasmatiques chez le nourrisson avoisinant les 16 à 19% de ceux de la mère après ingestion de 600 à 1200mg/j [182]. C'est pourquoi certains auteurs conseillent de suspendre l'allaitement pendant 12 à 24h après une dose unique, voire le contre-indique en cas de traitement prolongé [39,73]. Rappelons tout de même que le métronidazole peut être utilisé en pédiatrie à raison de 7,5 à 30 mg/kg/j. Il peut être compatible avec l'allaitement sur une courte période et sous surveillance.

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CRAT/Autres	Propositions
Fluconazole	Contre indiqué	Généralement compatible	Généralement compatible	Possible/ Surveiller [81]	Possible/ surveiller
Itraconazole	Passe dans le lait, CI si prise de cisapride	Généralement compatible	Non renseigné	1 ^{er} choix [175]	Possible/ Surveiller/ alternative : Fluconazole
Kétoconazole	Passe dans le lait, CI si prise de cisapride	Généralement compatible	Généralement compatible	Possible/ Surveiller [175]	Possible/ Surveiller/ alternative : Fluconazole
Métronidazole	A éviter	Généralement compatible	Effets non connus mais à considérer	A éviter/ Surveiller ou CI [39]	A éviter/ Surveiller

- Polyènes et autres antifongiques [175]

Les données disponibles sur le passage lacté de ces antifongiques sont relativement faibles, basées sur les caractéristiques des produits ; aucune étude n'a été réalisée. Aussi l'**amphotéricine B** possède un poids moléculaire important, présente une forte liaison protéique et une faible biodisponibilité orale. De part ces propriétés, la probabilité de la retrouver dans le lait semble faible, de même que son absorption par l'enfant [183]. De nouvelles formes de cette molécule ont été commercialisées pour en limiter les effets néphrotoxiques et permettre d'augmenter les concentrations thérapeutiques. Il s'agit de la forme liposomale, dont le passage lacté peut être également augmenté. De ce fait, on pourrait penser qu'il vaudrait mieux l'éviter, mais rappelons que l'amphotéricine est largement utilisée en pédiatrie à fortes doses. Par conséquent, ce ne sont pas les faibles quantités reçues via le lait qui seront néfastes. A l'opposé la forme liée à des phospholipides s'en trouve alourdie,

diminuant les risques de transfert dans le lait. A l'amphotéricine, est souvent associé la *flucytosine*, notamment lorsque le pronostic vital est mis en cause. D'après ces caractéristiques pharmacocinétiques : bonne biodisponibilité orale, faibles poids moléculaire et liaison plasmatique, cette molécule peut passer facilement dans le lait et être absorbé par l'enfant. En raison des effets secondaires importants (troubles gastro-intestinaux et atteintes médullaires aplasiques), le manque de données et la gravité de l'infection, l'allaitement est proscrit.

Les composés plus anciens que sont la *griséofulvine* et la *terbinafine* interagissent avec de nombreux médicaments, dont ceux utilisés pour les apnées chez les nouveau-nés (caféine et théophylline à marge thérapeutique étroite). La griséofulvine semble atteindre facilement le compartiment lacté, du fait de sa liposolubilité et son faible poids moléculaire. La terbinafine présente un ratio [lait]/ [plasma] très élevé environ 7,1, selon le fabricant [58]. Une étude a mis en évidence qu'après une prise orale de 500mg de ce composé par 2 mères, les quantités excrétées dans le lait sur 72h étaient de 0,65mg chez l'une et 0,15mg chez l'autre, soit 0,13% et 0,03% de la prise maternelle [58]. Les données sur leur passage lacté restent à vérifier, mais en raison des effets secondaires importants (troubles gastro-intestinaux, céphalées, rashes cutanés, paresthésies et hépatotoxicité), l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement. On peut rappeler que la plupart des produits sont utilisés en pédiatrie, mais ne sont pas recommandés chez la femme allaitante.

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	Autres	Propositions
<i>Amphotéricine B</i>	Déconseillé	Modérément compatible	Non renseigné	Possible / Surveiller [175]	Possible / Surveiller
<i>Flucytosine</i>	A éviter	Non renseigné	Non renseigné	CI [175]	A éviter
<i>Griséofulvine</i>	Repousser traitement	Généralement compatible	Non renseigné	A éviter [175]	A éviter
<i>Terbinafine</i>	Déconseillé	Généralement compatible	Non renseigné	A éviter [175]	A éviter

- Antiviraux

Les antiviraux tels que l'***aciclovir*** et le ***valaciclovir*** ont une action sur le virus de l'herpès, agent infectieux qui peut être transmis à l'enfant, via le lait maternel éventuellement (à préciser) et via les contacts quels qu'ils soient. Les règles d'hygiène jouent alors un rôle tout aussi important que les traitements.

L'aciclovir et sa prodrogue le valaciclovir passent tous les deux dans le lait et s'y accumulent même, tels qu'en témoignent le rapport des concentrations lait/plasma compris entre 0,6 et 4,1 suite à une prise de 1g/j d'aciclovir per os pendant 5 jours chez plusieurs femmes [184]. Malgré cette excrétion dans le lait importante, les doses ingérées par l'enfant restent inférieures à celles prescrites en pédiatrie (entre 4 et 6% lors d'une utilisation en IV). Une étude fait état d'une mère prenant 200mg 5 fois par jour, où la concentration lactée avoisinait les 1,06mg/l [185] ; l'enfant quant à lui n'absorbait qu'1mg/j via le lait. Une autre mère recevait 800mg 5 fois par jour et excréta dans son lait entre 4,16 et 5,81mg/l d'aciclovir ; la dose alors estimée pour l'enfant était de 0,73mg/kg/j [186]. Ces constatations s'expliquent par une biodisponibilité orale faible (15 à 30%). Elle est, cependant, augmentée avec le valaciclovir. Le passage dans le lait de ce composé n'étant pas étudié, on peut supposer qu'il

suit les mêmes règles que son métabolite actif. Sachant que la biodisponibilité orale est de l'ordre de 54%, la quantité effectivement présente dans le lait sera plus importante qu'après ingestion directe d'aciclovir. Le valaciclovir a été donné à 5 femmes à raison de 500mg toutes les 12h sur 5 jours. Les taux de valaciclovir et de son métabolite actif ont été mesurés : le premier était indétectable et le second a atteint une concentration à l'état d'équilibre de 2,24mg/l en 2,1h. La quantité calculée ingérée par les nourrissons est alors de 0,34mg/kg/j selon l'auteur, soit moins d'1% des doses usitées en pédiatrie [186]. Les faibles concentrations de ces deux composés réellement absorbées par l'enfant, sont peu susceptibles d'engendrer des effets secondaires notables ; c'est ce que confirment les sources d'informations consultées [58,175]. Certains citent des effets in vitro sur le système immunitaire et plus précisément sur les lymphocytes, cela reste à démontrer. Par conséquent, l'aciclovir est considéré comme compatible avec l'allaitement sans précaution particulière d'emploi.

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH	Propositions
Aciclovir	A proscrire sauf si local	Généralement compatible	Généralement compatible	A éviter/ Surveiller [39]	Compatible quelque soit le mode d'administration
Valaciclovir	A proscrire sauf si local	Compatible	Non renseigné	Non renseigné	Préférer l'Aciclovir

2.3.3.7. Antidépresseurs / Sédatifs / Antipsychotiques

La dépression du post-partum fait partie des complications relativement fréquentes liées à la naissance. On estime à environ 15-20% le nombre de mères touchées [39, 187, 188]. Les raisons sont d'ordre physiologique et psychologique. Ce problème psychiatrique peut

altérer le comportement de la mère et par là même sa relation avec l'enfant, voire son développement psychologique. Parfois, la situation peut être réglée simplement avec une aide extérieure. Mais dans les cas les plus sévères, un traitement médicamenteux peut s'avérer nécessaire. Quelle est alors l'attitude à adopter pour une femme désirant allaiter ? Souvent et à tords, ce désir est remis en cause, par mesure de précaution. Par contre, un traitement initié lors de la grossesse doit être maintenu, de même que l'allaitement, afin d'éviter la survenue d'un syndrome de sevrage chez le nourrisson [39]. Existe-t-il alors des solutions compatibles ? Les risques pour l'enfant liés au traitement sont-ils plus importants que les bénéfices de l'allaitement ?

- IRS : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont souvent utilisés pour la prise en charge de la dépression du post-partum. Leur passage dans le lait maternel est relativement faible pour la plupart d'entre eux, selon la littérature [39,58]. C'est notamment le cas pour la **paroxétine**, où la majorité des études parviennent à des conclusions similaires : ce composé est indétectable dans le sérum de l'enfant, lorsque la mère a pris une dose pouvant aller de 10 à 50mg/j. En effet, la paroxétine est lipophile et largement distribuée dans tout l'organisme, que seul 1% de la dose rejoint le plasma. Le rapport des concentrations lait/plasma est évalué entre 0,056 et 1,3, de sorte que les doses reçues par l'enfant s'échelonnent entre 0,7 et 2,9% de la dose maternelle ajustée au poids [189,190]. De même pour la **sertraline**, les taux sériques chez le nourrisson étaient faibles à inférieurs à la limite de détection, pour des doses maternelles allant jusqu'à 150mg/j. Il existe un métabolite de la sertraline, la desméthylsertraline, qui ne possède que 10% de son activité et une longue demi-vie. On a constaté lors de ces études, que le taux de produit actif est 2fois plus important en début de tétée qu'à la fin. Le pic de sécrétion se situant entre 8 et 9h, si l'allaitement est évité pendant cette période, on diminue de 17% le dosage du nourrisson [191]. L'exposition de l'enfant n'en demeure pas plus importante : entre 0,2 à 2,2% de la dose maternelle [192]. Une étude a porté sur l'évaluation du taux plaquettaire de sérotonine lors du traitement. Il s'avère que celui de la mère se trouve diminué de 70 à 96%, alors que celui de l'enfant n'est pas affecté [193]. Ceci confirme encore le faible passage de la sertraline dans le lait. Comparativement pour le

citalopram, les doses infantiles relatives sont plus importantes entre 0,7 et 5,9% de la dose maternelle (20 à 40mg/j) [194]. Le rapport des concentrations lait/plasma est également plus élevé 1,16 à 3 selon les études [194,195]. Le pic lacté survenant entre 3 et 7h suivant la prise, certains recommandent de ne pas donner le sein durant cette période, pour limiter l'exposition. Peu ou pas d'effets secondaires ont été rapportés avec ces médicaments. De rares cas de coliques, perte d'appétit et de poids, d'agitation, d'irritabilité, de troubles du sommeil pour le citalopram [196] ; agitation et difficulté d'alimentation pour la paroxétine [189] et un cas de myoclonies sous sertraline [197] ont été signalés. Aucune répercussion néfaste sur le développement de l'enfant n'est connue à ce jour, études comparatives à l'appui. La *fluoxétine* et la *venlafaxine* se distinguent des autres molécules, par le fait que les taux lactés sont nettement plus importants. Ceci s'explique en partie par la biodisponibilité orale rapide et complète de la fluoxétine, ajouté à la présence d'un métabolite actif, la norfluoxétine. Les deux composés ont une demi-vie longue 4 à 6j pour la fluoxétine et 4 à 16j pour le métabolite. Les concentrations lactées équivalent à 1/5 voire 1/4 de celles du plasma de la mère. Par conséquent, les doses ingérées par l'enfant atteignent ou dépassent les 10% de la dose maternelle (20 à 40mg/j) pour la fluoxétine et jusqu'à 38% pour son métabolite actif [198,199]. Cette exposition importante n'a pas montré d'effets néfastes sur les enfants, si ce n'est quelques cas de coliques, de selles liquides avec perte de poids et d'irritabilité [200 à 202]. Il en est de même pour la venlafaxine et son métabolite actif O-desméthylvenlafaxine. Les doses reçues par l'enfant vont de 6,4 à 9,7% en produits actifs des doses prises par la mère (225 à 300mg/j), et le ratio [lait] / [plasma] est élevé aussi 4,1 et 3,1 respectivement [58,203]. Les effets indésirables notables ont été léthargie et difficulté de succion chez un nouveau-né de 2jours [204]. Au vue de toutes ces constatations, il est préférable de choisir soit la paroxétine, soit la sertraline (voire le citalopram) au cours de l'allaitement.

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH/CRAT	Propositions
Citalopram	Déconseillé	Généralement compatible	Non renseigné	A éviter [81]	Préférer Paroxétine, Sertraline
Fluoxétine	Déconseillé	Généralement compatible	Effets non connus, à considérer	Possible/ Surveiller [39]	A éviter/ Paroxétine, Sertraline (Citalopram)
Paroxétine	Déconseillé	Généralement compatible	Effets non connus, à considérer	Possible [81]	Possible ou Sertraline
Sertraline	Déconseillé	Généralement compatible	Effets non connus, à considérer	Possible [81]	Possible ou Paroxétine
Venlafaxine	Contre indiqué	Modérément compatible	Non renseigné	A éviter [81]	A éviter/ Paroxétine, Sertraline (Citalopram)

- Tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques peuvent être couramment utilisés, en est-il de même chez une femme allaitante ? Par leurs propriétés, liposolubilité et présence de métabolites actifs, les taux lactés peuvent s'avérer plus élevés que les taux plasmatiques de la mère. Aussi on observe des rapports de concentrations lait/plasma parfois importants et similaires : **amitriptyline** 0,6 à 1,5 ; **clomipramine** 0,84 à 1,62 et pour **l'imipramine** 0,5 à 1,5 [58]. Toutefois, les taux mesurés dans le plasma de l'enfant sont faibles à indétectables pour des doses maternelles comprises entre 75 et 175mg/j d'amitriptyline et de son métabolite actif la nortriptyline [205,206]. De même, une mère peut être traitée avec des posologies allant de 75 à 175m/j de clomipramine, sans que les concentrations sériques de son enfant (produit parent et ses trois principaux métabolites actifs) soient significatives cliniquement [207,208].

L'imipramine est ingérée en quantité plus importante, comparativement aux autres molécules de la classe. En effet, elle est métabolisée en désipramine, qui est elle aussi transformée en 2-hydroxydésipramine, tous les deux actifs. On retrouve alors des concentrations sériques chez le nourrisson de l'ordre de 2,9% de celles de sa mère, après une prise de 75 à 150mg de produit [207]. On a remarqué également que les taux lactés étaient plus importants à la fin de la tétée qu'en début. Ces constatations n'ont pas donné lieu à des effets indésirables conséquents ; des études comparatives ont soulignées par ailleurs une croissance et un développement normaux chez ces enfants [208,209]. Par conséquent, cette classe d'antidépresseurs est considérée comme compatible avec l'allaitement. Une surveillance est toutefois préférable chez les prématurés et les jeunes nourrissons, de même si de fortes doses de médicaments sont requises.

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH	Propositions
Amitriptyline	A éviter	Généralement compatible	Effets non connus, à considérer	Possible/ Surveiller [39]	Possible/ surveiller
Clomipramine	A éviter	Généralement compatible	Effets non connus, à considérer	Possible/ Surveiller [39]	Possible/ surveiller
Imipramine	A éviter	Modérément compatible	Effets non connus, à considérer	A éviter/ surveiller [39]	A éviter/ surveiller

- IMAO (inhibiteurs de la monoamine oxydase)

Les données concernant leur passage dans le lait sont peu nombreuses. De plus les effets secondaires, les interactions médicamenteuses et la diminution de la sécrétion lactée dont ils sont responsables, ne sont pas en faveur d'une utilisation sécurisée lors de l'allaitement. Une étude, concernant 6 femmes ayant pris 300mg de **moclobémide**, fait état d'un rapport

[lait]/[plasma] de l'ordre de 0,72, et des taux lactés peu susceptibles d'avoir un impact néfaste sur l'enfant (2,7mg/l 3h après la prise) [56,210]. Il est préférable de les déconseiller.

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH	Propositions
Non sélectif <i>Iproniazide</i>	Contre indiqué	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	A éviter
Sélectif A <i>Moclobémide</i>	Contre indiqué	Modérément compatible	Non renseigné	Possible/ Surveiller[39]	Possible/ déconseiller

- *Benzodiazépines*

Les propriétés de toutes les benzodiazépines sont la lipophilie, une forte liaison aux protéines plasmatiques ($\geq 90\%$), l'existence de métabolites souvent actifs et une demi-vie plus ou moins longue. Ce sont sur ces deux derniers critères principalement, que le choix de la compatibilité avec l'allaitement se jouera. En effet, pour limiter les risques d'accumulation et donc d'effets néfastes, il est préférable d'utiliser une molécule à demi-vie courte et sans métabolite actif. Par ailleurs, ces composés sont métabolisés par le foie, or les capacités du nourrisson sont nettement inférieures à celles de l'adulte, entraînant une élimination plus lente et une accumulation du produit dans le sérum. Ce phénomène s'observe principalement pour les traitements au long cours avec prises répétées de médicaments. De plus, certains composés peuvent déplacer la bilirubine lors de la glucuroconjugaison. On surveillera alors, tout particulièrement, la survenue d'ictère, de troubles du sommeil, d'irritabilité, de pleurs, de léthargie, de sédation et une perte de poids chez l'enfant. Un syndrome de sevrage (irritabilité, baisse des fréquences des tétées 2x/j seulement, troubles du sommeil) a été signalé chez un enfant de 9 mois alors que la mère tentait d'arrêter progressivement sur 8 jours un traitement à base d'*alprazolam* 0,5mg/j [211]. Le nourrisson ingère alors l'équivalent de 3% de la dose maternelle [212]. Cette proportion se retrouve également avec le *diazépam*, selon une étude

de 3 femmes allaitantes prenant 10mg 3 fois par jour sur 6 jours. Cependant, on a observé des pourcentages plus élevés entre 0,78 et 9,1%, avec un rapport lait/plasma compris entre 0,2 et 2,7 [213,214]. Ceci peut s'expliquer par la longue demi-vie du diazépam (32 à 47h) et l'existence de 2 métabolites aussi actifs que la molécule parente : le nordiazépam et l'**oxazépam**. Ce dernier est le moins liposoluble de la famille des benzodiazépines, de ce fait les concentrations lactées restent faibles et constantes sur la journée entre 24 et 30 µg/L chez une mère prenant 10mg 3fois/jour [215]. Le **clorazépate dipotassique** se métabolise aussi en nordiazépam et a une des plus courtes demi-vies des benzodiazépines : 2 heures. Ce critère en fait une molécule de choix, si ce n'est la longue demi-vie de son métabolite actif (30 à 150h). Le **lorazépam**, quant à lui, a une demi-vie de 9 à 20h, mais les concentrations sériques de l'enfant avoisinent les 8,5% de celles de la mère [216]. Le rapport des concentrations lait/plasma est pourtant relativement faible de l'ordre de 0,15 à 0,26 ; de même pour l'alprazolam (0,25 à 0,47), le clorazépate dipotassique (0,18 à 0,24) et le **prazépam** (0,1) [58]. Les données sur le passage lacté du **bromazépam** et du **nordazépam** ne sont pas connues. Les benzodiazépines peuvent être compatibles avec l'allaitement en cas de prise ponctuelle à faible dose, les traitements au long cours et à fortes doses sont déconseillés.

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH	Propositions
<i>Alprazolam</i>	A éviter	Modérément compatible	Effets non connus, à considérer	Ne peut se prononcer [39]	Possible sur courte durée
<i>Bromazépam</i>	A éviter	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	A éviter
<i>Clorazépate dipotassique</i>	A éviter	Modérément compatible	Non renseigné	Possible ou a éviter/ Surveiller[39]	Possible sur courte durée
<i>Diazépam</i>	A éviter	Modérément compatible	Effets non connus, à considérer	Possible ou a éviter/ Surveiller[39]	Possible sur courte durée / Lorazépam
<i>Lorazépam</i>	A éviter	Modérément compatible	Effets non connus, à considérer	Possible ou a éviter/ Surveiller[39]	Possible sur courte durée
<i>Nordazépam</i>	A éviter	Non renseigné	Non renseigné	Possible ou a éviter/ Surveiller[39]	A éviter
<i>Oxazepam</i>	Déconseiller	Modérément compatible	Non renseigné	Possible ou a éviter/ Surveiller[39]	Possible sur courte durée
<i>Prazépam</i>	A éviter	Modérément compatible	Effets non connus, à considérer	Non renseigné	Possible sur courte durée Lorazépam, Alprazolam

- Barbituriques

La plupart des composés sont fortement liposolubles, faiblement liés aux protéines plasmatiques et ont une demi-vie longue. Le *phénobarbital* représente la molécule de la classe la mieux documentée, notamment pour ses vertus anti-convulsivantes, plutôt que sédatives. On a relevé des nombreuses variations interindividuelles, mais dans la majorité des études recensées, les concentrations sériques de l'enfant étaient cliniquement significatives, témoignant parfois d'une accumulation. En effet, la demi-vie chez le nouveau-né est nettement supérieure à celle de l'adulte. Elle varie entre 100 et 500 heures, contre 53-140 heures. L'explication de ces valeurs extrêmes semble être une faible absorption intestinale chez l'enfant pendant les 3 et 4 premières semaines de vie. Un suivi régulier des taux plasmatiques est alors vivement recommandé. Il faut être attentif à une somnolence anormale, une hypotonie et/ou des troubles de l'alimentation avec parfois perte de poids. C'était le cas pour 2 enfants, dont la mère prenait 90mg de phénobarbital au coucher [217]. De même, près de la moitié des nourrissons d'une autre étude présentaient tous ces symptômes, alors qu'ils ingéraient entre 1,8 et 8,9 mg/j. Les taux lactés mesurés s'échelonnaient entre 6,5 et 32mg/l pour les 15 enfants [116]. Lorsque la mère est traitée à raison de 30mg 4 fois par jour, les concentrations sont moins élevées, soit entre 2 et 4mg/j que le bébé avale par le biais du lait maternel. On a retrouvé l'équivalent de 2,74mg/l de phénobarbital dans le lait 16heures après la dernière dose [218]. Il semblerait alors que le risque est plus important avec une dose unique élevée qu'avec de faibles doses répétées sur la journée. Un cas grave de méthémoglobulinémie a été signalé quand la mère recevait 390mg de phénobarbital avec 400mg de phénytoïne par jour. Le traitement avait été instauré pendant la grossesse. [219]

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH	Propositions
<i>Phénobarbital</i>	Déconseillé	Modérément compatible	Précautions d'emploi	A éviter/ surveiller [39]	A éviter/ Possible si surveillance

- Hypnotiques

On a observé une modification profonde du sommeil chez la femme qui allaite. De ce fait si un hypnotique s'avère réellement nécessaire, mieux vaut l'utiliser de manière ponctuelle. Des molécules apparentées aux benzodiazépines telles que le **zolpidem** et la **zopiclone** sont à privilégier. Leur demi-vie est, en effet, relativement courte entre 2 et 5h pour le premier et 5,3h pour la seconde. De plus, le zolpidem est fortement lié aux protéines plasmatiques (90%) et la faible proportion qui passe dans le lait en est rapidement éliminée (taux indétectable au-delà de 4 à 5h). La dose alors ingérée par le nourrisson est évaluée à moins de 0,02% de la dose maternelle (entre 0,004 et 0,019% lors d'une étude chez 5 femmes recevant 20mg/j) [220]. Celle absorbée lors d'un traitement avec de la zopiclone est néanmoins plus élevée entre 1,2 et 1,4% de la dose maternelle ajustée au poids, dose observée chez 12 mères allaitantes [221]. Aucun effet indésirable n'est à signalé pour ces deux composés, si ce n'est un cas de somnolence avec perte d'appétit chez un nouveau-né, dont la mère prenait du zolpidem et 100mg de sertraline. L'espacement des prises du somnifère a permis de rétablir la prise de poids [58]. Les données sur des molécules telles que le **méprobamate**, l'**hydroxyzine** et la **bupirone** dans le cas d'insomnies sont peu nombreuses. Les demi-vies plus longues respectivement 6 à 17h, 3 à 7h et 2 à 11h n'en font pas des traitements de première intention. A cela s'ajoutent un taux lacté 2 à 4 fois supérieur au taux plasmatique pour le méprobamate [222] et la présence de deux métabolites actifs pour la bupirone [58]. Aucun effet secondaire n'est à remarquer, mais il faut être attentif à la survenue d'une somnolence anormale, voire une diminution de la production lactée avec l'hydroxyzine si la mise en place de l'allaitement n'est pas totalement établie [223]. Une prise occasionnelle d'un somnifère n'est donc pas exclue chez une femme allaitante, et d'autant plus que, de part son action hypnotique, la tétée suivante sera donnée par le père avec du lait artificiel. Par ailleurs, il n'est pas conseillé d'arrêter brusquement l'allaitement, si la mère était déjà traitée pendant sa grossesse afin d'éviter tout syndrome de sevrage chez le nouveau-né. Précisons, aussi, qu'il vaut mieux éviter d'initialiser ces molécules chez les mères de prématurés, en raison de leur immaturité et lorsqu'il y a d'autres traitements sédatifs en cours.

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH	Propositions
Zolpidem	A éviter	Modérément compatible	Généralement compatible	Possible/ Surveiller [39]	Possible si courte durée/ surveiller
Zopiclone	A éviter	Généralement compatible	Non renseigné	Possible/ Surveiller [39]	Possible si courte durée / surveiller
Buspirone	Déconseillé	Modérément compatible	Non renseigné	Non renseigné	Déconseillé/ Alternative Zolpidem
Antihistaminiques Sédatifs Hydroxyzine	Déconseillé	Compatible	Non renseigné	Non renseigné	Possible si au coucher/ surveiller
Méprobamate	A éviter	Modérément compatible	Non renseigné	A éviter/ surveiller [39]	Déconseillé/ Alternative Zolpidem

2.3.3.8. Pathologies thyroïdiennes

Les pathologies thyroïdiennes concernent essentiellement les femmes. Elles peuvent donc être confrontées à un problème vis-à-vis de l'allaitement : la compatibilité du traitement avec la lactation, les retentissements éventuels de la maladie et des molécules sur son bon déroulement ... font partie des principales interrogations.

- Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie se définit comme un manque d'hormones T3 et T4 sécrétées par la glande. Il est à noter que cet état s'associe à une hypogalactie, et de ce fait avoir une influence négative sur le bon déroulement de la lactation. Le traitement visera donc à rétablir des taux normaux grâce à un apport externe de l'une ou l'autre de ces hormones, voire l'association des deux.

Rappelons que les hormones thyroïdiennes sont naturellement présentes dans le lait maternel, mais en quantité relativement faible. En effet, leur taux n'est pas suffisant pour protéger l'enfant d'une éventuelle hypothyroïdie [224]. Par ailleurs, il n'interfère pas avec le dépistage néonatal de cette pathologie.

Un apport exogène de *lévothyroxine T4* ou de *liothyronine T3* vient donc palier le manque physiologique et rétablir l'état d'euthyroïdie, qui correspond à celui d'une mère allaitante « normale ». Ces deux hormones se différencient par leur passage lacté et leur demi-vie principalement. Il semblerait que la T3 se retrouve en quantité plus importante dans le lait maternel que la T4, les taux étant extrêmement variables selon les auteurs et les méthodes utilisées (de l'ordre de 238ng/dl pour la première et de 0 à 4ng/ml pour la seconde [225 à 228]). Néanmoins, le nourrisson n'ingère que le 1/10^{ème} de la posologie néonatale recommandée (5 à 10µg/kg/j), ce qui est insuffisant pour engendrer des effets indésirables [61]. L'usage de ces molécules est, par conséquent, tout à fait compatible avec l'allaitement et même indispensable à son bon déroulement, avec une préférence pour la lévothyroxine, plus utilisée car sa demi-vie est plus longue (6 à 7j contre 25h pour la liothyronine).

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH	Propositions
Lévothyroxine	Possible	Compatible	Généralement compatible	Possible/ Surveiller [39]	Compatible
Liothyronine	Possible sous	Généralement	Non	Possible/	Possible/

	surveillance	compatible	renseigné	Surveiller [39]	surveiller
--	--------------	------------	-----------	--------------------	------------

- Hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie, au contraire, est une surproduction hormonale avec toutes ses répercussions sur la santé de la mère : hypertension, hyperactivité, stress, anxiété, insomnie...sans hypergalactie. Elle se traite avec des antithyroïdiens de synthèse tels que le **carbimazole** ou le **propylthiouracile**. Les données sur le sujet divergent selon les sources d'informations. En effet, le Vidal [73] conseille d'éviter les deux molécules ; et pourtant Thomas Hale [58] et l'Académie américaine de Pédiatrie [74,75], de même que l'expérience attestent de l'innocuité de celles-ci sur la fonction thyroïdienne des enfants allaités, dont la mère est traitée. Il est précisé que le choix s'oriente plutôt en faveur du propylthiouracile avec un passage lacté faible. Quelque soit la dose administrée de ce produit à la mère, l'enfant ne reçoit qu'une infime proportion : soit 0,077% de la dose maternelle lors de l'administration unique de 100mg (mesures faites sur 24h), ou 0,025% lorsqu'on passe à 200mg 3fois par jour [229]. Plusieurs études [39, 58, 230, 231], même sur le long terme, n'ont pas révélé d'effets secondaires chez l'enfant sur sa fonction thyroïdienne ; mais les risques d'allergie avec fièvre, rash et agranulocytose sont toujours possibles. Quant au carbimazole, il est rapidement métabolisé en méthimazole également actif. Il semblerait que des posologies inférieures à 20mg/j n'interfèrent pas avec la fonction thyroïdienne de l'enfant allaité ; comme le démontre une étude sur 10 mères traitées avec 10mg. La tétée correspondait au moment du pic lacté, soit environ 2 heures après la prise médicamenteuse et la mesure effectuée dans les 2 heures suivantes fait part de taux sériques chez les enfants allant de 0 à 35µg/l [232]. Au-delà de 30 à 40mg/j de carbimazole, l'impact thyroïdien est non négligeable : les taux sanguins de 2 jumeaux allaités avoisinaient les valeurs thérapeutiques (0,5 à 0,7mg/kg/j), la mère prenait alors 30mg/j [233]. Ces deux traitements peuvent être envisagés chez une femme qui désire allaiter, en respectant quelques précautions : préférer le propylthiouracile, la prise doit se faire juste après la tétée et l'espacer de 3 à 4 heures avec la suivante mise au sein, assurer un suivi de la fonction thyroïdienne de l'enfant toutes les 2 à 4 semaines, de même qu'une numération

formule sanguine. Il demeure néanmoins un problème que seuls les professionnels avertis peuvent surpasser : celui de la prescription initiale du PTU en France.

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH	Propositions
<i>Carbimazole</i>	A éviter	Modérément compatible	Généralement compatible	A éviter/ surveiller [39]	Propylthiouracile
<i>Propylthiouracile</i>	A éviter/ surveiller	Généralement compatible	Généralement compatible	A éviter/ surveiller [39]	Compatible 1 ^{er} choix

2.3.3.9. Diabète

- *Insulines*

L'insulinothérapie permet de restaurer chez la mère un taux hormonal déficient héréditaire ou apparu lors de la grossesse. L'allaitement n'engendre, alors, pas de modifications particulières quant aux besoins en insuline. De plus, quelque soit le composé utilisé, de type rapide, lente ou mixte ; son poids moléculaire élevé ne lui permet pas de passer dans le lait. Et si tant est qu'elle y parvienne, l'insuline serait détruite par les sucs gastriques dans le tube digestif du nouveau-né. Aucune modification qualitative ou quantitative sur le lait n'a été observée. Par conséquent, toutes les insulines sont considérées comme compatibles avec l'allaitement et comparativement à la grossesse, elles représentent le premier choix thérapeutique, indépendamment du type de diabète maternel. [39, 58, 73]

- *Sulfamides hypoglycémiants*

Les sulfamides hypoglycémiants sont utilisés pour traiter les patientes diabétiques de type 2, non insulino-dépendant. Ils vont ainsi stimuler la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas. Les données quant à leur passage dans le lait maternel sont encore relativement faibles, voire inexistantes pour certaines molécules telles que le *gliclazide* et le *glimépiride*. La plupart d'entre eux présentent un fort taux de liaison aux protéines plasmatiques, ce qui devrait limiter leur transfert vers le compartiment lacté. Mais à l'heure actuelle, seules des études chez les rongeurs démontrent un passage évident dans le lait et même un taux plasmatique élevé chez les petits pour le glimépiride [234]. De ce fait et par mesure de précaution, il vaut mieux éviter ces traitements pendant l'allaitement. En ce qui concerne les deux autres molécules, le *glibenclamide* et le *glipizide*, les quelques informations dont nous disposons ne sont pas unanimes. En effet, le dictionnaire Vidal [73] contre-indique systématiquement toute la famille des sulfamides hypoglycémiants, par principe de précaution. Au contraire, un faible nombre de scientifiques tendent à prouver que cela n'est pas justifié. Aussi, cinq études font état d'une absence de passage dans le lait maternel : les taux lactés et sanguins des enfants de 2 et 5 mères ayant pris 5mg/j de glipizide étaient en dessous de la limite de détection (80µg/l) [235] ; de même pour le glibenclamide, 3 et 6 femmes avaient reçu 5mg/j et 2 autres 10mg/j, les mesures étaient réalisées à 2, 4, 6, et 8h dans le lait [236,237]. Il semblerait alors que l'enfant ingère respectivement moins de 27% de la dose maternelle pour le glipizide et moins de 1,5% pour une dose de 5mg de glibenclamide et moins de 0,7% si elle est augmentée à 10mg/j. Ces traitements peuvent en théorie être considérés comme compatibles avec la lactation. Toutefois, il existe des risques importants d'hypoglycémie et d'ictère par déplacement protéique de la bilirubine chez le nourrisson à la naissance. Donc si le choix de traiter s'oriente vers ces principes actifs, il va falloir surveiller régulièrement ces deux paramètres, avant que d'autres investigations ne viennent valider complètement leur innocuité.

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CRAT/Autres	Propositions
<i>Glibenclamide</i>	Contre indiqué	Généralement compatible	Non renseigné	A éviter [81]	Possible/ Surveiller/Alternative : Metformine
<i>Gliclazide</i>	Contre indiqué	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	A éviter
<i>Glimépiride</i>	Contre indiqué	Hasardeux	Non renseigné	Non renseigné	A éviter
<i>Glipizide</i>	Contre indiqué	Modérément compatible	Non renseigné	A éviter [56]	Possible/ Surveiller/ Alternative : Metformine

- *Inhibiteurs de l'alphaglucosidase*

Il s'agit, là encore, d'un traitement du diabète de type 2. Ces molécules jouent le rôle de leurre temporaire pour les alphaglucosidases, enzymes intestinales qui hydrolysent les glucides complexes (comme l'amidon et le saccharose) en monosaccharides absorbables (glucose, fructose...). Cela permet d'étaler dans le temps le passage du glucose dans le sang et réduit l'hyperglycémie postprandiale. Pour ce faire, ces deux composés sont faiblement résorbés à hauteur de 1 à 2% pour l'***acarbose*** et son métabolite actif [238] (en raison d'un poids moléculaire élevé), et 60 à 90% pour le ***miglitol***. Par conséquent, il est peu probable qu'ils se retrouvent dans le lait et engendre des effets indésirables chez l'enfant allaité. Il semblerait que 0,02% de la dose maternelle de miglitol passe dans le lait et qu'environ 0,4% parviennent au nourrisson [58]. Cette particularité d'action uniquement localisée fait de ces composés, et

plus précisément de l'acarbose, un traitement à considérer pour la mère allaitante. Les effets indésirables chez la personne traitée peuvent en limiter l'emploi (flatulences, diarrhées, inconfort intestinal...). De même, en diminuant l'absorption des glucides et peut être réduire les apports caloriques, on est en droit de se demander s'il ne peut y avoir un retentissement sur la prise de poids du bébé, paramètre à surveiller. Cependant, des études complémentaires seraient utiles pour le confirmer.

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	Autres	Propositions
Acarbose	Contre indiqué	Modérément compatible	désapprouve	Compatible [56]	Possible/ Surveiller
Miglitol	Ne doit pas être utilisé	Généralement compatible	Non renseigné	A éviter [116]	Possible/ Alternative Acarbose

- Biguanides

La **metformine** peut être utilisée seule ou en association avec d'autres hypoglycémisants oraux ou avec de l'insuline. Elle a une action anti-hyperglycémiant en diminuant la production hépatique de glucose et en augmentant parallèlement son utilisation périphérique par les tissus cibles (muscles, tissus adipeux...). Les données relatives à son passage dans le lait varient selon les sources d'informations. Aussi les conclusions du Vidal [73] tendent à établir un choix entre le traitement ou le désir d'allaiter, les deux n'étant pas compatibles selon une étude démontrant la présence de metformine dans le lait chez le rat à taux égal à celui du plasma maternel. Il existe, certes, un passage de ce composé dans le lait maternel, mais suivant plusieurs évaluations, il serait très faible. En effet, on a mesuré la concentration sanguine chez 7 enfants dont la mère prenait 1500mg/j. Il en résulte qu'elle était en dessous de la limite de détection pour 4 d'entre eux. Les auteurs ont estimé que le nourrisson ne recevait que 0,04mg/kg/j, soit 0,28% de la dose maternelle ajustée au poids [239,240]. Or rappelons que la metformine ne crée pas d'hypoglycémie, donc la probabilité d'engendrer des

effets indésirables graves chez l'enfant est négligeable. Il en était de même dans d'autres études portant, par exemple, sur 5 femmes allaitantes, absorbant 500mg 2 fois par jour, le bébé ingérait 0,65% au maximum de la dose maternelle [241]. En conséquence, Thomas Hale et al. considèrent que la metformine est tout à fait compatible avec l'allaitement, seule précaution d'usage les prématurés ou les enfants présentant des troubles de la fonction rénale (la metformine est largement excrétée par les reins).

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CRAT	Propositions
Metformine	choix allaitement/ traitement	compatible	Non renseigné	Compatible [81]	Possible/ Surveiller

- Glitazones

Les glitazones agissent chez les patientes diabétiques de type 2, en réduisant l'insulinorésistance au niveau des tissus cibles tels que le muscle, le foie, et le tissu adipeux. La **pioglitazone** et la **rosiglitazone** sont fortement liées aux protéines plasmatiques ($\geq 99\%$), ce qui est un caractère en faveur de leur utilisation pendant l'allaitement. Par contre, le manque d'études sur leur passage dans le lait maternel, les demi-vies longues (respectivement 16 à 24h et 130h pour la rosiglitazone et ses métabolites) et les effets indésirables importants chez la mère traitée n'en font pas un bon choix pour une femme allaitante. [237]

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	Autres	Propositions
Pioglitazone	Ne doit pas être utilisé	Modérément compatible	Non renseigné	Non renseigné	A éviter/ Alternative : Metformine
Rosiglitazone	Ne doit pas être utilisé	Modérément compatible	Non renseigné	Non renseigné	A éviter/ Alternative : Metformine

- Autres

Le **répaglinide** a une action hypoglycémiante brève et puissante, par un mécanisme d'action proche des sulfamides hypoglycémiants, à savoir stimulation des cellules bêta du pancréas, avec néanmoins un site d'action différent. De ce fait et tout comme les sulfonylurées, le risque d'hypoglycémie est bien réel. Par ailleurs, il est fortement lié aux protéines plasmatiques et possède une demi-vie très courte 1heure. Cependant, il n'y a pas encore d'études complètes sur son passage dans le lait maternel chez les mères allaitantes. Il existe néanmoins une évaluation chez les rongeurs, avec apparition de troubles glycémiques et squelettiques chez les petits, la dose utilisée n'étant pas spécifiée [58]. Par conséquent, il n'est pas recommandé de l'utiliser pendant la période de l'allaitement, ou alors sous haute surveillance de la glycémie et en espaçant la prise médicamenteuse de plusieurs heures avec la tétée suivante.

Le **benfluorex**, quant à lui, facilite la pénétration cellulaire du glucose et possède une action hypolipémiante mineure en réduisant la synthèse hépatique du cholestérol et des triglycérides. Sa résorption digestive est rapide et totale et il est éliminé en 8 heures environ. Malheureusement, il n'y a pas de données valables sur son excrétion lactée.

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	Autres	Propositions
Répaglinide	A éviter	Hasardeux	Non renseigné	Non renseigné	A éviter
Benfluorex	Déconseillé	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	A éviter

2.3.3.10. Hypertension artérielle

- Bétabloquants [242]

Les bêtabloquants sont principalement utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle ; certains d'entre eux possèdent également des indications pour les troubles du rythme cardiaque (*acébutolol*, *aténolol*, *métoprolol*, *propranolol*, *sotalol*), voire en traitement de fond des migraines (*propranolol*). Mis à part le *bisoprolol* et le *céliprolol*, tous ont été étudiés chez la femme allaitante. Leur excrétion lactée varie selon leurs caractéristiques pharmacocinétiques : demi-vie, liaison aux protéines plasmatiques essentiellement. Aussi plus la demi-vie est longue, et plus l'indice de liaison aux protéines plasmatiques faible ; plus les risques de passage dans le lait et d'accumulation seront importants. C'est ainsi que l'*acébutolol* ($t_{1/2} = 3-4\text{h}$; LPP = 26%), l'*aténolol* ($t_{1/2} = 6,1\text{h}$; LPP = 5%), le *bisoprolol* ($t_{1/2} = 9-12\text{h}$; LPP = 30%), le *céliprolol* ($t_{1/2} = 4-6\text{h}$; LPP = 25%) et le *sotalol* ($t_{1/2} = 12\text{h}$; LPP = 0 %) [58, 73, 243] ne sont pas recommandés pendant l'allaitement, en raison des fortes concentrations retrouvées dans le lait et chez l'enfant. La plupart sont éliminés par voie rénale, ce qui surajoute à leur toxicité, notamment chez les prématurés du fait de leur immaturité ou les nouveau-nés présentant des troubles rénaux. Des études ont montré que le nourrisson pouvait recevoir via le lait jusqu'à 35% de la dose maternelle ajustée au poids d'*acébutolol*, 24% d'*aténolol* ou jusqu'à 22% de *sotalol* par exemple [81,243]. Il faut rappeler que l'*acébutolol* a un métabolite actif, le diacétolol dont l'excrétion lactée est plus importante. D'où on constate une accumulation dans le lait de deux composés, et des rapports lait/plasma élevés, allant de 1,5 à 24,7 suivant les études [244]. Les principaux effets indésirables à surveiller sont liés à leur propriété pharmacologique : hypotension, bradycardie, et hypoglycémie. Dans la majorité des cas, et ce malgré les fortes concentrations de produit, les enfants n'ont pas présenté de signes cliniques particuliers. On note, toutefois, qu'un nourrisson a montré des signes d'hypotension, de bradycardie et de tachypnées transitoires lorsque sa mère prenait 400mg d'*acébutolol*/j, alors qu'elle souffrait d'une insuffisance rénale [244]. Un autre a dû être hospitalisé pour une cyanose, avec deux épisodes de bradycardie et hypothermie, le traitement maternel étant 50mg d'*aténolol* 2fois/j. Les concentrations plasmatiques retrouvées chez l'enfant dépassaient les valeurs thérapeutiques chez l'adulte. [245]

Au contraire, le *labétalol*, le *métoprolol* et le *propranolol* ne passent qu'en très faibles proportions dans le lait, respectivement moins d'1% de la dose maternelle ajustée au poids,

environ 3,5% et entre 0,1 et 0,9% [58, 81, 246]. Ceci s'explique en partie par des demi-vies relativement courtes : entre 6 et 8h pour le premier, 5h pour le second et 3h pour le dernier. De plus, le propranolol présente un taux de liaison aux protéines plasmatiques élevé 87-90%, comparativement aux autres molécules de la classe. Par conséquent, ces trois composés sont, non seulement, compatibles avec l'allaitement, mais également à privilégier parmi les bêtabloquants. Il faudra rester vigilant quant à l'apparition d'une hypotension, d'une bradycardie ou d'une hypoglycémie chez l'enfant. Signalons aussi les précautions d'usage de la famille médicamenteuse chez les personnes asthmatiques, et plus particulièrement pour les métaboliseurs lents avec le métoprolol.

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH	Propositions
Acébutolol	Contre indiqué	Modérément compatible	Effets secondaires importants à utiliser avec précautions	CI si $\geq 400\text{mg/j}$ Ou A éviter/ surveiller [39]	A éviter/ Propranolol, Métoprolol
Aténolol	A éviter	Modérément compatible	Effets secondaires importants à utiliser avec précautions	A éviter/ surveiller [39]	A éviter/ Propranolol, Métoprolol
Bisoprolol	Déconseillé	Modérément compatible	Non renseigné	Non renseigné	A éviter
Céliprolol	Déconseillé	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	A éviter
Labétalol	Déconseillé	Généralement compatible	Généralement compatible	A éviter/ surveiller [39]	Possible/ Alternative : Propranolol
Métoprolol	Déconseillé	Modérément compatible	Généralement compatible	Possible/ surveiller [39]	Possible/ Alternative : Propranolol
Propranolol	A éviter	Généralement compatible	Généralement compatible	Possible/ surveiller[39]	Possible/ A privilégier
Sotalol	Déconseillé	Modérément compatible	Généralement compatible	A éviter/ surveiller	A éviter/ Propranolol,

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion [247]

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont utilisés entre autres pour traiter l'hypertension artérielle. Il s'agit de prodrogues inactives, qui acquièrent leur propriété anti hypertensive après métabolisation. Cette classe ne représente pas le premier choix thérapeutique chez les femmes allaitantes, du fait du manque d'études sur leur excrétion lactée. C'est principalement le cas pour le *fosinopril*, le *lisinopril*, le *périndopril* et le *ramipril*. Pour les molécules étudiées, comme le *bénazépril*, le *captopril* et l'*énalapril*, le passage lacté semble relativement faible. Sur 9 mères recevant 20mg/j de bénazépril, on a mesuré dans le lait une concentration de 0,9µg/l à 1h et de 2µg/l de son métabolite le bénazéprilate à 1,5h. Les auteurs ont estimé à moins de 0,14% de la dose maternelle, celle reçue par leur enfant [248]. De même pour l'énalapril, chez 4 femmes sur 5, prenant 20mg/j, les taux lactés étaient indétectables après 4h pour la molécule mère et son métabolite. Chez la 5^{ème} patiente, on a trouvé une concentration de 1,7µg/l au même moment. Par conséquent, l'enfant ingèrerait une quantité inférieure à 2µg/j, soit moins de 0,16% de la dose maternelle [249]. Lors d'une évaluation sur le captopril à raison de 100mg 3fois/j sur 11 femmes, il a été conclu que la concentration lactée ne dépassait pas plus d'1% de celle du plasma. Les calculs qui en résultent établissent que le nourrisson n'avale en moyenne que 0,014% de la dose adulte [250]. La biodisponibilité orale des IEC étant dans l'ensemble faible, les quantités ingérées sont insuffisantes pour engendrer des effets secondaires chez l'enfant. On restera, néanmoins, attentif à l'apparition d'une hypotension et à une insuffisance rénale (par extrapolation des informations connues chez le fœtus). Par ailleurs, un cas de baisse de la production lactée a été signalé chez une femme prenant 100mg 3fois/j de captopril, mais la relation médicament-effet n'a pu être établie avec précision, dans la mesure où elle avait allaité sans problème pendant 6mois [250]. Si l'on décide de traiter l'hypertension avec un IEC, le choix doit se porter de préférence vers le bénazépril, le captopril ou l'énalapril.

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH/Autres	Propositions
<i>Bénazépril</i>	Déconseillé	Généralement compatible	Non renseigné	A éviter/ surveiller [39]	Possible/ Captopril, Enalapril
<i>Captopril</i>	Déconseillé	Généralement compatible	Généralement compatible	A éviter/ surveiller[39]	Possible/ Enalapril
<i>Enalapril</i>	Déconseillé	Généralement compatible	Généralement compatible	A éviter/ surveiller [39]	Possible/ Bénazépril, Captopril
<i>Fosinopril</i>	Déconseillé	Modérément compatible	Non renseigné	Non renseigné	A éviter/ Captopril, Enalapril
<i>Lisinopril</i>	Contre indiqué	Modérément compatible	Non renseigné	Non renseigné	A éviter/ Captopril, Enalapril
<i>Périndopril</i>	Déconseillé	Non renseigné	Non renseigné	Ne peut se prononcer [39]	A éviter/ Captopril, Enalapril
<i>Ramipril</i>	Déconseillé	Modérément compatible	Non renseigné	A éviter/ Surveiller [247]	Possible/ préférer Captopril, Enalapril

- *Antagonistes de l'angiotensine II [247]*

Les antagonistes de l'angiotensine II ont un effet antihypertenseur comparable aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; et représentent une alternative en cas de toux persistante avec ces derniers. Cependant, concernant les femmes allaitantes, les données d'excrétion lactée sont quasi inexistantes, si ce n'est chez l'animal. Le passage dans le lait a, en effet, été démontré chez les rongeurs. Mais il n'est pas possible d'extrapoler à la mère allaitante. On sait seulement que leur taux de liaison aux protéines plasmatiques est important, allant de 94% pour le **valsartan** à plus de 99% pour le **candésartan**, le **losartan** et le **telmisartan** (**irbésartan** 96% et **éprosartan** 98%). De plus, leur biodisponibilité orale semble faible entre 13 et 58%, selon les composés. De ce fait, on peut imaginer que l'excrétion dans le lait soit limitée et si tant est que le produit passe, l'enfant n'absorberait que des quantités minimales. Il est donc plus prudent d'éviter d'utiliser ces médicaments pendant l'allaitement ou sous surveillance étroite, si l'on se réfère aux effets indésirables néonataux, entre autres, chez le fœtus.

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	Autres	Propositions
Candésartan	A éviter	Modérément compatible	Non renseigné	Non renseigné	A éviter/ Surveiller
Eprosartan	A éviter	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	A éviter/ Surveiller
Irbésartan	Contre indiqué	Modérément compatible	Non renseigné	Non renseigné	A éviter/ Surveiller
Losartan	A éviter	Modérément compatible	Non renseigné	Non renseigné	A éviter/ Surveiller
Telmisartan	Contre indiqué	Modérément compatible	Non renseigné	Non renseigné	A éviter/ Surveiller
Valsartan	A éviter	hasardeux	Non renseigné	Non renseigné	A éviter/ Surveiller

- Inhibiteurs calciques [251]

Les inhibiteurs calciques permettent de soigner l'hypertension, mais aussi les troubles du rythme cardiaque et les crises d'angor. Certains d'entre eux sont peu utilisés chez la femme allaitante, car encore mal connus, quant à leur risque éventuel pour le nourrisson. C'est notamment le cas de l'*amlodipine*, de la *félodipine* et de la *lercanidipine*. En raison de leur longue demi-vie (35 à 50h pour la première par exemple), on peut craindre une accumulation du produit dans le lait, voire chez l'enfant, avec les effets secondaires que cela engendre. Une femme et son bébé ont, néanmoins, été suivis pendant 3 mois, alors qu'elle recevait 5 mg d'amlodipine/j [252]. Aucun effet indésirable n'a été relevé durant cette période, donc cette molécule semble compatible; des études complémentaires seraient nécessaires pour le confirmer. Il faut leur préférer des composés mieux connus tels que la *nicardipine*, la *nifédipine*, le *diltiazem* ou le *vérapamil*. Pour tous, le passage dans le lait existe, cependant les quantités seraient tellement faibles, qu'elles ne devraient pas poser de problème. En effet, quelque soit la molécule, les auteurs ont évalué à moins d'1% de la dose maternelle ajustée au poids, celle qu'ingérerait réellement l'enfant allaité. Aussi, chez 11 femmes ayant pris entre 20 et 120mg/j de nicardipine, le pic lacté du produit est mesuré à 7,3µg/l à la 3^{ème} heure suivant l'administration, avec un rapport lait/plasma estimé à 0,25. On a calculé à 0,07% de la dose maternelle ajustée au poids, le pourcentage de médicament reçu par l'enfant [253]. Dans une seconde étude, il semblerait que le nourrisson ingérerait des quantités de nicardipine correspondant à moins de 300ng/j, soit nettement inférieures aux doses thérapeutiques pédiatriques usuelles (1mg/kg/j) [254]. Pour le diltiazem, un cas isolé a permis de montrer que les taux lactés 2heures après la prise de 60mg et ce 4fois/j, variaient entre 190 et 230µg/l ; néanmoins le rapport lait/plasma était égal à 1 [255]. Son utilisation sur 6 mois chez une autre mère allaitante n'a d'ailleurs pas mis en évidence d'effets indésirables chez l'enfant. L'auteur en a conclu que la quantité absorbée par le bébé était inférieure à 1% de la dose maternelle [251]. La nifédipine et le vérapamil ont davantage été documentés. Ils sont fortement liés aux protéines plasmatiques et présentent tous les deux plusieurs métabolites, inactifs pour la nifédipine, mais actifs pour le vérapamil dont principalement le norvérapamil. Les résultats varient beaucoup, mais en règle générale, les quantités transférées dans le lait ne sont pas significatives, donc également le risque d'effets indésirables encouru chez l'enfant allaité. Aussi par exemple, dans une évaluation sur 3 jours, plusieurs dosages de nifédipine (10, 20 et

30mg) ont été administrés toutes les 8 heures. La plus haute concentration lactée a été mesurée 1h après une dose de 30mg, soit 53,35µg/l et juste avant la prise suivante elle tombe à 4,93µg/l. On a alors pu déterminer les demi-vies d'élimination selon la quantité donnée : 1,4h pour une dose de 10mg, 3,1h pour celle de 20mg et 2,4h pour 30mg. Grâce à ces résultats, on a estimé ce que l'enfant recevait par jour, à savoir 7,5µg/kg/j, correspondant à moins de 1,8% de la posologie pédiatrique (0,15 à 0,61mg/kg). Aucun effet secondaire n'a d'ailleurs été mis en évidence, ni jusqu'à 6mois d'utilisation à raison de 30mg/j [256]. De même pour le vérapamil, les dosages testés allaient jusqu'à 360mg/j, notamment chez une mère allaitant son bébé de 8 semaines. La quantité ingérée par l'enfant via le lait ne s'élèverait qu'à 0,5% de la dose maternelle, sans problème particulier à signaler [257]. Une étude, portant sur une femme de 25 ans qui prenait 80mg 3fois/j, a déterminé que la concentration lactée ne correspondait qu'à 23% de celle du plasma et que finalement moins de 0,01% de la dose administrée atteignait le compartiment lacté. On a mesuré dans le sérum de l'enfant 2,1ng/ml de produit actif, sans effet secondaire pendant toute la durée du traitement [258]. Aux vues de ces résultats, la nifédipine et le vérapamil sont alors compatibles avec l'allaitement, de même que le diltiazem dans une moindre mesure. Il faudra veiller à surveiller l'enfant pour éviter bradycardie ou hypotension.

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH/Autres	Propositions
Amlodipine	A éviter	Modérément compatible	Non renseigné	A éviter [251]	A éviter/ Nifédipine
Félodipine	A éviter	Modérément compatible	Non renseigné	A éviter [251]	A éviter/ Nifédipine, Vérapamil
Lercanidipine	A éviter	Non renseigné	Non renseigné	A éviter [251]	A éviter/ Nifédipine, Vérapamil
Nicardipine	A éviter	Généralement compatible	Non renseigné	Ne peut se prononcer[39]	Possible/ Nifédipine
Nifédipine	A éviter	Généralement compatible	Généralement compatible	Possible/ surveiller[39]	Possible
Diltiazem	A éviter	Modérément compatible	Généralement compatible	Possible/ surveiller [39]	Possible/ Nifédipine, Vérapamil
Vérapamil	Possible sous surveillance	Généralement compatible	Généralement compatible	Possible/ surveiller [39]	Possible/ Nifédipine

- Diurétiques

Les diurétiques sont utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque et les états œdémateux. Il s'agit d'une classe médicamenteuse plutôt hétérogène suivant le site d'action rénal, et leur action sur le potassium (épargneur ou non)

principalement. Leur capacité de diminuer la lactation serait un effet secondaire potentiel attribué à tous les composés ; si bien qu'autrefois, certains étaient donnés aux mères pour inhiber la montée laiteuse (20mg de *furosémide* en IM puis 40mg par voie orale /j) [259]. Cependant il semblerait que les quantités retrouvées dans le lait soient insuffisantes pour stopper le phénomène. Le *bumétanide*, le *pirétanide*, l'*indapamide*, l'*amiloride* et le *triamtérène* sont encore peu documentés dans le domaine, par conséquent il est préférable de les éviter et de choisir un autre traitement. En dernier recours, on peut toutefois envisager des faibles posologies de bumétanide ou de triamtérène, car leur demi-vie est relativement courte 1 à 1,5h pour le premier et 1,5 à 2,5h pour le second. Une surveillance de la croissance, de l'état d'hydratation et de l'ionogramme de l'enfant sera forcément nécessaire. Bien qu'il ne soit qu'encore que peu étudié, Thomas Hale [58] considère que le furosémide peut être donné à une femme allaitante. En effet, il est fortement lié aux protéines plasmatiques (98%), donc un faible passage lacté. Sa demi-vie est courte 1h, d'où peu d'accumulation possible. Qui plus est, il est utilisé en pédiatrie, sa biodisponibilité orale étant plus basse chez le nouveau-né. Il est peu probable que des effets indésirables apparaissent. L'*hydrochlorothiazide* semble être un bon choix pour cette indication. A raison de 50mg/j, le pic lacté observé 3heures après la prise médicamenteuse était de 275µg/l et le produit était indétectable dans le sérum de l'enfant ($\leq 20\mu\text{g/l}$). Les auteurs ont en déduit qu'il ne recevait que 2%/j de la dose maternelle ajustée au poids [260]. De même, un bébé a été suivi durant un mois alors que sa mère prenait 50mg/j d'hydrochlorothiazide depuis sa naissance, et aucun effet secondaire n'a été relevé. Le rapport lait/plasma va également dans le sens d'une faible proportion lactée (0,25) [260]. Son usage est donc possible durant l'allaitement sous surveillance (NFS, ionogramme, créatinine plasmatique et apparition d'une éventuelle thrombocytopénie). Enfin, la *spironolactone* possède un métabolite actif, la canrénone. Dans une étude, où la mère avalait 25mg 4fois/j, on a retrouvé dans le lait respectivement 144 et 104µg/l après 2 heures, et 92 et 47µg/l après 14,5 heures. Les rapports lait/plasma sont calculés : 0,72 et 0,51. L'enfant n'ingérerait alors qu'approximativement 0,2% de la dose maternelle [261]. Aucune source d'information ne fait état d'effet indésirable lié à son utilisation, si ce n'est un cas de jaunisse à la 60^{ème} heure de vie chez un nourrisson dont la mère prenait entre autres 75mg de spironolactone [262].

Cependant, la liaison avec ce médicament n'a pas été établie. Il est donc compatible avec l'allaitement sous surveillance toujours.

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH/Autres	Propositions
Bumétanide	Déconseillé	Modérément compatible	Non renseigné	Contre-indiqué[39]	A éviter/ Furosémide
Furosémide	Contre-indiqué	Modérément compatible	Non renseigné	Contre-indiqué[39]	Possible/ Surveiller
Pirétanide	Contre-indiqué	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	A éviter/ Furosémide
Hydrochlorothiazide	Déconseillé	Généralement compatible	Généralement compatible	Contre-indiqué[39]	Possible/ Surveiller
Indapamide	Déconseillé	Modérément compatible	Non renseigné	Non renseigné	A éviter/ Hydrochlorothiazide
Spironolactone	Ne doit pas être utilisé	Généralement compatible	Généralement compatible	A éviter/ surveiller[39]	Possible/ Surveiller
Amiloride	Ne doit pas être utilisé	Non renseigné	Non renseigné	A éviter [116]	A éviter/ Spironolactone/ Hydrochlorothiazide
Triamtérène	Ne doit pas être utilisé	Modérément compatible	Non renseigné	A éviter [116]	A éviter/ Spironolactone/ Hydrochlorothiazide

- Anti hypertenseurs d'action centrale

Sur les antihypertenseurs d'action centrale cités, seules la *clonidine* et la *méthyldopa* sont documentées. Par conséquent, il est préférable d'éviter la *moxonidine* et la *rilménidine* durant

la période de l'allaitement. La clonidine est excrétée en grande quantité dans le lait : elle atteint souvent des concentrations correspondant à presque deux fois celle présente dans le plasma de la mère. Cela a été établi chez une femme qui prenait 37,5µg 2fois/j de clonidine : on a mesuré dans son sérum 0,33µg/l et dans le lait 0,6µg/l 2,5heures après une prise. Cependant, le produit était indétectable dans le sérum de l'enfant 1heure après la tétée. Les auteurs ont calculé alors qu'il recevait 6,8% de la dose maternelle [263]. Une autre étude portant sur 9 mères a permis de déterminer un pourcentage semblable entre 4,1 et 8,4%. Les posologies administrées de clonidine s'échelonnaient de 242 à 392µg/j, et les concentrations lactées de 1,8 à 2,9µg/l à J10-J14. Par contre, aucun effet secondaire important n'a été rapporté, le développement des enfants était normal [264]. Il faut remarquer que la clonidine abaisse le taux de prolactine et d'ocytocine, ce qui peut avoir des répercussions sur le déroulement de la lactation [58]. Ce médicament est donc à éviter, sauf si la mère a déjà été traitée pendant sa grossesse, afin d'éviter une hypertension réactionnelle les premiers jours chez l'enfant. Dans ce cas, il est nécessaire de prévoir une surveillance à la recherche d'une somnolence, d'un réflexe de succion faible, d'une hypotonie, d'une dépression respiratoire ou d'une bradycardie. La méthyldopa passe, au contraire, en faible quantité dans le lait et semble augmenter le taux de prolactine dans le sérum de la mère. C'est ainsi que chez 3 femmes allaitantes traitées avec 250mg 3 à 4 fois/j, les concentrations lactées variaient de 0,1 à 0,8mg/l [265]. Dans une autre étude portant également sur 3 mères prenant 500mg/j, dans le lait on a mesuré de 0,2 à 1,14mg/l de produit. Chez la plupart des enfants, le produit était indétectable dans le sérum, mais s'éliminait par les urines chez un seul du premier groupe à raison de 3,8mg/l. Les auteurs ont évalué à moins de 0,2% de la dose maternelle, ce que le nourrisson ingérait via le lait [266]. Aucun effet indésirable n'a été signalé avec des dosages allant de 0,25 à 1,5g/j de méthyldopa. Ce composé est donc jugé compatible avec l'allaitement avec une surveillance de la fréquence cardiaque, respiratoire et de la tension artérielle infantile.

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH	Propositions
Clonidine	Surveillance conseillée	Modérément compatible	Non renseigné	A éviter/ surveiller[39]	A éviter/ surveiller
Méthildopa	Passage faible	Généralement compatible	Généralement compatible	Possible/ surveiller[39]	Possible/ surveiller
Moxonidine	Déconseillé	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	A éviter
Rilménidine	Déconseillé	Non renseigné	Non renseigné	Ne peut se prononcer[39]	A éviter

- Vasodilatateurs

Les données sur l'emploi des vasodilatateurs pour traiter l'hypertension ou l'insuffisance cardiaque chez la femme allaitante sont limitées, voire inexistantes notamment pour l'**urapidil**. Il semblerait, par ailleurs, que la **prazosine** diminuerait la production de lait. Mais son passage lacté n'a pas été étudié. On sait seulement que des composés de structure semblable (doxazosine), utilisés dans l'adénome prostatique, se concentrent dans le lait ; on peut donc imaginer qu'il en est de même pour cette molécule. Son usage n'est donc pas recommandé pendant l'allaitement, ou avec précaution. On recense un seul cas d'exposition au **minoxidil**. Suivant une prise de 7,5mg, on a mesuré les taux lactés de la molécule et de son principal métabolite : de 0,3 µg/l à 12h jusqu'à 41,7-55 µg/l à 1h. Le rapport lait/plasma, qui en découle, est compris entre 0,75 et 1. Selon les calculs, l'enfant n'ingérerait que 0,010 mg/j de produit actif, quantité nettement inférieure au dosage pédiatrique usuel 0,2mg/kg/j [267].

De plus, aucun effet indésirable, tel que hypertrichose ou hirsutisme, n'a été signalé. De ce fait, l'usage du minoxidil durant l'allaitement peut être envisagé sur une courte période, les effets à long terme n'étant pas connus. Des précautions sont à respecter notamment en cas de dosage important et/ou chez le prématuré.

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH	Propositions
Prazosine	Bénéfice/ risque	Hasardeux	Non renseigné	Ne peut se prononcer[39]	A éviter/ surveiller
Urapidil	Ne sera pas administré	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	A éviter
Minoxidil	A éviter	Généralement compatible	Généralement compatible	A éviter/ surveiller [39]	Possible sur une courte durée/ surveiller

2.3.3.11. Anticoagulants / Antiagrégants plaquettaires

Parce qu'une hypercoagulabilité héréditaire (déficit en protéine C, anticorps anti phospholipides) ou acquise (prothèse valvulaire, grossesse...), nécessite un traitement à plus ou moins long terme, l'usage d'anticoagulants peut donc se justifier, soit par voie injectable, soit par voie orale. Lesquels de ces médicaments seraient préférables durant l'allaitement ?

- Héparines [268]

L'**héparine** et ses dérivés de faible poids moléculaire ont un poids moléculaire suffisamment élevé (entre 2000 et 9000 daltons pour les HBPM et entre 3000 et 30000 pour l'héparine)

pour ne pas se retrouver dans le lait maternel. Et, si tant est qu'une quantité de produit soit tout de même excrétée, il ne serait pas absorbé par le tractus digestif du nourrisson. Donc il est peu probable que ces molécules n'engendrent des effets secondaires. Quelques études sur le sujet l'ont d'ailleurs démontré. Dix mères recevaient 20 mg d'*enoxaparine*/j en sous cutané et deux autres 40mg/j. L'activité anti X_a était indétectable chez tous les enfants allaités entre 1,5 et 3 heures suivant l'administration [269]. Des résultats similaires ont été trouvés chez 2 femmes s'injectant 5000 et 10000 UI de *dalteparine*/j. Par ailleurs, aucun saignement n'a été signalé [270]. De très faibles quantités de ce produit ont été mesurées dans le lait de 15 mères traitées en proche post-partum avec 2500 UI en sous cutané/j. Les taux plasmatiques maternels s'échelonnaient entre 0,074 et 0,308 UI/ml, alors que les taux lactés étaient inférieurs à 0,005 UI/ml et atteignaient au maximum 0,037 UI/ml. Le rapport lait/plasma était relativement bas entre 0,025 et 0,224. On en a déduit la quantité qu'un enfant pouvait recevoir via le lait : moins de 5,5 UI/kg/j, jugée trop faible pour engendrer des effets secondaires gênants [268]. Il n'y a pas eu d'évaluations comparables sur la *nadroparine* et la *tinzaparine*. Mais aux vues de ces données, ces traitements peuvent être considérés comme compatibles avec l'allaitement.

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH/Autres	Propositions
Héparine	Possible	Compatible	Non renseigné	Possible/ [39]	Possible/ surveiller
Dalteparine	N'est pas contre- indiqué	Généralement compatible	Non renseigné	Possible/ Surveiller [116]	Possible/ surveiller
Enoxaparine	N'est pas contre- indiqué	Modérément compatible	Non renseigné	Possible/ Surveiller [116]	Possible/ surveiller
Nadroparine	N'est pas contre-	Non renseigné	Non renseigné	Possible/ Surveiller	Possible/ surveiller

Tinzaparine	indiqué [116]				
	N'est pas contre-indiqué	Modérément compatible	Non renseigné	Possible/ Surveiller	Possible/ surveiller
	[116]				

- Anti vitaminiques K [271,272]

Les anti-vitamines K ont l'avantage de faciliter un traitement anticoagulant, grâce à leur prise par voie orale. Cependant, tous ne sont pas compatibles avec l'allaitement. En effet, les données manquent au sujet de la **fluindione**, mais un cas d'hématome avec baisse du taux de prothrombine a été rapporté chez un enfant dont la mère prenait de la **phénindione**, de structure proche [271]. Ces deux molécules sont donc contre-indiquées durant cette période. L'**acénocoumarol** et la **warfarine**, au contraire, ne sont excrétés qu'en très faible quantité dans le lait, voire pas du tout. Cela a été vérifié chez 20 femmes prenant d'abord 4 mg d'acénocoumarol le 1^{er} jour, puis 2 mg pendant 2 jours et enfin le dosage a été adapté selon l'INR. Avant la prise et jusqu'à 10 heures après, le produit était indétectable dans le lait maternel [273]. Des taux en moyenne compris entre 11 et 12 µg/l ont été retrouvés après 30 et 45 jours de traitement chez 16 mères, dont les posologies dépendaient de l'INR. Les auteurs ont estimé que 5% de la dose passait effectivement et que l'enfant n'ingérait que 1,6 à 1,8 µg/kg/j, quantité nettement inférieure à celles utilisées en pédiatrie [274]. Les résultats étaient similaires concernant la warfarine. Pour des posologies allant jusqu'à 12mg/j, le produit était indétectable dans le lait ou approchait les 0,08µmol/l [275]. Dans toutes les études sur l'acénocoumarol et la warfarine, les tests de coagulation des nourrissons étaient normaux, en comparaison avec ceux d'enfants dont les mères ne prenaient aucun traitement. Aucun saignement n'a été signalé. Rappelons que la warfarine est liée à plus de 99% aux protéines plasmatiques, ce qui limite son excrétion dans le lait. Par conséquent, il faut préférer celle-ci durant l'allaitement, toutefois l'acénocoumarol peut également être utilisé. Une supplémentation en vitamine K₁ est souhaitable chez le nourrisson à raison 2 mg/semaine par voie orale ; de même qu'une surveillance des paramètres de la coagulation.

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH	Propositions
<i>Acénocoumarol</i>	A éviter, sinon apport vit K ₁	Non renseigné	Non renseigné	A éviter/ surveiller [39]	Possible/ Surveiller supplémentation vit K ₁
<i>Warfarine</i>	A éviter, sinon apport vit K ₁	Généralement compatible	Généralement compatible	A éviter/ surveiller [39]	Possible/ Surveiller supplémentation vit K ₁
<i>Fluindione</i>	Contre indiqué	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Contre indiqué Alternative : Warfarine, Acénocoumarol
<i>Phénindione</i>	Contre indiqué	Non renseigné	Précautions d'emploi	Contre indiqué [39]	Contre indiqué Alternative : Warfarine, Acénocoumarol

- *Antiagrégants plaquettaires*

L'*acide acétylsalicylique* ou *aspirine* possède, comme nous l'avons mentionné en début de chapitre, une activité anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique à fortes doses ; mais

également un effet antiagrégant plaquettaire pour des posologies plus faibles (75 à 325 mg/j). Le passage lacté est proportionnel à la quantité prise par la mère. Précédemment, on avait conclu qu'il était préférable d'éviter une prise prolongée à fortes doses, cependant on tolérait un traitement court avec prudence. Des doses relativement faibles semblent alors acceptables. Bien qu'il n'y ait pas de données précises sur le sujet, aucun effet secondaire n'a été retenu dans la littérature [61]. Par ailleurs, on ne peut pas exclure un effet antiagrégant plaquettaire chez l'enfant, d'où la nécessité d'une surveillance dans ce sens. De même, une relation dose-dépendante est à envisager avec apparition d'un syndrome de Reye, qui plus est à faible dose.[58] Pour limiter le passage lacté et ses éventuels effets sur le nourrisson, on choisira la posologie la plus faible efficace et on espacera la prise de la tétée suivante.

En cas d'intolérance à l'aspirine, le *clopidogrel* a les mêmes propriétés et pourrait éventuellement être une alternative de traitement. Néanmoins, ce composé n'a pas encore été étudié dans la situation d'une femme allaitante ; si ce n'est chez les rongeurs, où un passage lacté a été mis en évidence. Le résumé et les caractéristiques du produit décrit une inhibition irréversible de l'agrégation plaquettaire avec nécessité de nouvelles cellules pour restaurer le mécanisme de coagulation (soit au minimum 5 à 8 jours). De ce fait, même de faibles quantités dans le lait peuvent produire des effets identiques chez l'enfant allaité avec une durée probablement plus longue. De plus, sa demi-vie approche les 8 heures et se prolonge à 11 jours pour son métabolite. Par mesure de précaution, son utilisation n'est pas recommandée, ou au cas par cas, si le praticien estime que les bénéfices surpassent nettement les risques. [58]

Résumé :

Substance active	Vidal	MMM	AAP	CNIMH	Propositions
Acide acétyl-salicylique	Déconseillé	Modérément compatible	Effets secondaires importants/ précautions d'emploi	Possible/ surveiller [39]	Possible prudence/ surveiller

LES TROIS FACTEURS INTERVENANT DANS LA PROBLEMATIQUE « ALLAITEMENT ET MEDICAMENTS »

<i>Clopidogrel</i>	Contre indiqué	Modérément compatible	Non renseigné	Non renseigné	A éviter
---------------------------	-------------------	--------------------------	------------------	------------------	----------

Nous venons donc de voir quelques exemples de molécules généralement compatibles avec l'allaitement, d'après la littérature.

**CHAPITRE 3 : ENQUETE AUPRES DES
PROFESSIONNELS DE SANTE : PHARMACIENS
ET MEDECINS GENERALISTES**

3. Enquête auprès des professionnels de santé : pharmaciens et médecins généralistes.

3.1. Objectifs

Après les recherches bibliographiques sur le sujet, je me suis intéressée aux professionnels de santé que côtoient les femmes allaitantes, et plus particulièrement aux médecins généralistes et aux pharmaciens d'officine. J'ai voulu connaître leur point de vue sur l'allaitement et leur façon d'agir face à la nécessité d'instaurer un traitement médicamenteux à ces mères.

3.2. Matériel et méthode

Un questionnaire à choix multiples a donc été établi et proposé à ces professionnels de santé. Il se voulait court 14 questions, afin qu'il puisse être traité par le plus grand nombre d'entre eux en un minimum de temps. Il est similaire à quelques questions près pour les médecins et les pharmaciens. Il se divise en trois parties : la première (question 1) pour cerner les personnes ayant répondu (âge, expérience...), la deuxième (questions 2 à 4) d'ordre général sur l'allaitement et les médicaments (sources d'informations, conseils et connaissances de base), enfin la troisième (questions 5 à 14) porte sur des situations concrètes

1) Votre situation : - vous êtes ☐ Un homme
 Une femme
- votre âge
- vous exercez depuis

- ☐ Vidal, Dorosz
- ☐ Revues médicales (prescrire, la revue du praticien ...)
- ☐ Ouvrages spécialisés
- ☐ Internet
- ☐ Confrères, autres professionnels de santé
- ☐ Autres ; précisez

3) Abordez vous la question de l'allaitement maternel lors des consultations des femmes enceintes ? ☐ Oui systématiquement

- ☐ Oui systématiquement
- ☐ Oui si elles en font la demande
- ☐ Non

PHARMACIEN

3) Le médicament idéal pour une femme allaitante doit :

- ☐ avoir un poids moléculaire faible
- ☐ avoir une liaison aux protéines plasmatiques importante
- ☐ être peu liposoluble
- ☐ avoir une biodisponibilité orale importante
- ☐ avoir un rapport Lait / Plasma > 1
- ☐ avoir une $t_{1/2}$ longue
- ☐ avoir aucun métabolite actif
- ☐ être usuellement utilisé en pédiatrie

4) Dans votre pratique, une mère qui allaite et doit prendre un médicament, que lui conseillez vous ?

De principe, un arrêt définitif de l'allaitement

Un arrêt temporaire de l'allaitement sans tirer le lait

Un arrêt temporaire de l'allaitement avec conseil de tirer le lait et le jeter

Vous recherchez les médicaments compatibles avec le maintien de l'allaitement

5) Pour soulager des céphalées chez une mère allaitante, peut on conseiller de l'ibuprofène ?

Oui au même titre que le paracétamol

Oui mais avec une surveillance régulière de l'enfant

Non en raison des effets secondaires engendrés chez le bébé

6) La morphine est elle compatible avec un allaitement maternel ?

Oui sans précautions particulières

Oui avec adaptations thérapeutiques (doses, nombre de prises...)

Non car possibilité de sédation, voire coma, bradypnée chez le nourrisson

7) Si une corticothérapie de courte durée par voie orale est nécessaire, la mère pourra t'elle continuer d'allaiter son bébé ?

Oui sans précautions particulières

Oui mais avec arrêt temporaire de l'allaitement

Non car possibilité d'interférence avec la production endogène chez le bébé

8) L'Avlocardyl® (Propranolol) peut il être utilisé pour traiter l'hypertension de la femme allaitante ?

Oui sans problème

Oui avec une surveillance des fonctions cardiaque, respiratoire, et de la glycémie.

Non en raison de l'hypotension possible chez le nourrisson

9) Une femme allaitante peut elle être traitée avec de la Fluoxétine (Prozac®) si besoin ?

Oui sans précautions particulières

Oui mais la Paroxétine constitue un meilleur choix

Non en raison des effets secondaires non négligeables (troubles digestifs, sédation, agitation...)

10) Le traitement du diabète non insulino dépendant par un sulfamide hypoglycémiant peut il être réintroduit pendant la période de l'allaitement ?

Oui sans problème

Oui mais la metformine est plus indiquée

Non en raison des effets secondaires il faut lui préférer l'insulinothérapie

11) Une future maman est traitée pour hyperthyroïdie avec du Carbimazole (Néomercazole®), pourra t'elle envisager d'allaiter ?

Oui avec surveillance régulière

Oui mais le Propylthiouracile est un meilleur choix

Non en raison de son impact thyroïdien chez le nourrisson allaité

12) Une candidose mammaire peut elle être soignée par le Fluconazole (Triflucan®) chez la femme allaitante ?

Oui sans précautions particulières

Oui avec interruption temporaire de l'allaitement

Non à cause des nausées, vomissements diarrhées et douleurs abdominales engendrés chez le bébé

13) Quels antibiotiques peuvent être utilisés chez la mère allaitante ?

Amoxicilline (Clamoxyl®), Ampicilline (Ampicilline®)

Amoxicilline + Acide clavulanique (Augmentin®)

Céfuroxime (Zinnat®), Céfixime (Oroken®), Cefpodoxime (Orelox®)

Doxycycline (Doxy®), Minocycline (Minolis®)

Gentamicine (Gentalline®), Amikacine (Amiklin®)

Erythromycine (Erythrocline®), Azithromycine (Zithromax®)

Lévofoxacine (Tavanic®), Norfloxacin (Noroxine®)

14) Une contraception œstroprogestative peut elle être débutée rapidement pendant l'allaitement (à partir du 2^{ème} mois) ?

Oui sans problème

Oui avec surveillance de la sécrétion lactée (nombre de couches mouillées par l'enfant allaité, prise de poids et croissance de l'enfant...)

Non, il est préférable d'utiliser un progestatif seul ou un autre moyen de contraception

L'enquête a concerné une cinquantaine de professionnels de santé et s'est déroulée sur une période de 2 à 3 mois environs entre octobre et décembre 2006, suivant la disponibilité de chacun et le retour des courriers. Les médecins généralistes et les pharmaciens ont été démarchés dans le bassin houiller mosellan en suivant approximativement l'axe Forbach – Saint-Avold. Deux méthodes ont été employées pour les solliciter : je suis allée

majoritairement à leur rencontre dans leur officine ou leur cabinet médical en leur proposant mon questionnaire ; ou à l'occasion de réunions professionnelles. La plupart d'entre eux préféraient prendre leur temps pour y réfléchir et me retournaient leur réponse par courrier ou lors d'une deuxième visite. Ce contact m'a permis d'avoir un premier aperçu sur leur façon d'aborder ce sujet. Je me suis aperçue que cette enquête était plus ou moins bien perçue : soit et cela en grande majorité, elle suscitait intérêt, interrogations, et cherchait des réponses, parce que l'allaitement était si rarement abordé ; soit au contraire elle était ignorée par désintérêt du sujet ? par manque de temps ? par manque de connaissances ? Entre ces deux comportements opposés, certains ont pris la peine de me faire savoir qu'ils se sentaient démunis face à cette situation, mais prêts à se renseigner, s'ils savaient où s'orienter.

3.3. Résultats

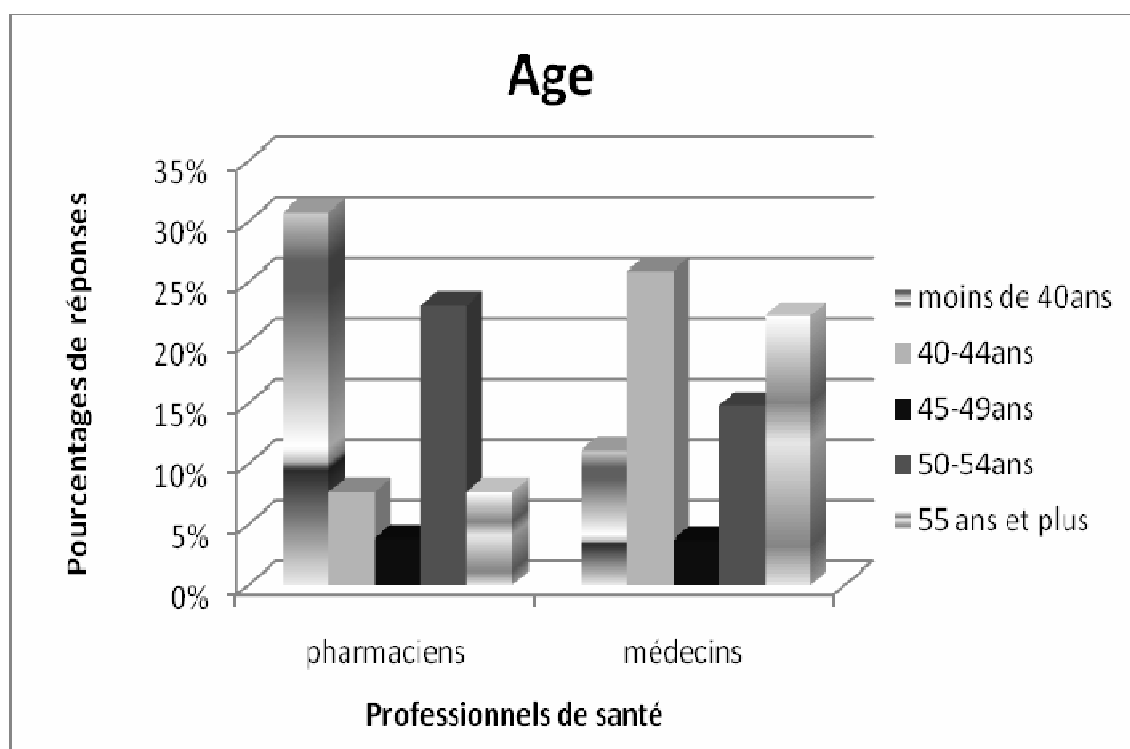
Les résultats sont présentés sous forme de tableaux reprenant les données chiffrées dans un premier temps, puis sous forme de diagrammes pour les illustrer.

Tout d'abord, j'ai souhaité connaître plus précisément quelles étaient les personnes ayant répondu au questionnaire. Cela m'a permis de mieux cerner cette population.

L'âge, tout comme le sexe, permet de cibler la population interrogée.

- votre âge

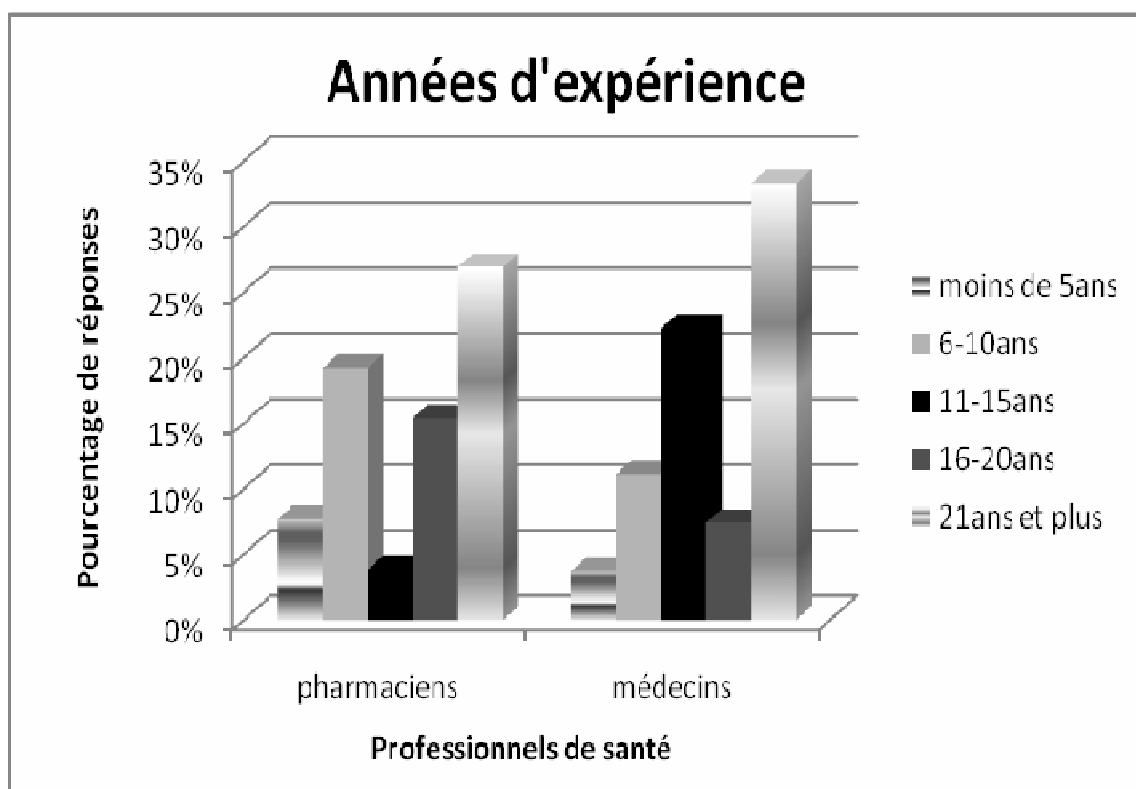
1	moins de 40ans	40-44ans	45-49ans	50-54ans	55 ans et plus
pharmaciens	31%	8%	4%	23%	8%
médecins	11%	26%	4%	15%	22%



On constate qu'aussi bien chez les médecins que chez les pharmaciens, il y a deux tranches d'âge qui se démarquent. Ces deux groupes sont presque opposés : les pharmaciens de moins de 40 ans (31%) et les médecins entre 40 et 44 ans (26%) d'une part ; et les pharmaciens entre 50 et 54 ans (23%) et les médecins de plus de 55 ans (22%). Ces résultats sont à rapprocher du nombre d'années d'expérience ci dessous.

- vous exercez depuis

1	moins de 5ans	6-10ans	11-15ans	16-20ans	21ans et plus
pharmaciens	8%	19%	4%	15%	27%
médecins	4%	11%	22%	7%	33%



Grâce aux années d'expérience, on peut essayer d'imaginer comment la question de l'allaitement a éventuellement été abordé lors des enseignements universitaires, comment elle l'est lors des « consultations ». Cette notion a beaucoup évolué ces dernières années : il semblerait que pour certains ce soit un concept « moderne ». Deux groupes superposables se distinguent : pour les pharmaciens entre 6 et 11 ans d'expérience et au-delà de 21 ans ; quant aux médecins entre 11 et 15 ans et au-delà de 21 ans. Le premier a certainement été moins confronté dans la pratique à cette situation que le deuxième. La théorie a également beaucoup

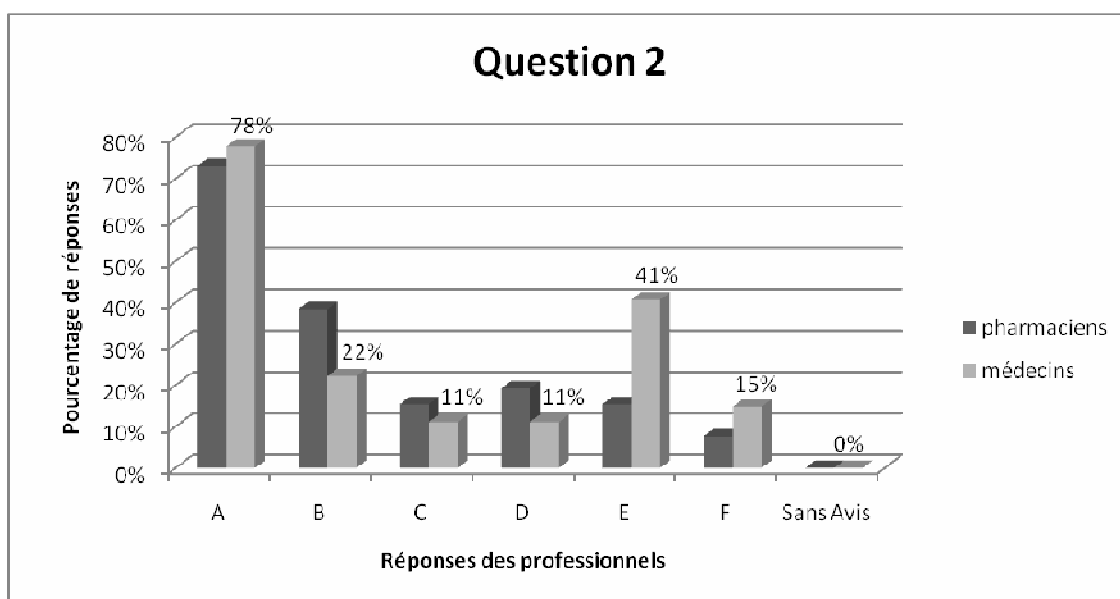
progressé grâce à l'observation de cas cliniques, voire quelques études. Cependant de plus amples investigations seraient nécessaires pour en conclure.

Je me suis intéressée ensuite à comprendre leur démarche de raisonnement face à une femme allaitante venant leur demander conseil. En premier lieu, s'ils jugent leurs connaissances insuffisantes où vont-ils chercher l'information ? (question 2) Puis leur point de vue sur l'allaitement : pour les pharmaciens, quel serait en théorie le médicament idéal pour la mère ? Pour les médecins, s'ils abordent ce sujet lors de consultation (question 3). Enfin, lorsqu'un traitement s'avère nécessaire, quelle est leur attitude ? (question 4)

2) Face à la question médicaments et allaitement, quelles sont vos sources d'informations ?

- A ☐ Vidal, Dorosz
 B ☐ Revues médicales (prescrire, la revue du praticien ...)
 C ☐ Ouvrages spécialisés
 D ☐ Internet
 E ☐ Confrères, autres professionnels de santé
 F ☐ Autres ; précisez

2	A	B	C	D	E	F	Sans Avis
pharmaciens	73%	38%	15%	19%	15%	8%	0%
médecins	78%	22%	11%	11%	41%	15%	0%

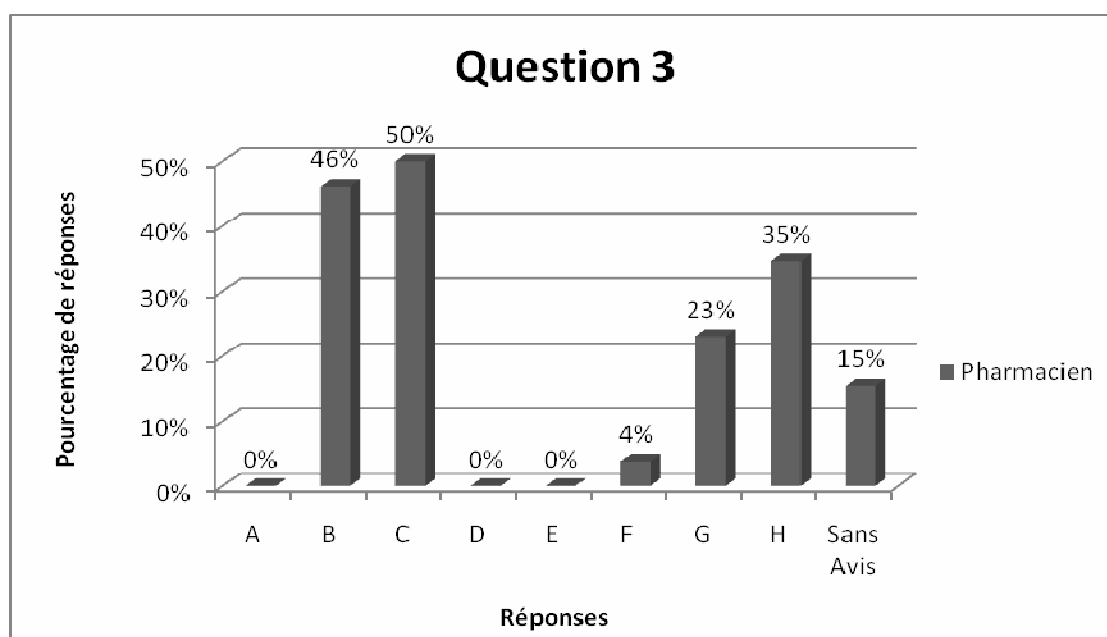


On peut remarquer que tous ont répondu à cette question. La très grande majorité se réfèrent, au dictionnaire Vidal, renseigné par les laboratoires pharmaceutiques (73 et 78% d'entre eux). On constate alors un large « réflexe vidal ». Beaucoup consultent également des revues spécialisées telles que Prescrire ou la revue du Praticien par exemple (38 et 22%). Ces deux principales sources d'informations sont faciles d'accès : en effet, toute officine ou tout cabinet médical se doit de posséder un ouvrage ou une version informatisée du Vidal. Cependant, dans le cas particulier d'une femme allaitante, est-il suffisant pour prendre la meilleure décision? De plus, de nos jours pour assurer une formation continue, une grande partie des professionnels de santé est abonnée, par ailleurs, à un périodique spécifique. Au contraire, les ouvrages spécialisés et les confrères ou autres professionnels semblent peu à peu délaissés ou ignorés et relayés au même rang que l'internet (entre 11 et 19%). Seuls les médecins, peut être par leur pratique et le parcours de soins coordonnés, font encore appel à des personnes plus compétentes dans le domaine (41%).

3) Le médicament idéal pour une femme allaitante doit :

- A ☐ avoir un poids moléculaire faible
- B ☐ avoir une liaison aux protéines plasmatiques importante
- C ☐ être peu liposoluble
- D ☐ avoir une biodisponibilité orale importante
- E ☐ avoir un rapport Lait / Plasma > 1
- F ☐ avoir une $t_{1/2}$ longue
- G ☐ avoir aucun métabolite actif
- H ☐ être usuellement utilisé en pédiatrie

3	A	B	C	D	E	F	G	H	Sans Avis
pharmacien	0%	46%	50%	0%	0%	4%	23%	35%	15%

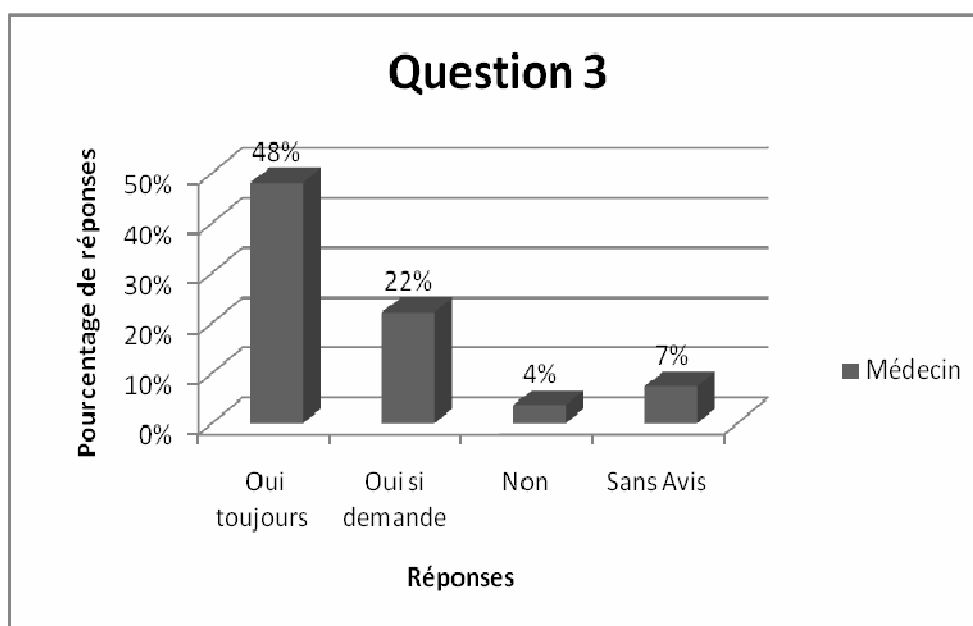


On constate que 15% des pharmaciens n'ont pas répondu à la question (oubli ?). Une grande majorité d'entre eux pensent que le médicament idéal pour une femme allaitante est peu liposoluble et possède une capacité de liaison aux protéines plasmatiques importantes. En effet, le passage à travers les membranes du plasma vers le lait s'en trouve alors affecté et sera donc diminué. Et une faible concentration lactée en médicaments est peu susceptible d'engendrer des effets indésirables chez l'enfant. Un usage pédiatrique est également préconisé pour la plupart, de même que l'absence de métabolite actif. Ces critères assurent une sécurité d'emploi. Les autres réponses ont bien été écartées, car un poids moléculaire faible peut être synonyme de passage aisé dans le lait, confirmé par un rapport lait/plasma supérieur à 1. Par ailleurs, un médicament ayant une biodisponibilité orale élevée, est facilement absorbé au niveau intestinal chez l'enfant et peut s'avérer néfaste ; d'autant plus s'il possède une demi-vie longue, car les capacités métaboliques sont réduites chez le nouveau né.

3) Abordez-vous la question de l'allaitement maternel lors des consultations des femmes enceintes ?

- A ☐ Oui systématiquement
 B ☐ Oui si elles en font la demande
 C ☐ Non

3	A	B	C	Sans Avis
médecin	48%	22%	4%	7%



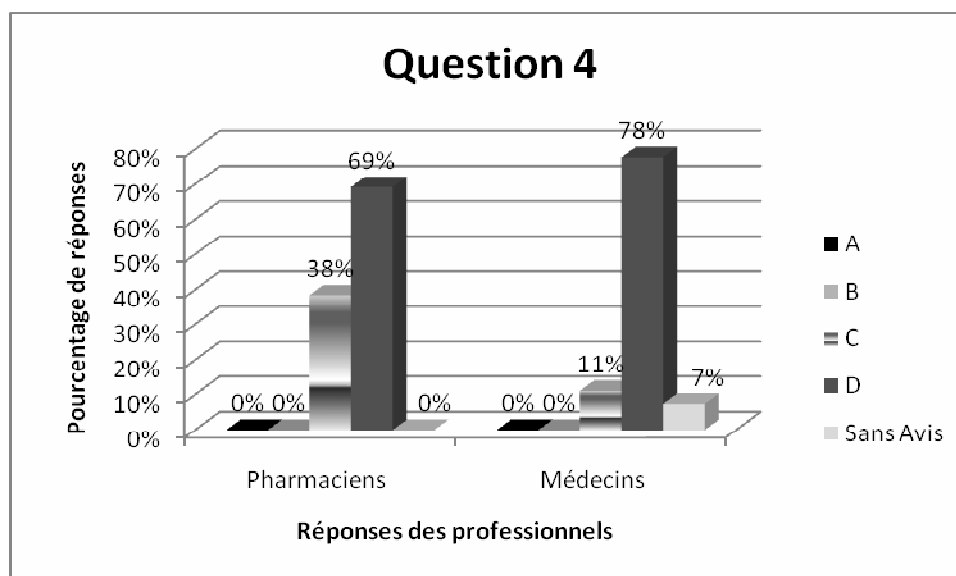
On peut remarquer que plus de la moitié des médecins interrogés parlent de la possibilité d'allaiter aux mères qui viennent en consultation, et ce systématiquement (48%). Un quart d'entre eux préfèrent ou attendent que la femme en fasse la demande, par convenance ou parce qu'ils n'ont que peu de patientes concernées. En effet, certains médecins du régime minier me confiaient que leur clientèle était essentiellement constituée de personnes âgées. En somme on estime à près de 70%, les généralistes qui recommandent aux mères d'allaiter. On constate alors qu'en théorie, la question de l'allaitement suscite toujours le même intérêt. Lors d'une précédente étude [276], on avait ainsi établi que 76% des médecins abordaient ce sujet. Cependant il ressortait également de cette dernière que l'avis des mères interrogées allait à l'encontre de celui donné par les généralistes. Les professionnels ayant répondu se sentaient ils plus concernés par la problématique ? ou y avaient ils réfléchi auparavant ? On peut alors

se poser la question de l'existence d'un biais d'interprétation. Seulement 14% ne se sentaient pas concernés, ne le proposaient pas du tout ou orientaient vers des confrères. Ce faible pourcentage ne devrait pas freiner la volonté des mères d'allaiter. Comment expliquer alors qu'il n'y ait que 15% d'allaitement à 6 mois ?

4) Dans votre pratique, une mère qui allaite et doit prendre un médicament, que lui conseillez-vous ? ☐

- A ☐ De principe, un arrêt définitif de l'allaitement
 B ☐ Un arrêt temporaire de l'allaitement sans tirer le lait
 C ☐ Un arrêt temporaire de l'allaitement avec conseil de tirer le lait et le jeter
 D ☐ Vous recherchez les médicaments compatibles avec le maintien de l'allaitement

4	A	B	C	D	Sans Avis
pharmaciens	0%	0%	38%	69%	0%
médecins	0%	0%	11%	78%	7%



Quels que soient les professionnels de santé, l'attitude qu'ils adoptent face à une mère allaitante va pour la plus grande majorité (69 et 78%) dans le même sens : l'adaptation du traitement à la situation d'allaitement et non l'inverse. Il existe suffisamment de médicaments

pour pouvoir trouver celui qui sera compatible. Entre 11% des médecins et 38% des pharmaciens considèrent que la pathologie de la mère est plus importante et qu'il est préférable d'interrompre l'allaitement, même temporairement, tout en maintenant la lactation durant le traitement. Cette attitude prudente permet ainsi d'éviter tout effet indésirable chez l'enfant. Enfin 7% de généralistes ne se prononcent pas et gèrent certainement au cas par cas.

Il semblerait alors que les professionnels mettent tout en œuvre (connaissances, recherches documentaires...) pour maintenir un allaitement. Comment expliquer alors le trop grand nombre d'arrêt précoce lié à une prescription d'antibiotiques ou d'anti-inflammatoires par exemple ? Est-ce que ceux qui ont répondu, se sentaient-ils plus concernés par la problématique que l'ensemble de la profession ?

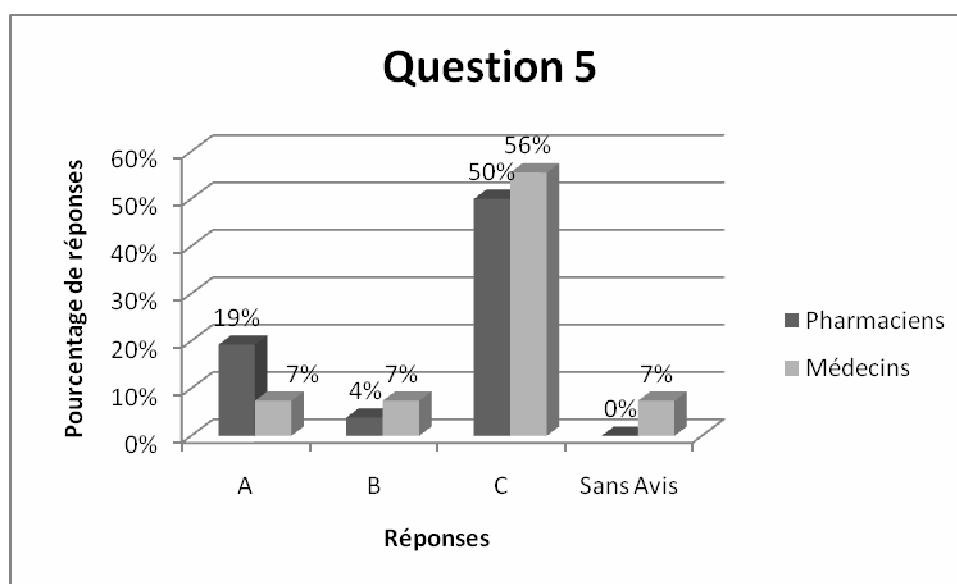
Nous allons maintenant passer en revue des situations concrètes de traitement, en prenant certaines molécules plus ou moins courantes en exemple et susceptibles d'être proposées. Cinq classes médicamenteuses ont été choisies, suivant les statistiques d'usage chez les femmes allaitantes (antibiotiques, antidouleurs, contraceptifs, antidépresseurs...). Les réponses sont plus ou moins orientées trois possibilités, afin de permettre une meilleure interprétation.

Les douleurs peuvent être fréquentes en post-partum, tel que nous l'avons vu plus haut.

5) Pour soulager des céphalées chez une mère allaitante, peut on conseiller de l'ibuprofène ?

- A ☐ Oui au même titre que le paracétamol
B ☐ Oui mais avec une surveillance régulière de l'enfant
C ☐ Non en raison des effets secondaires engendrés chez le bébé

5	A	B	C	Sans Avis
pharmaciens	19%	4%	50%	0%
médecins	7%	7%	56%	7%

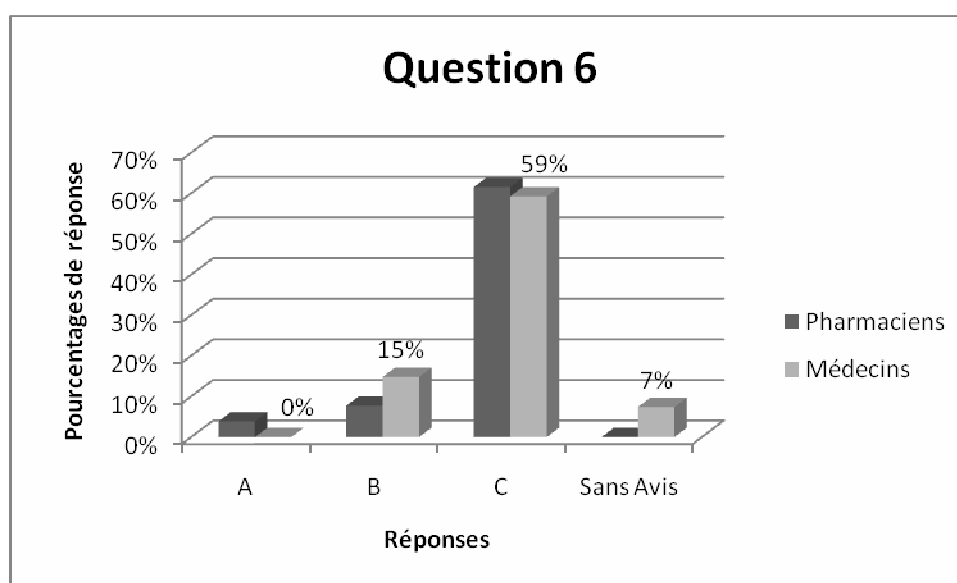


On remarque d'après les réponses que la plupart des professionnels de santé, qu'ils soient pharmaciens (50%) ou médecins (56%), déconseillent l'usage d'ibuprofène à une femme allaitante. Ils redoutent alors les effets secondaires chez l'enfant via le lait maternel. Une faible proportion serait prête à le prescrire, en mettant toutefois en garde la mère quant à l'apparition d'un comportement anormal chez leur bébé (4 et 7%). Certains pharmaciens principalement (19% contre 7% de médecins), au contraire, le dispenseraient sans précaution particulière vis-à-vis du nourrisson. Enfin 7% des médecins ont clairement affiché que ce domaine sortait de leurs compétences et souhaitaient s'abstenir de répondre. Les réponses diffèrent, mais il en ressort que la plus grande prudence est préférentiellement choisie. On peut s'interroger : s'agit-il d'une méconnaissance de leur part, puisque tel que nous avons pu le voir ci-avant, l'ibuprofène est largement utilisé chez la femme allaitante. Et dans ce cas, cette réponse va à l'encontre des précédentes. Ou s'agit de suivre tout simplement un principe de précaution imposé par le Vidal, par leur enseignement ?

6) *La morphine est elle compatible avec un allaitement maternel ?*

- A ☐ Oui sans précautions particulières
 B ☐ Oui avec adaptations thérapeutiques (doses, nombre de prises...)
 C ☐ Non car possibilité de sédation, voire coma, bradypnée chez le nourrisson

6	A	B	C	Sans Avis
pharmaciens	4%	8%	62%	0%
médecins	0%	15%	59%	7%



A l'image de l'ibuprofène, 59% des médecins et 62% des pharmaciens considèrent que la morphine ne peut être compatible avec un allaitement. Les risques pour le bébé seraient trop importants en comparaison avec les bénéfices à soulager la mère, pour justifier un tel usage. Quelques uns (15% des médecins et 4 et 8% des pharmaciens), par contre, pourraient éventuellement recommander la morphine, si tant est que les autres antalgiques s'avèraient insuffisants, tout en adaptant le traitement au cas par cas. Peut-on alors conclure à une attitude risquée de leur part ? Nous avons proposé, plus haut, qu'un traitement de courte durée et à doses modérées pouvait être envisagé dans certains cas.

On est amené à se demander aux vues de la majorité des réponses : si finalement dans l'imaginaire même des professionnels, il n'y avait pas l'idée que le lait maternel aurait la

capacité de laisser passer directement les médicaments vers le bébé, sans tenir compte de leurs propriétés pharmacocinétiques, et donc de la réalité. De même, si chaque enfant allaité présentera forcément un ou plusieurs des effets indésirables décrits, et plus particulièrement ceux des cas de surdosages. En situation concrète, les professionnels font-ils preuve de connaissances avisées comme en témoignent les premières réponses ?

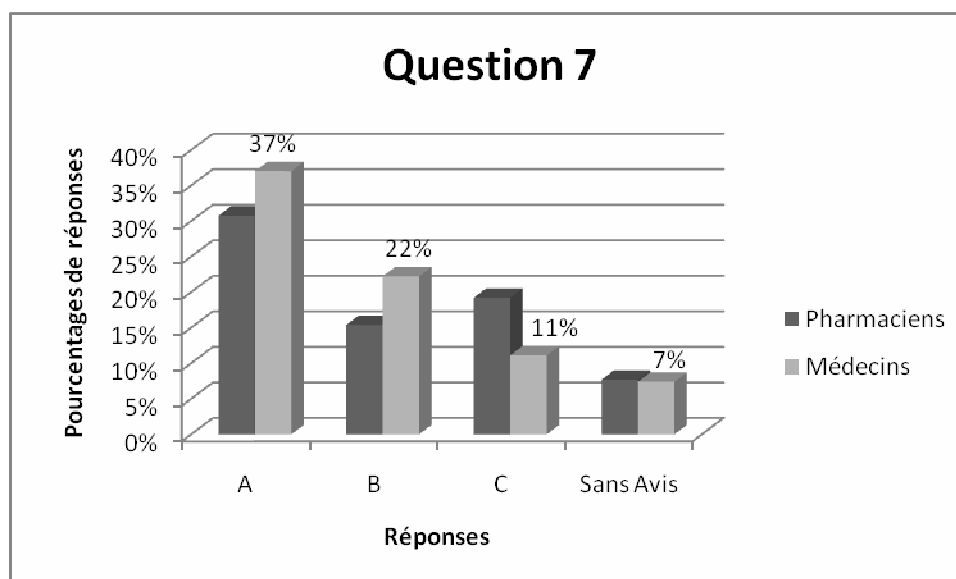
7) Si une corticothérapie de courte durée par voie orale est nécessaire, la mère pourra-t-elle continuer d'allaiter son bébé ?

A ☐ Oui sans précautions particulières

B ☐ Oui mais avec arrêt temporaire de l'allaitement

C ☐ Non car possibilité d'interférence avec la production endogène chez le bébé

7	A	B	C	Sans Avis
pharmaciens	31%	15%	19%	8%
médecins	37%	22%	11%	7%



Il apparaît que la tendance à la plus grande prudence s'inverse ici : près de 30% (31 et 37%) considèrent qu'un traitement corticoïde par voie orale est envisageable chez la mère qui allaite. Quelques uns pensent qu'un arrêt temporaire est souhaitable pour ne pas engendrer de

problèmes chez l'enfant. Un sevrage de l'allaitement ou un changement de traitement est préconisé pour 11% des médecins et 19% des pharmaciens. Toutefois, 7 et 8% d'entre eux n'osent pas se prononcer. Comment pourraient se justifier ces choix : est-ce la classe médicamenteuse ? Peut-on considérer que tous les corticoïdes sont compatibles ? Est-ce la « courte durée » qui peut être moins inquiétante ? Précédemment, les conclusions diffèrent suivant les molécules utilisées : « à éviter » ou « compatible sous surveillance ». On retiendra que la prednisolone et la prednisone, traitements courants, peuvent être proposées sur une courte période et à faible dose. Une surveillance est toutefois à prévoir.

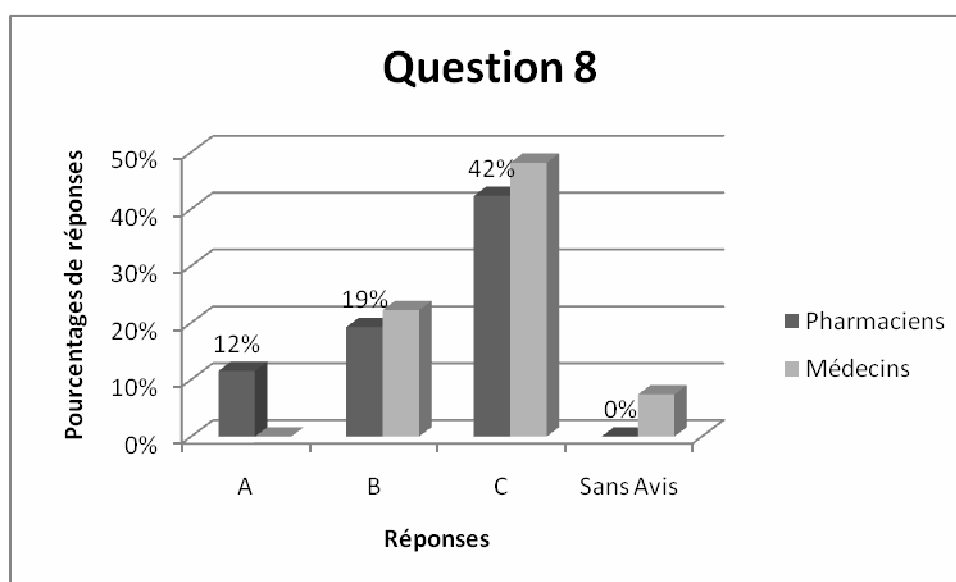
8) *L'Avlocardyl® (Propranolol) peut-il être utilisé pour traiter l'hypertension de la femme allaitante ?*

A ☐ Oui sans problème

B ☐ Oui avec une surveillance des fonctions cardiaque, respiratoire, et de la glycémie.

C ☐ Non en raison de l'hypotension possible chez le nourrisson

8	A	B	C	Sans Avis
pharmaciens	12%	19%	42%	0%
médecins	0%	22%	48%	7%

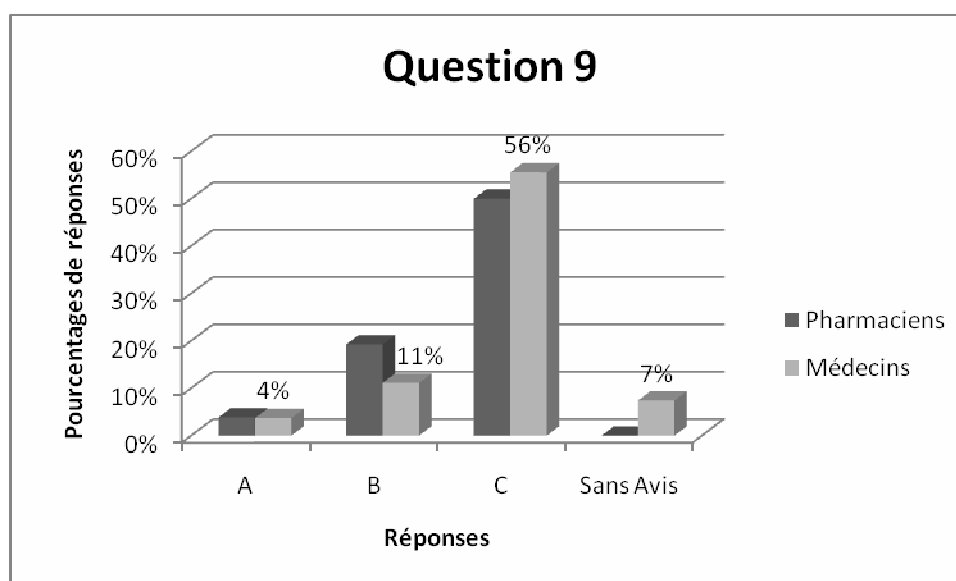


On constate que près de la moitié des personnes interrogées (42 et 48%) ne recommandent pas le propranolol chez la femme allaitante, par crainte d'une hypotension chez le bébé. Entre 19 et 22% d'entre eux seraient prêts à l'utiliser sous haute surveillance des fonctions cardiaque et respiratoire de l'enfant. Enfin 12% de pharmaciens le dispenseraient sans précaution particulière. Tel que nous l'avons pu le noter auparavant, seul le Vidal considère que cette molécule est « à éviter » chez la femme allaitante. Le propranolol, comme le métoprolol d'ailleurs, semble être un bon choix thérapeutique selon les autres sources d'informations. Ces divergences observées dans la pratique seraient-elles dû à l'interprétation qui a été faite de la conclusion du dictionnaire Vidal ? Encore par principe de précaution ? Et comment traiter alors ?

9) Une femme allaitante peut elle être traitée avec de la Fluoxétine (Prozac®) si besoin ?

- A ☐ Oui sans précautions particulières
 B ☐ Oui mais la Paroxétine constitue un meilleur choix
 C ☐ Non en raison des effets secondaires non négligeables (troubles digestifs, sédation, agitation...)

9prozac	A	B	C	Sans Avis
pharmaciens	4%	19%	50%	0%
médecins	4%	11%	56%	7%



La moitié des participants estiment que la fluoxétine, voire tous les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, ne doivent pas être prescrits à une femme qui allaite. 11 et 19% d'entre eux jugent que ce n'est pas un phénomène de classe, mais seule cette molécule n'est pas indiquée. Une faible minorité (4%) pensent, au contraire, que cela peut constituer une bonne alternative thérapeutique. Quels sont alors les critères pris en compte pour expliquer ces différences : le choix de la molécule ? ses caractéristiques pharmacocinétiques ? Ci-avant, il avait été établi que la fluoxétine ne constituait pas le meilleur choix médicamenteux, en vue de ses propriétés, notamment sa demi-vie longue. De ce fait, il fallait lui préférer la paroxétine. Rappelons que la dépression en post-partum est largement répandue, doit-on alors choisir entre allaiter et traiter ?

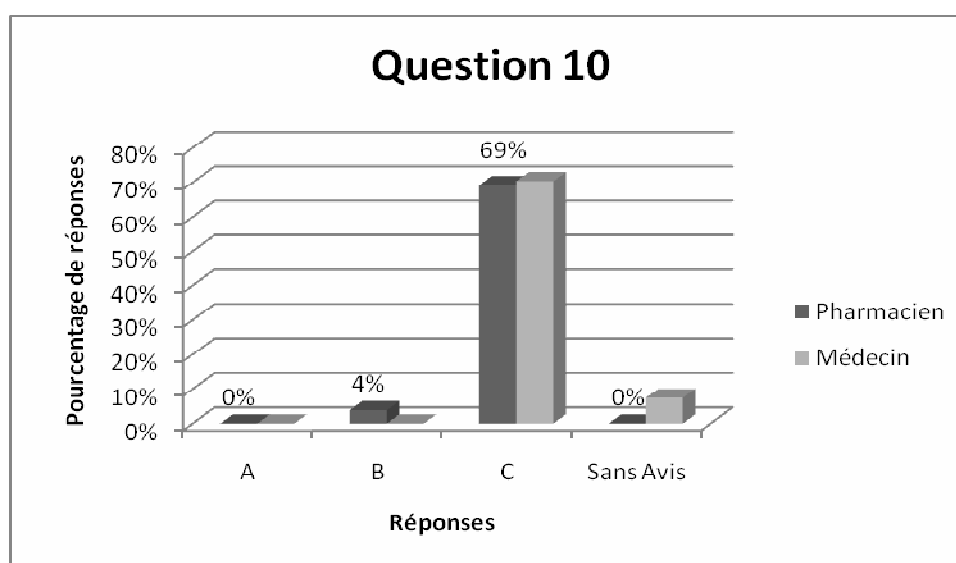
10) Le traitement du diabète non insulino-dépendant par un sulfamide hypoglycémiant peut-il être réintroduit pendant la période de l'allaitement ?

A ☐ Oui sans problème

B ☐ Oui mais la metformine est plus indiquée

C ☐ Non en raison des effets secondaires il faut lui préférer l'insulinothérapie

10	A	B	C	Sans Avis
pharmaciens	0%	4%	69%	0%
médecins	0%	0%	70%	7%



On remarque que cette question fait presque l'unanimité à 69 et 70% des répondants. A l'instar de la femme enceinte, celle qui allaite traite son diabète grâce à l'insulinothérapie et non de comprimés, et tout particulièrement les sulfamides hypoglycémians. En effet, les effets indésirables sont bien connus et non négligeables chez la patiente, alors qu'en serait-il de l'enfant allaité ? Toutefois, 4% de pharmaciens peuvent concevoir qu'elle puisse éventuellement prendre de la metformine. Rappelons aussi, que les sulfamides étaient en règle générale « à éviter » quelque soit la source d'information. Néanmoins, Thomas Hale et al. jugent que la metformine peut être compatible avec un allaitement maternel, si l'enfant ne présente pas de problème de santé particulier (rénaux principalement).

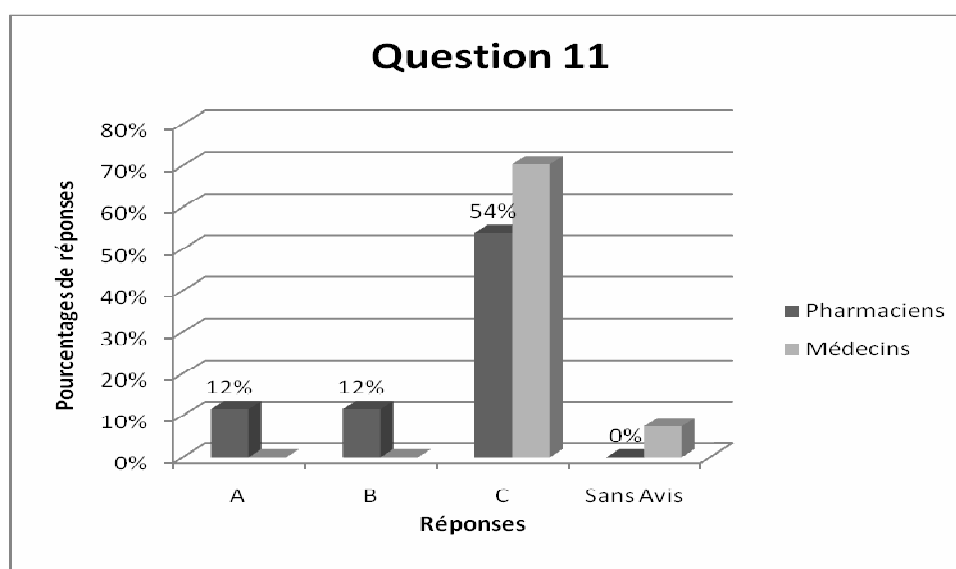
11) Une future maman est traitée pour hyperthyroïdie avec du Carbimazole (Néomercazole®), pourra t'elle envisager d'allaiter ?

A ☐ Oui avec surveillance régulière

B ☐ Oui mais le Propylthiouracile est un meilleur choix

C ☐ Non en raison de son impact thyroïdien chez le nourrisson allaité

11	A	B	C	Sans Avis
pharmaciens	12%	12%	54%	0%
médecins	0%	0%	70%	7%

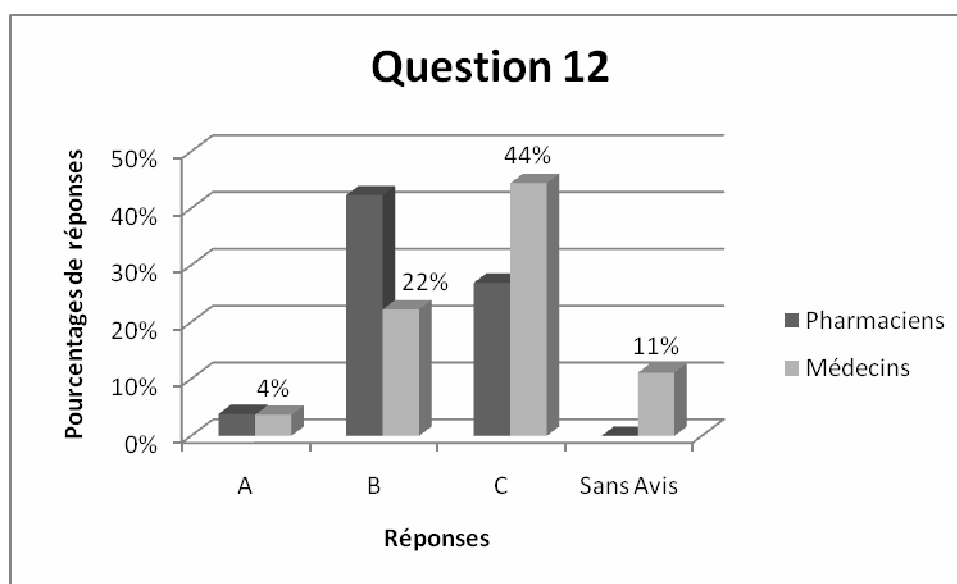


Face à une pathologie chronique et une prise en charge pendant la grossesse, les avis des pharmaciens et des médecins diffèrent. Aussi dans la lignée de la femme enceinte, les généralistes à 70% préfèrent éviter le carbimazole, de même que le propylthiouracile ; en raison des répercussions éventuelles sur la fonction thyroïdienne chez l'enfant. La majorité des pharmaciens partagent cette opinion. Cependant, 24% d'entre eux considèrent que le risque engendré par la prise de ce médicament est inférieur au bénéfice apporté par l'allaitement. Une surveillance régulière est recommandée selon 12% des interrogés et une même proportion préconise plutôt l'usage du propylthiouracile. Or, comme précisé auparavant, la majorité des auteurs ont établi que le propylthiouracile était tout à fait compatible avec un allaitement, contrairement au carbimazole.

12) Une candidose mammaire peut elle être soignée par le Fluconazole (Triflucan®) chez la femme allaitante ?

- A ☐ Oui sans précautions particulières
B ☐ Oui avec interruption temporaire de l'allaitement
C ☐ Non à cause des nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales engendrés chez le bébé

12	A	B	C	Sans Avis
pharmaciens	4%	42%	27%	0%
médecins	4%	22%	44%	11%

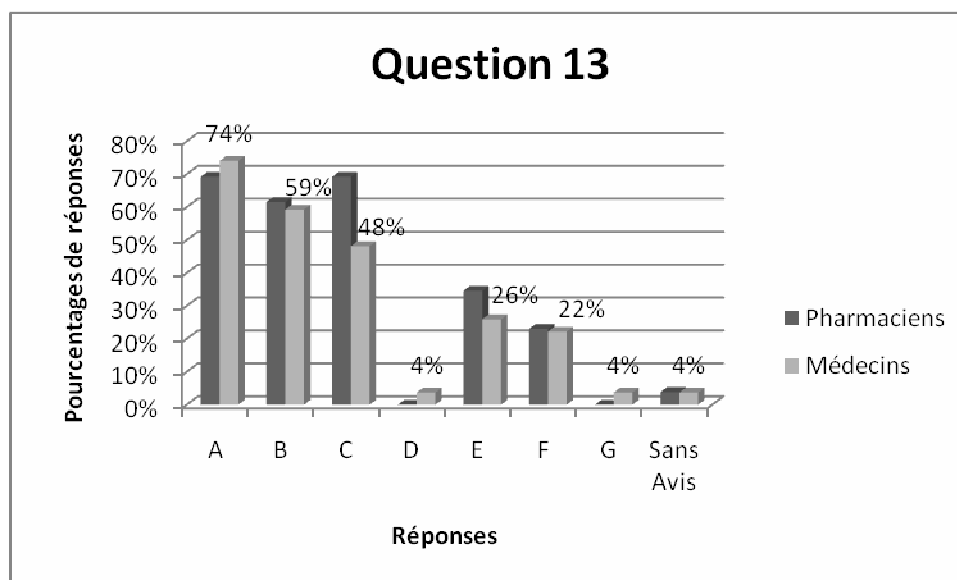


Une candidose des canaux lactifères est un problème auquel certaines mères doivent faire face. C'est même la première, donc fréquente, cause de douleurs chez la femme qui allaite après un intervalle libre. Là encore, les tendances s'opposent entre les deux groupes de professionnels. Une petite majorité de médecins (44%) ne prescriraient pas le triflucan® dans cette situation, toujours en raison des effets indésirables ; voire préconiseraient un sevrage de l'allaitement associé à un traitement local. Un quart des pharmaciens sont prêts à suivre cet avis. 22% des généralistes et au contraire 42% des officinaux semblent avoir une décision moins tranchée et seul un arrêt temporaire de la lactation suffirait. Aucune précaution particulière quant à l'emploi de cette molécule n'est requise selon 4 % des deux groupes et 11% ne se prononcent pas. A l'image des répondants, les sources d'information sont contradictoires : le dictionnaire du Vidal contre-indique formellement l'usage de cette molécule, ce qui pourrait expliquer le fort pourcentage de réponse C ; alors qu'il semblerait qu'une surveillance serait suffisante pour permettre son utilisation selon les autres sources d'information. A noter que le triflucan® est largement utilisé en pédiatrie ; et que chez la mère qui allaite, c'est le traitement de référence pour les candidoses profondes mammaires (des canaux lactifères). Là encore se pose la question du traitement : comment font-ils ? Le plus inquiétant est qu'ils préconisent un arrêt de l'allaitement et donc prennent le risque de nuire à la poursuite de celui-ci. Manque de formation ? Manque d'informations fiables ?

13) *Quels antibiotiques peuvent être utilisés chez la mère allaitante ?*

- A ☐ Amoxicilline (Clamoxyl®), Ampicilline (Ampicilline®)
- B ☐ Amoxicilline + Acide clavulanique (Augmentin®)
- C ☐ Céfuroxime (Zinnat®), Céfixime (Oroken®), Cefpodoxime (Orelox®)
- D ☐ Doxycycline (Doxy®), Minocycline (Minolis®)
- E ☐ Gentamicine (Gentalline®), Amikacine (Amiklin®)
- F ☐ Erythromycine (Erythrocin®), Azithromycine (Zithromax®)
- G ☐ Lévofoxacine (Tavanic®), Norfloxacine (Noroxine®)

13	A	B	C	D	E	F	G	Sans Avis
pharmaciens	69%	62%	69%	0%	35%	23%	0%	4%
médecins	74%	59%	48%	4%	26%	22%	4%	4%



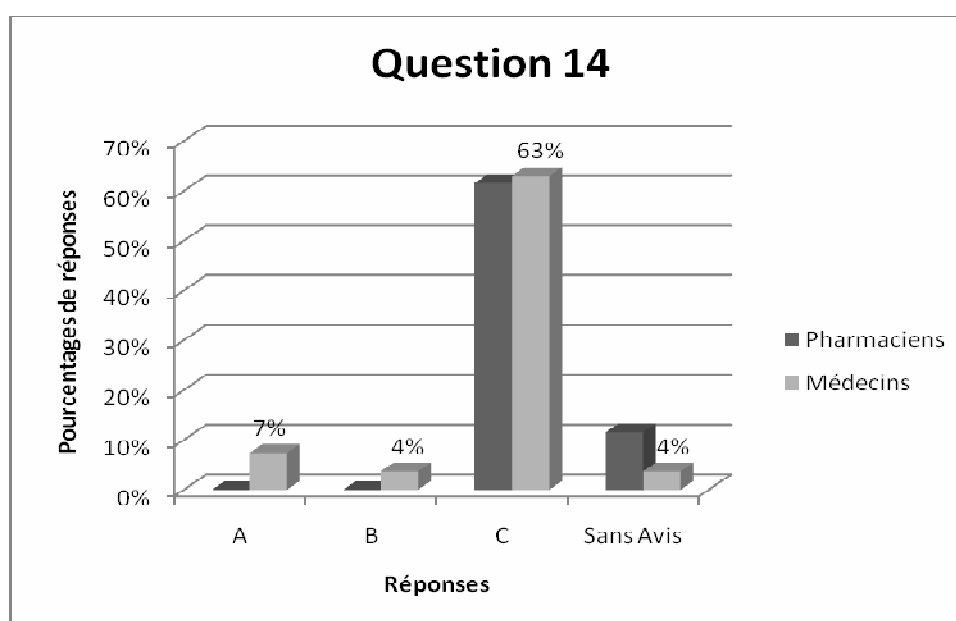
Les antibiotiques sont parmi les traitements les plus prescrits. Quelles sont donc les classes préconisées par les professionnels chez une femme qui allaite ? Autant médecins et pharmaciens pensent que les pénicillines associées (62 et 59%) ou non (69 et 74%) aux inhibiteurs de pénicillinases ne posent pas plus de souci que chez une femme qui n'allait pas. Une proportion similaire (69 et 48%) d'entre eux peuvent avoir recours aux céphalosporines, avec autant de confiance. Aminositides et macrolides sont, par contre, délaissés, seulement 22 à 35% les recommandent. Enfin les quinolones et les tétracyclines sont, d'après ces résultats, totalement écartés, en raison des effets secondaires non négligeables. Nous avons vu

précédemment, qu'une grande majorité d'antibiotiques pouvaient être utilisés pendant l'allaitement sous surveillance. C'est le cas notamment pour l'ensemble des pénicillines associées ou non, des céphalosporines et la plupart des macrolides, sauf la spiramycine et la pristinamycine demandent davantage de précautions. Au contraire, les tétracyclines et les aminosides sont déconseillés et « à éviter », de même que les fluoroquinolones. Toutefois, il semble possible de prescrire de la norfloxacine, ou de l'ofloxacine dans certains cas particuliers.

14) Une contraception œstroprogestative peut elle être débutée rapidement pendant l'allaitement (à partir du 2^{ème} mois) ?

- A ☐ Oui sans problème
 B ☐ Oui avec surveillance de la sécrétion lactée (nombre de couches mouillées par l'enfant allaité, prise de poids et croissance de l'enfant...)
 C ☐ Non, il est préférable d'utiliser un progestatif seul ou un autre moyen de contraception

14	A	B	C	Sans Avis
pharmaciens	0%	0%	62%	12%
médecins	7%	4%	63%	4%



La question d'une reprise de la contraception peut se poser rapidement après l'accouchement. Les professionnels confrontés à cette situation sont unanimes (62 et 63%) pour déconseiller une association œstroprogestative et orientent la patiente vers un autre moyen de contraception : soit un progestatif seul, soit un usage local. Certains généralistes (4%) peuvent être amenés à prescrire un oestroprogestatif tout en surveillant les effets de cet apport exogène d'hormones sur la lactation. 7% d'entre eux considèrent qu'aucune précaution particulière n'est requise, allaitement ou pas. Enfin 4% des médecins et 12% des pharmaciens n'ont pas souhaités répondre à cette question (oubli ?). Ci-avant, il avait établi qu'il valait mieux choisir un progestatif seul ou une méthode locale de contraception chez une femme allaitante.

3.4. Discussion / Interprétation

Cette brève enquête auprès des professionnels de santé a permis de confronter la théorie établie grâce à l'observation des cas cliniques et de certaines études, à la pratique courante. On a pu constater que le groupe des pharmaciens était essentiellement constitué de femmes. On peut s'interroger : était-ce par féminisation de la profession ? ou parce qu'elles ont été davantage concernées par le sujet pour participer à l'enquête ? A l'inverse, dans le groupe des médecins, on observe une majorité d'hommes dans la région minière. On pourrait alors penser qu'ils seraient peut être moins sensibles à cette situation. Cependant, tel qu'en confirme la question 3, la plupart des généralistes (près de 70%) abordent systématiquement le choix de l'allaitement lors de consultations prénatales ; et cela sur leur propre initiative ou si la future mère en fait la demande. S'agit-il là de leur « envie naturelle » de s'y intéresser, ou se positionnent-ils de façon équitable face à ce choix, en tenant compte des données scientifiques et de leur formation ? Très peu d'entre eux n'en parlent pas : peut être parce que la clientèle ne s'y prête pas, parce qu'essentiellement constituée de personnes âgées ? peut être parce qu'ils ne se sentent pas la capacité de les accompagner dans leur démarche d'allaiter ? Il est vraisemblable que dans cette hypothèse, ces médecins orientent leurs

patientes vers des personnes spécialisées (Spécialistes, associations...). C'est ainsi que le démontre la question 2 portant sur les sources d'informations. Quelque soit le professionnel interrogé, il se réfère en premier lieu (et à juste titre ?) au dictionnaire du Vidal. En effet, cet ouvrage est directement accessible et fiable dans la plupart des cas. Cependant pour la femme allaitante, les études cliniques manquent trop souvent, il s'avère donc incomplet pour décider. D'autres moyens d'informations sont alors nécessaires : certains se réfèrent encore à des revues spécialisées telles que par exemple Prescrire, la revue du praticien, le moniteur des pharmaciens...et seuls les généralistes se renseignent auprès de confrères, comme les gynécologues, les pédiatres ou les sages femmes. Ce phénomène peut trouver une explication, du fait de la mise en place du parcours de soins coordonnés et donc de collaboration généralistes-spécialistes.

La grande majorité de professionnels ont conscience des bienfaits de l'allaitement tant pour la mère que pour son enfant et y sont sensibles. Ils tentent alors dans la mesure du possible d'encourager les femmes qui souhaitent allaiter. De ce fait, lorsqu'il est nécessaire d'instaurer un traitement médicamenteux, les bénéfices et les risques sont mesurés. Les propriétés pharmacocinétiques sont prises en compte, et sont bien connues tel que le montre la question 3 posée aux pharmaciens. Ils affirment ainsi chercher le meilleur principe actif et surtout compatible ; ou, lorsque cela n'est pas possible, celui nécessitant qu'un arrêt temporaire de la lactation. Tout semble fait, selon eux, pour maintenir le plus longtemps l'allaitement.

Néanmoins, au travers des questions précises sur certaines classes médicamenteuses, on peut noter que dans l'ensemble, les professionnels restent prudents. Doit-on parler de prudence, ou plutôt de méconnaissance et de crainte injustifiée ? Comment une femme qui a besoin d'être soignée peut-elle poursuivre son allaitement dans ce cas ? En effet, ils déconseillent la plupart des molécules principalement en raison des effets secondaires potentiels chez l'enfant, et principalement s'il s'agit de traitement pour des pathologies chroniques : propranolol, carbimazole, sulfamide hypoglycémiant par exemple. Lorsqu'on aborde des problèmes particuliers, peut être qualifiés d'exceptionnels, comme la prescription de morphine, là encore la prudence est choisie. Au contraire, un traitement de courte durée, avec des antibiotiques et même des corticoïdes ou du fluconazole, peut être proposé, avec ou non un arrêt temporaire de l'allaitement. La prise d'ibuprofène, pourtant fréquente, peut aussi poser problème en

pratique, en raison d'une méconnaissance. En effet, cet anti-inflammatoire, comme nous l'avons vu ci-avant, constitue une alternative de choix au paracétamol d'après la littérature, mais est évité par les professionnels. Pour la contraception, la théorie rejoint la pratique : à 60%, ils préconisent l'utilisation d'un progestatif seul ou un dispositif local. Parallèlement à l'angoisse des médecins et des pharmaciens, on a remarqué que certaines femmes préféreraient ne pas se soigner plutôt que de devoir arrêter d'allaiter [13,61].

L'analyse de ces tableaux met en avant le fait que les médecins et pharmaciens ne sont pas suffisamment formés quant aux molécules compatibles avec l'allaitement. De même l'excès de prudence, qui découle de l'utilisation « excessive » du Vidal comme source d'information quasi-unique, empêche de soigner ces mères. Il semblerait que le passage de tout médicament dans le lait suscite des craintes pour le bébé. En pratique, ils seront logiquement obligés de stopper l'allaitement ou de ne pas traiter ces femmes, contrairement à ce qu'ils déclarent lors des premières questions.

Ces résultats ne sont néanmoins qu'approximatifs, puisqu'il a fallu choisir certaines classes médicamenteuses, tout en veillant à en aborder le maximum. De plus, le questionnaire se devait d'être court, pour intéresser la majorité des participants. Pour en faciliter l'interprétation, on a voulu des réponses fermées à choix multiples. Le risque est qu'elles peuvent présenter un double sens et donc ne reflètent pas réellement l'opinion de la personne interrogée. Ainsi, un « non » éliminant la molécule, peut être synonyme de prudence de la part du praticien, mais aussi il peut juger que les bénéfices du traitement sont nettement supérieurs à ceux de l'allaitement et donc nécessiter l'arrêt de celui-ci. De même, la compatibilité se fait-elle en toute connaissance de cause ? On observe ainsi une discordance significative entre la théorie et la pratique, pas toujours justifiée. Peu de professionnels (environ 20%) recommandent, par exemple, l'ibuprofène, le propranolol, la paroxétine, la metformine ou le propylthiouracile. La grande majorité d'entre eux (près de 50% toutes molécules confondues) reste encore prudente et conseille d'arrêter l'allaitement. Pourtant la demande des mères est importante vis-à-vis de l'allaitement. C'est pourquoi, certaines femmes ne signalent pas à leur généraliste qu'elles allaitent (49%), voire refusent de se soigner pour continuer d'allaiter leur enfant. Le manque d'informations est donc bien sensible à ce niveau et 55% des médecins reconnaissent qu'une formation complémentaire serait utile. [276]

Comment remédier à ce problème, sachant que la littérature, au contraire, considère que l'utilisation des traitements cités peut être envisagée sous surveillance ? Quelles sont donc les références en allaitement utilisables par les professionnels de santé ?

3.5. Difficultés de documentation fiable : comment faire pour décider ?

Dans la majorité des réponses recueillies, on constate que l'ensemble des professionnels sont favorables à l'allaitement maternel ; cependant face à une prescription médicamenteuse chez une femme allaitante, leur comportement s'éloigne des conduites à tenir et des traitements préconisés par les programmes de l'Organisation Mondiale de la Santé et de l'Unicef, entre autres.

Comment expliquer cette prudence de leur part ? Manque d'informations ? Méconnaissance ? Il a été montré lors de deux autres enquêtes [12,276] que beaucoup de médecins se sentent démunis face à une mère allaitante qui leur demande de l'aide. En effet, leur cursus universitaire ne dispense pas ou très peu d'enseignements dans le domaine. La majorité (55% voire 75%) d'entre eux pensent alors qu'une formation pratique de l'accompagnement de l'allaitement maternel serait utile.

A défaut, la pratique courante fait que plus de 70% des professionnels interrogés consultent le Vidal. Ce choix est tout à fait compréhensible, puisque comme nous l'avons vu précédemment, cet ouvrage est directement accessible. Cependant, d'après une autre étude [12], 7 médecins sur 15 considèrent les informations des RCP insuffisantes dans le domaine. En effet, ces fiches proviennent des laboratoires exploitants, qui par manque de données et d'études concernant les mères allaitantes, préconisent généralement la prudence, souvent à tort, et sèment le doute au travers des expressions « déconseillé » ou « à éviter ». Tout au long de ce travail, il a été mis en évidence au travers des tableaux comparatifs la faiblesse du Vidal, souvent en contradiction avec des ouvrages spécialisés tels que le *Medications and mothers' milk* de TW Hale ou celui de l'Académie Américaine de Pédiatrie par exemple. Entre 20 et 40% des médecins et pharmaciens s'orientent alors vers la presse médicale plus spécialisée

(Prescrire, La revue du praticien, Le moniteur des pharmacies par exemple). Ces revues contiennent des dossiers sur l'allaitement sur certains sujets ou complets pour la plupart [12, 58, 61, 71].

Enfin 40% des généralistes font appel à des collègues ou d'autres professionnels de santé (référents en lactation : IllFrance : www.illfrance.org ; 5700 tétées en Moselle par exemple).

Une faible proportion se réfère à des ouvrages spécialisés tels que le *Medications and Mothers' Milk* de TW Hale [58], celui de L'Académie Américaine de Pédiatrie [74,75], les dossiers du CNIMH [39]. Le premier ouvrage, en anglais, est actualisé tous les deux ans et y répertorie les médicaments en dénomination commune. Le classement s'effectue de L₁ à L₅ selon leur compatibilité avec l'allaitement. Le second aussi classe les molécules en utilisables ou non. Enfin les dossiers du CNIMH les présentent leur réflexion sous forme de tableaux en se basant sur les données de l'autorisation de mise sur le marché.

Enfin un même pourcentage de professionnels (10 à 20%) utilise l'outil internet pour se renseigner. Il est vrai que les données peuvent être erronées, mais certains sites offrent plusieurs possibilités d'informations. On peut retenir celui du CRAT (www.lecrat.org) Centre de Référence sur les Agents Tératogènes Hôpital Armand Trousseau, 26 avenue du Docteur Arnold Netter, à Paris [81] et le groupe Information sur les médicaments administrés pendant la grossesse et chez l'enfant IMAGE Hôpital Robert-Debré, 48 boulevard Serrurier à Paris (www.sfmp.net) pour les médicaments compatibles. Il existe également une base de données de la National Library of Medicine des Etats-Unis sur internet <http://toxnet.nlm.nih.gov> avec une rubrique entièrement consacrée aux études chez la femme allaitante (LacMed). Pour la formation continue, on peut consulter celui de Santé et allaitement maternel (www.santeallaitementmaternel.com), et pour les conseils celui d'Info Allaitement (www.info-allaitement.org) ou de l'association Solidarilait (www.solidarilait.org) pour n'en citer que quelques uns.

Il sera également bientôt disponible un passeport (en cours de validation) d'aide à la prescription destiné aux généralistes, diffusé par l'association Allaiter en Moselle-est. Il se réfère au livre de TW Hale et propose un code couleur simple : le vert pour les médicaments compatibles, le rouge pour ceux qui sont contre-indiqués et l'orange lorsque la balance bénéfice/risque doit être évaluée au cas par cas.

CHAPITRE 4 : CONCLUSION

4. Conclusion

Avec 57% d'allaitement maternel à la sortie de la maternité en 2006, la France accuse un retard important comparativement aux pays nordiques (plus de 80%). Cet écart est d'autant plus net quant à la durée. Pourtant, les actions de promotion sont nombreuses (OMS, Unicef, associations...) ; et les bénéfices de l'allaitement maternel sont maintenant bien connus tant pour la mère que son enfant. Les professionnels de santé en ont conscience et sont y favorables à plus de 76%, selon les sondages. On observe encore trop souvent des arrêts précoces de l'allaitement maternel, et bien souvent ils ne sont pas justifiés. Une des raisons principales de cette tendance est la mise en place d'un traitement médicamenteux. On constate alors, par méconnaissance, par crainte aussi, que la grande majorité des médecins et des pharmaciens déconseillent de poursuivre l'allaitement. Tout au long de ce travail, nous avons pu nous rendre compte qu'il est tout à fait possible d'adapter un traitement médicamenteux chez une femme qui allaite, et non pas le contraire. Car si tant est qu'un principe actif ne soit pas recommandé, il est alors possible d'en choisir un autre dans l'éventail thérapeutique qui sera alors compatible, tout en maintenant la lactation. Lorsqu'ils sont interrogés sur le sujet, pharmaciens et médecins répondent largement dans ce sens. La pratique est malheureusement toute autre. Une généralisation des enseignements est alors nécessaire, et il faut rappeler que de nombreuses sources d'informations fiables et plus complètes que le dictionnaire du Vidal existent, de même que des professionnels compétents. Car les acteurs de santé ont un rôle important à jouer dans l'accompagnement de l'allaitement maternel pour faire évoluer les mentalités et permettre de pouvoir un jour rivaliser avec nos voisins nordiques.

ANNEXES

ANNEXES

Annexes

Tableau extrait des dossiers du CNIMH [39]

VALEUR DE DIFFÉRENTS COMPARTIMENTS DE L'ORGANISME CHEZ LE NOUVEAU-NÉ, L'ENFANT ET L'ADULTE (D'APRÈS LABAUNE 1988)			
	NOUVEAU-NÉ	ENFANT	ADULTE
POIDS MOYEN (g)	3400	10800	70000
Eau totale			
- %	78	60	58
- ml	2650	6500	41000
Eau extracellulaire			
- %	45	27	17
- ml	1530	2900	12000
Eau intracellulaire			
- %	34	35	40
- ml	1160	3800	28000
Plasma			
- %	4 à 5	4 à 5	4 à 5
- ml	140	430	3000

Tableau extrait des dossiers du CNIMH [39]

TABLEAU COMPARATIF DES PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES [NOUVEAU-NE-ADULTE]		
PARAMÈTRES	NOUVEAU-NÉ	ADULTE
ABSORPTION		
Sécrétion gastrique	0,015mEq/Kg/h [f _{pénicilline} ↑]	0,200 mEq/Kg/h
Acidité stomacale	2,3 - 3,6	1,4 - 2,0
β-glucuronidases	augmentées	
Vidange gastrique	élevée 87 min [Ka _{phénobarbital} ↓]	normale 65 min si > 6 mois
DISTRIBUTION		
Poids (g)	3400	70000
% Lipide (/poids total)	6-12	12-25
% Muscle (/poids total)	25	43
Eau intracellulaire	34%	40%
	1160ml	28000ml
Plasma	4 - 5%	4 - 5%
	140ml	3000ml
Eau totale	79%	60% (67% à 1 an)
	2650ml	41000ml
Liaison protéinique (prot. Sérique tot.)	nettement diminuée 6g/dl (4,5 albumine)	normale vers 1 an 7,2g/dl (4,9 albumine)
MÉTABOLISME		
Enzymes microsomaux	26mg/g foie	35mg/g foie
NADPH-cytochrome C Réductase	49% efficacité	100% efficacité
Cytochrome P450	25 - 50% efficacité [Cl _{théophylline} ↓]	100% efficacité
Glucuroconjugaison	Faible [Cl _{chloramphénicol} ↓]	normale > 3 ans
ÉLIMINATION		
Filtration glomérulaire	1 - 4ml/min 15ml/min/m ² [Cl _{gentamicine} ↓]	130ml/min 70ml/min/m ²
Excrétion tubulaire	20 - 30%	100% > 5 - 7 mois
Clairance PAH	50	245 à 1 an
ml/min/1,73m ²	[Ke _{furoséide} ↓]	380

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

1. OMS. 54e Assemblée mondiale de la Santé. La nutrition chez le nourrisson et le jeune enfant. WHA 54.2, 18 mai 2001.
2. Unicef. Déclaration Innocenti sur la protection, la promotion et l'encouragement de l'allaitement maternel, 30 juillet et 1er août 1990.
3. ANAES. Allaitement maternel. Mise en oeuvre et poursuite dans les 6 premiers mois de vie de l'enfant. Recommandations pour la pratique Clinique, mai 2002.
4. Ministère de la Santé et des Solidarités. Allaitement maternel : les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère. Programme national Nutrition Santé 2005. Ed Sicom.
5. Bachrach VRG, Scharz E, Bachrach LR. Breastfeeding and the risk of hospitalization for respiratory disease in infancy. A meta-analysis. Arch Pediatr Adolesc Med 2003; 157:237-243.
6. Oddy WH, Sly PD, de Klerk NH, et al. Breastfeeding and respiratory morbidity in infancy: a birth cohort study. Arch Dis Child 2003; 88:224-228.
7. Ip S et coll. « Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries » Evidence report/Technology assessment n°153, Agency for Healthcare Research and Quality, avril 2007 :186p.
8. Carton R. Sein nourricier. Le quotidien du médecin 31 août 2006; 7998:1.
9. Rovillé-Sausse F. L'alimentation des premiers mois en France. Antropo 2006, 11, 7-14.
10. Pilliot M. Allaitement maternel : état des lieux en France et en Europe ? CNA Paris mars 2004.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

11. Howard CR, Laurence RA. Xenobiotics and breastfeeding. *Pediatr Clin North Am* 2001 ; 48 :485-504.
12. Marchand-Lucas L, Lucas E. Les généralistes favorisent-ils l'allaitement ? *Rev Prat Med Gen* 2000 ; 14(510) :1692-1701.
13. Ito S, Koren G, Einarson TR. Maternal noncompliance with antibiotics during breastfeeding. *Ann Pharmacother* 1993 ; 27 : 40-2.
14. Neville M.C., Anatomy and Physiology of lactation, *Pediat Clin North Am*, 2001,48(1) : 13-34.
15. Lawrence RA, Lawrence RM, Breastfeeding : A Guide for the Medical Profession, 2005, 6ème éd., Philadelphia, Elsevier Mosby.
16. Neville MC, Morton J, Umemura S, Lactogenesis : The Transition from Pregnancy to Lactation, *Pediat Clin North Am*, 2001, 48 (1) : 35-52.
17. M Beaudry, S Chiasson, J Lauziere. Biologie de l'allaitement : le sein, le lait, le geste. Presse de l'université du Québec 2006.
18. Marieb EN, Anatomie et Physiologie Humaines, 1999, trad 4ème éd am, De Boeck Université, 1194 p
19. Labrude P, Bonneaux F, Physiologie de la grossesse, *Le Moniteur Internat* tome 4, 2ème éd, Groupe Liaison 2001, 714 p
20. Neville MC, Morton J, Physiology and Endocrine Changes Underlying Human Lactogenesis II, *J Nutr* 2001,131(11) : 3005S-3008S.
21. McManaman JL, Neville MC, Mammary Physiology and Milk Secretion, *Advanced Drug Delivery Reviews* 2003, 55(5) : 629-641.
22. Neville MC, McFadden TB, Forsyth, Hormonal Regulation of Mammary Differentiation and Milk Secretion, *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2002, 7(1) : 49-66
23. Dewey KG, Maternal and Fetal Stress are Associated with Impaired Lactogenesis in Humans, *J Nutr* 2001,131(11) : 3012S-3015S.
24. Haslam SZ, Shyamala G: Effect of oestradiol on progesterone receptors in normal mammary glands and its relationship with lactation. *Biochem J* 1979 Jul 15; 182(1): 127-31
25. Jensen RG, Handbook of milk composition, 1 vol, Acad Press, New York 1995, 920p
26. Picciano MF, Representative values for constituents of human milk, *Pediat Clin North Am* 2001 ; 48 : 263-4.

27. Salle BL, Le Lait de Femme, In : C Ricour, J Ghisolfi, G Putet, O Goulet, éd. Traité de Nutrition Pédiatrique, Maloine, Paris : 1993 : 973-1000.
28. Wagner CL, Graham EM et al. Human milk and lactation. eMedicine Specialities, Pediatrics, Neonatology, 2006 dec. www.courseweb.edteched.uottawa.ca/medicine-histology/English/Reproduction/Mammary/Mammary_repro.htm#Breast
29. Kunz C, Rodriguez-Palmero M, Koletzko B: Nutritional and biochemical properties of human milk, Part I: General aspects, proteins, and carbohydrates. Clin Perinatol 1999 Jun; 26(2): 307-33
30. Rodriguez-Palmero M, Koletzko B, Kunz C: Nutritional and biochemical properties of human milk: II. Lipids, micronutrients, and bioactive factors. Clin Perinatol 1999 Jun; 26(2): 335-59[
31. Smith CW, Goldman AS: The cells of human colostrum. I. In vitro studies of morphology and functions. Pediatr Res 1968 Mar; 2(2): 103-9
32. Wagner CL: Human milk as a nutritional and bioactive substance. In: Queen JT, ed. Management of High-Risk Pregnancy, 4th ed. 1999: 537-41
33. Wagner CL, Anderson DM, Pittard WB 3rd: Special properties of human milk. Clin Pediatr (Phila) 1996 Jun; 35(6): 283-93
34. Wagner CL, Graham MD, Human Milk and Lactation, Pediatrics, eMedicine, dec 2006
35. Hamosh M. Bioactive factors in human milk. Pediatr Clin North Am 2001 ; 48 : 69-86.
36. Heird WC, The Role of Polyunsaturated Fatty acids in term and preterm infants and breastfeeding mothers. Pediatr Clin North Am 2001 ; 48 : 173-188.
37. Kunz C, Rudloff S, Baier W, Klein N, Strobel S, Oligosaccharides in human milk : structural, functional and metabolic aspects. Annu Rev Nutr 2000 ; 20 : 699-722.
38. Royal College of Midwives. Pour un allaitement réussi, Physiologie de la lactation et soutien aux mères. Ed Masson 2003, 99p
39. Dossiers du CNIMH, Médicaments et Allaitement, Evaluation thérapeutique, 1996, XVII, 5-6.
40. Barclay DV. Influence de l'état nutritionnel de la mère sur l'allaitement au sein et sur la croissance de l'enfant en milieu rural au Zaïre. Nancy, 1989
41. De Schuiteneer B. La prescription de médicaments pendant l'allaitement. Louvain Med. 2000; 119 :198-207.
42. Labaune JP. Pharmacocinétique – Les Abrégés de Pharmacie- Cohen Y éditeur, Masson, Paris, 1989.

43. Labaune JP. Pharmacocinétique- Principes Fondamentaux. Masson, Paris,1988.
44. Tucker GT. Principles of Pharmacokinetics dans Therapeutic Drug Monitoring, Richens A & Marks V Editeurs 1981 ; 3 : 31-53.
45. Richard D, Tournier N, Lamouraux V. Le sort des xénobiotiques, Le Moniteur Internat, tome 6, 2ème éd, Groupe Liaison 2002.
46. Houin G. Pharmacocinétique. Ellipse Ed Marketing 1990.
47. Roberts RJ. Pharmacokinetics : Basic Principles and Clinical Application dans Drug Therapy in Infants, Pharmacologic Principles and Clinical Experience 1984 ; 2 : 13-24.
48. Bennett PN. Determinants of Drug Disposition and Effects in the Child, dans Drug and Human Lactation, Elsevier, Amsterdam 1988 ; 4 : 49-58
49. Kiechel JR, Laurent S, Lavène D, Lavielle B. La pharmacocinétique : ses modifications et conséquences thérapeutiques. Cahiers Sandoz, 1980 ; n° spécial, 35-36.
50. Pons G. Modification du devenir des médicaments dans l'organisme au cours de la maturation chez l'enfant, dans Pharmacologie et Thérapeutique pédiatriques, Aujard Y, Autret E et Lenoir G, Médecines-Sciences, Flammarion 1992 ; 3 : 18-22.
51. Gilman JT. Therapeutic drug monitoring in the neonate and paediatric age group. Problems and clinical pharmacokinetic implications. Clin Pharmacokinet 1990 ; 19 : 1-10.
52. Varin F, Age et insuffisance Hépatique, dans Traité de Biopharmacie et Pharmacocinétique, 3ème éd, Leblanc PP, Aiache JM et coll, Les Presses de l'université Montréal ed Vigot 1990, 396p.
53. Berlin CM Jr. Sensitivity of the young infant to drug exposure through human milk. Advanced drug delivery reviews 2003 apr 29; 55(5):687-93.
54. Atkinson HC, Begg EJ, Darlow BA. Guide to safety of Drugs in Human Milk dans Clinical Pharmacokinetics – Drug Data Handbook 1990, Mammen GJ 1990, Adis Press Limited, Auckland ; IV : 125-164
55. Nation RL, Hothan N. Drugs and breastfeeding. Med J Aust 1987 ; 146 :308-313.
56. De Schuiteneer B, De Coninck N. Médicaments et allaitement : Ed Arnette Blackwell, 1996.
57. Howard CR, Lawrence RA. Drugs and breastfeeding. Clin Perinatol 1999; 26:447-78.
58. Hale TW. Medications and mothers' milk, thirteenth edition. Pharmasoft publishing 2008:1172p.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

59. Gremmo-Feger G, Dobrzynski M, Collet M. Allaitement maternel et médicaments. J Gynécol. Obstet Reprod 2003 ; 32 :466-475.
60. Atkinson HC, Begg EJ. Prediction of drug concentration in human milk from plasma binding and acid-base characteristics. Br J Clin Pharma 1988 ; 35 : 495-503.
61. Ito S. et al. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. Am J Obstet Gynecol 1993; 168(5):1393-1399.
62. Begg EJ, Duffull SB, Hackett LP, Ilett KF. Studying drugs in human milk. Time to unify the approach. J Hum Lact 2002 ; 18 : 323-332.
63. Berlin CM, Briggs GG. Drugs and chemicals in human milk. Semin Fetal Neonatal Med 2005 apr; 10(2):149-59.
64. Ito S, Lee A. Drug excretion into breast milk-overview. Advanced drug delivery reviews 2003 apr 29; 55(5):617-27.
65. Fleishaker JC. Models and methods for predicting drug transfer into human milk. Advanced drug delivery reviews 2003 apr 29; 55(5):643-52.
66. Ito S, Alcorn J. Xenobiotic transporter expression and function in the human mammary gland. Advanced drug delivery reviews 2003 apr 29; 55(5):653-65.
67. La Revue Prescrire. Penser aux médicaments présents dans le lait maternel, 2001; 220(21) :598-599.
68. Moretti ME, Lee A, Ito S. Which drugs are contraindicated during breastfeeding? Practice guidelines. Can Fam Physician 2000; 46:1754-7.
69. Le Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires. Les médicaments pendant l'allaitement. 2004 jan 31 ; 2521(II) :2-16.
70. Digy C. Médicaments et allaitement : aide à la prescription et à la délivrance. Nancy 1997.
71. Newman J. What drugs can I take while breastfeeding? Can J Diagn 1998; 105-20.
72. Riordan, KG Auerbach. Breastfeeding and human lactation 2nd ed. Sudbury, MA:Jones and Bartlett Publishers,1998.
73. Dictionnaire Vidal OVP Editions du Vidal, Paris 2008
74. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 2001; 108:776-89.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

75. American Academy of Pediatrics, Section on Breastfeeding 2003-2004: Gartner LM, Morton J., Lawrence RA, Naylor AJ, O'Hare D, Schanler RJ. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2005; 115: 496-506.
76. La Revue Prescrire. Antalgiques chez une femme qui allaite. *Rev Prescrire* 2004; 24(256): 836-842
77. Brelin CN et coll. Disposition of acetaminophen in milk, saliva, and plasma of lactating women. *Pediatr Pharmacol* 1980 ; 1 :135-141
78. Matheson I et coll. Infant rash caused by paracetamol in breast milk. *Pediatrics* 1985 : 76 (4) : 651-652.
79. Beltran-Garcia MJ et coll. Hipersensibilidad cutanea inducida por acetaminofeno en leche materna. *Rev Esp Pediatr* 1998 ; 54 (324) : 534-536.
80. Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes Hôpital Armand Trousseau, 26 avenue du Docteur Arnold Netter, Paris : CRAT : www.lecrat.org
81. Friedman JM et Polifka JE. The effect of drugs on the fetus and nursing infant. 1st ed, The Johns Hopkins University Press, Baltimore 1996 : 648p.
82. Terragna A, Spirito L. Porpora trombocitopenica in lattante dopo somministrazione di acido acetilsalicilico alla nutrice. [Thrombocytopenic purpura in an infant after administration of acetylsalicylic acid to the wet-nurse.]. *Minerva Pediatr.* 1967;19:613-6.
83. Meny RG, Naumburg EG, Alger LS et al. Codeine and the breastfed neonate. *J Hum Lact.* 1993;9:237-40.
84. Naumburg EG, Meny RG, Findlay J et al. Codeine and morphine levels in breast milk and neonatal plasma. *Pediatr Res.* 1987;21(4, pt 2):240A
85. Kunka RL, Venkataramanan R, Stern RM et al. Excretion of propoxyphene and norpropoxyphene in breast milk. *Clin Pharmacol Ther.* 1984;35:675-80.
86. Kunka RL, Yong CL, Ladik CF et al. Liquid chromatographic determination of propoxyphene and norpropoxyphene in plasma and breast milk. *J Pharm Sci.* 1985;74:103-4.
87. Ilett KF, Paech MJ, Page-Sharp M et al. Use of a sparse sampling study design to assess transfer of tramadol and its o-desmethyl metabolite into transitional breast milk. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65:661-6.
88. Hirose M, Hosokawa T, Tanaka Y. Extradural buprenorphine suppresses breast feeding after cesarean section. *Br J Anaesth.* 1997;79:120-1

89. Marquet P, Chevrel J, Lavignasse P et al. Buprenorphine withdrawal syndrome in a newborn. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;62:569-71
90. Jacqz-Aigrain E, Serreau R, Boissinot C, Popon MJ et al. Excretion of ketoprofen and nalbuphine in human milk during treatment of maternal pain after delivery. *Ther Drug Monit.* 2007;29:815-8
91. Wischnik A, Wetzelsberg N, Lucker PW. Elimination of nalbuphine in human milk. *Arzneimittelforschung* 1988 ; 38 (10) : 1496-1498.
92. Feilberg VL, Rosenborg D, Broen Christensen C et al. Excretion of morphine in human breast milk. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1989;33:426-8
93. Robieux I, Koren G, Vandenberg H et al. Morphine excretion in breast milk and resultant exposure of a nursing infant. *Clin Toxicol.* 1990;28:365-70
94. Naumburg EG, Meny RG, Findlay J et al. Codeine and morphine levels in breast milk and neonatal plasma. *Pediatr Res.* 1987;21(#4, Pt 2):240A
95. Steer PL, Biddle CJ, Marley WS et al. Concentration of fentanyl in colostrum after an analgesic dose. *Can J Anaesth.* 1992;39:231-5
96. Leuschen MP, Wolf LJ, Rayburn WF. Fentanyl excretion in breast milk. *Clin Pharm.* 1990;9:336-7.
97. Nitsun M, Szokol JW L et al. Pharmacokinetics of midazolam, propofol, and fentanyl transfer to human breast milk. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79:549-57
98. Chang ZM, Heaman MI. Epidural analgesia during labor and delivery: effects on the initiation and continuation of effective breastfeeding. *J Hum Lact.* 2005;21:305-14
99. Edwards JE, Rudy AC, Wermeling DP et al. Hydromorphone transfer into breast milk after intranasal administration. *Pharmacotherapy.* 2003;23:153-8
100. Seaton S, Reeves M, McLean S. Oxycodone as a component of multimodal analgesia for lactating mothers after Caesarean section : Relationships between maternal plasma, breast milk and neonatal plasma levels. *Aust NZ J Obstet Gyn* 2007 ; 47 : 181-185.
101. Freeborn SF, Calvert RT, Black P et al. Saliva and blood pethidine concentrations in the mother and the newborn baby. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980;87:966-9
102. Quinn PG, Kuhnert BR, Kaine CJ et al. Measurement of meperidine and normeperidine in human breast milk by selected ion monitoring. *Biochem Environ Mass Spectrom.* 1986;13:133-5.

103. Wittels B, Glosten B, Faure EA et al. Postcesarean analgesia with both epidural morphine and intravenous patient-controlled analgesia: neurobehavioral outcomes among nursing neonates. *Anesth Analg*. 1997;85:600-6.
104. Ost L, Wettrell G, Bjorkhem I, Rane A. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr*. 1985;106:1008-11.
105. Berlin Jr CM, Kaiser DG, Demers L. Excretion of prednisone and prednisolone in human milk. *Pharmacologist*. 1979;21:26
106. Anderson PO. Drug use during breast-feeding. *Clinical Pharmacy* 1991 ; 10 : 594-624.
107. Eeg-Olofsson O, Malmros I, Elwin C-E et al. Convulsions in a breast-fed infant after maternal indomethacin. *Lancet*. 1978;2:215. Letter.
108. Jamali F, Stevens DRS. Naproxen excretion in milk and its uptake by the infant. *Drug Intell Clin Pharm*. 1983;17:910-1. Letter
109. Hale TW, McDonald R, Boger J. Transfer of celecoxib into human milk. *J Hum Lact*. 2004;20(4):397-403
110. Gardiner SJ, Doogue MP, Zhang M, Beeg EJ. Quantification of infant exposure to celecoxib through breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 2006 ; 61(1) :101-104
111. Ruhlen RL, Chen YC, Rottinghaus GE, Sauter ER. RE: Transfer of celecoxib into human milk. *J Hum Lact*. 2007;23:13-4
112. Weibert RT, Townsend RJ, Kaiser DG et al. Lack of ibuprofen secretion into human milk. *Clin Pharm*. 1982;1:457-8
113. Walter K, Dilger C. Ibuprofen in human milk. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;44:211-2
114. Townsend RJ, Benedetti TJ, Erickson SH, Cengiz C, Gillespie WR, Gschwend J, Albert KS. Excretion of ibuprofen into breast milk. *Am J Obstet Gynecol* 1984 ; 149(2) :184-186.
115. Briggs, Freeman, Yaffe. *Drugs in pregnancy and lactation*. Ed Williams & Wilkins, Baltimore, 1998.
116. Railhet F. *Médicaments et allaitement, compilation des coins du prescripteur*. LLL France : Les dossiers de l'allaitement ; numéro spécial 2004 sept.
117. Marshall JK, Thompson AB, Armstrong D. Omeprazole for refractory gastroesophageal reflux disease during pregnancy and lactation. *Can J Gastroenterol*. 1998;12:225-7
118. Plante L, Ferron GM, Unruh M et al. Excretion of pantoprazole in human breast. *J Reprod Med*. 2004;49:825-7

119. Hagemann TM. Gastrointestinal medications and breastfeeding. *JHL* 1998;14(3),259-262.
120. Lewis JH, Weingold AB and the Committee of FDA-Related Matters, American College of Gastroenterology. The use of gastrointestinal drugs during pregnancy and lactation. *Am J Gastroenterol*. 1985;80 :912-23.
121. Greenhalf JO, Leonard HSD. Laxatives in the treatment of constipation in pregnant and breast-feeding mothers. *Practitioner*. 1973;210:259-63
122. Nikodem VC, Hofmeyr GJ. Secretion of the antidiarrhoeal agent loperamide oxide in breast milk. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;42:695-6.
123. Hofmeyr GJ, van Iddekinge B. Domperidone and lactation. *Lancet*. 1983;1:647. Letter
124. Kearns GL, van den Anker JN et al. Pharmacokinetics of metoclopramide in neonates. *J Clin Pharmacol*. 1998;38:122-8
125. Kauppila A, Kivinen S, Ylikorkala O. A dose response relation between improved lactation and metoclopramide. *Lancet*. 1981;1:1175-7
126. Kauppila A, Kivinen S, Ylikorkala O. Metoclopramide increases prolactin release and milk secretion in puerperium without stimulating the secretion of thyrotropin and thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;52:436-9
127. Hansen WF, McAndrew S et al. Metoclopramide effect on breastfeeding the preterm infant: a randomized trial. *Obstet Gynecol*. 2005;105:383-9
128. Wan EW, Davey K, Page-Sharp M et al. Dose-effect study of domperidone as a galactagogue in preterm mothers with insufficient milk supply, and its transfer into milk. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66:283-9
129. Newman J. Domperidone. Feuillet n°19. www.erols.com
130. Gray Rh, Campbell OM, Apelo R, Eslami SS, Zacur H, Ramos RM, Gehret JC, Labbok MH. Risk of ovulation during lactation. *Lancet*, 1990, 335, 25-29.
131. Serfaty D, Verdoux Ch, Fribourg A. Les méthodes naturelles et locales de contraception. Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique, Paris, Vigot, 1989 ; 157-225.
132. Codaccioni JX, Puech F, Leroy JL, Switala I. Allaitement maternel : quelle contraception ? *Rev Fr. Gynécol. Obstet* 1995; 90(5-6); 302-305.
133. Truitt ST, Fraser AB, Grimes DA et al. Combined hormonal versus progestin-only contraception in lactation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2:CD003988
134. Queenan JT. Contraception and breastfeeding. *Clin Obstet Gynecol*. 2004;47:734-9

135. Anon. FFPRHC Guidance (July 2004): Contraceptive choices for breastfeeding women. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2004;30:181-9
136. Nilsson S, Nygren K-G, Johansson EDB. d-Norgestrel concentrations in maternal plasma, milk, and child plasma during administration of oral contraceptives to nursing women. *Am J Obstet Gynecol*. 1977;129:178-84
137. Bjarnadottir RI, Gottfredsdottir H, Sigurdardottir K et al. Comparative study of the effects of a progestogen-only pill containing desogestrel and an intrauterine contraceptive device in lactating women. *BJOG*. 2001;108:1174-80
138. Nilsson S, Nygren K-G, Johansson EDB. Ethinyl estradiol in human milk and plasma after oral administration. *Contraception*. 1978;17:131-9.
139. Madhavapeddi R , Ramachandran P. Side effects of oral contraceptive use in lactating women - enlargement of breast in a breast-fed child. *Contraception*. 1985;32:437-43
140. Marriq P, Oddo G. [Letter. Gynecomastia in the newborn induced by maternal milk? An unusual complication of oral contraceptives]. *Nouv Presse Med*. 1974;3:2579.
141. Schelstraete C. Allaitement maternel : que faire lors d'une infection ? *Concours médical* 2000 ; 122(36) :2549-2553.
142. Berrebi A, Damase-Michel C, Elefant E. Guide des médicaments anti-infectieux lors de la grossesse et de l'allaitement. Ed Rueil-Malmaison : Doin 2003 ; 237p.
143. Kafetzis DA, Siafas CA, Georgakopoulos PA et al. Passage of cephalosporins and amoxicillin into the breast milk. *Acta Paediatr Scand*. 1981;70:285-8
144. Matsuda S. Transfer of antibiotics into maternal milk. *Biol Res Pregnancy*. 1984;5:57-60.
145. Benyamini L, Merlob P, Stahl B et al. The safety of amoxicillin/clavulanic acid and cefuroxime during lactation. *Ther Drug Monit*. 2005;27:499-502
146. Campbell AC, McElnay JC, Passmore CM. The excretion of ampicillin in breast milk and its effect on the suckling infant. *Br J Clin Pharmacol*. 1991;31:230p
147. Chin KG et al. Use of anti-infective agents during lactation: part 1-beta-lactam antibiotics, vancomycin, quinupristin-dalfopristin, and linezolid. *J Hum Lact* 2000;16(4);351-358.
148. Chin KG et al. Use of anti-infective agents during lactation: part 2-aminoglycosides, macrolides, quinolones, sulfonamides, trimethoprim, tetracyclines, chloramphenicol, clindamycin, and metronidazole. *J Hum Lact* 2001;17(1);54-65.

149. Kelsey JJ, Moser LR, Jennings JC et al. Presence of azithromycin breast milk concentrations: a case report. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:1375-6
150. Sedlmayr T, Peters F, Raasch W et al. Clarithromycin, ein neues macrolid-antibiotikum. Wirksamkeit bei puerperalen infektionen und bertritt in die muttermilch. [Clarithromycin, a new macrolide antibiotic. Effectiveness in puerperal infections and pharmacokinetics in breast milk]. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1993;53:488-91
151. Sorensen HT, Skriver MV, Pedersen L et al. Risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis after maternal postnatal use of macrolides. *Scand J Infect Dis.* 2003;35:104-6
152. La revue Prescrire. Macrolides, allaitement et sténose du pylore. *Rev Prescr* 2003 ; 23 (244) : 747
153. Takase Z, Shirafuji H, Uchida M. Clinical and laboratory studies of cefaclor in the field of obstetrics and gynecology. *Chemotherapy (Tokyo).* 1979;27(Suppl 7):666-72.
154. Takase Z, Shirofujii H, Uchida M. Fundamental and clinical studies of cefuroxime in the field of obstetrics and gynecology. *Chemotherapy (Tokyo).* 1979;27 (Suppl 6):600-2.
155. Kafetzis DA, Brater DC, Fanourgakis JE et al. Ceftriaxone distribution between maternal blood and fetal blood and tissues at parturition and between blood and milk postpartum. *Antimicrob Agents Chemother.* 1983;23:870-3.
156. Harms K, Gerke G, Zaloudek D. Konzentrationsbestimmungen von cefotaxim aus der muttermilch. *Infection.* 1980;8(suppl 4):S451-3. 2.
157. Bourget P, Quinquis-Demaris V, Fernandez H. Ceftriaxone distribution and protein binding between maternal blood and milk postpartum. *Ann Pharmacother* 1993 ; 27 (3) : 294-297.
158. Morganti G, Ceccarelli G, Ciaffi G. Comparative concentrations of a tetracycline antibiotic in serum and maternal milk. *Antibiotica.* 1968;6:216-23.
159. Lutziger H. Konzentrationsbestimmungen und klinisch wirksamkeit von doxycyclin (Vibramycin) in uterus, adnexen und muttermilch. *Ther Umsch.* 1969;26:476-80
160. Matsuda S. Transfer of antibiotics into maternal milk. *Biol Res Pregnancy Perinatol.* 1984;5:57-60
161. Yuasa M. Evaluation of amikacin in gynecological and obstetric field. *Jpn J Antibiot.* 1974;27:377-81
162. Takase Z, Shirafuji H, Uchida M et al. Laboratory and clinical studies on tobramycin in the field of obstetrics and gynecology. *Chemotherapy. (Tokyo).* 1975;23:1402-7.

163. Celiloglu M, Celiker S, Guven H et al. Gentamicin excretion and uptake from breast milk by nursing infants. *Obstet Gynecol.* 1994;84:263-5
164. Wilson J. *Drugs in Breast Milk*. New York : ADIS Press 1981.
165. Mann CF. Clindamycin and breast-feeding. *Pediatrics.* 1980;66:1030-1. Letter
166. Reyes MP, Ostrea Jr. EM, Cabinian AE et al. Vancomycin during pregnancy: does it cause hearing loss or nephrotoxicity in the infant? *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161:977-81.
167. Ball P, Mandell L, Niki Y, Tillotson G. Comparative tolerability of the newer fluoroquinolones antibacterials. *Drug Safety.* 1999 ; 21 : 407-421.
168. Gurpinar AN, Balkan E, Kilic N et al. The effects of a fluoroquinolone on the growth and development of infants. *J Int Med Res.* 1997;25:302-6.
169. Ghaffar F, McCracken GH. Quinolones in Pediatrics. In : Hooper DC, Rubinstein E; editors. *Quinolone Antimicrobial Agents*. Washington, DC : ASM Press, 2003 :343-354.
170. Takase Z, Shirafuji H, Uchida M. Basic and clinical studies on AM-715 in the field of obstetrics and gynecology. *Chemotherapy (Tokyo).* 1981;29 (Suppl 4):697-704.
171. Giamarellou H, Kolokythas E, Petrikkos G et al. Pharmacokinetics of three newer quinolones in pregnant and lactating women. *Am J Med.* 1989;87(suppl 5A):49S-51S
172. Harmon T, Burkhart G, Applebaum H. Perforated pseudomembranous colitis in the breast-fed infant. *J Pediatr Surg.* 1992;27:744-6.
173. Gardner DK, Gabbe SG, Harter C. Simultaneous concentrations of ciprofloxacin in breast milk and in serum in mother and breast-fed infant. *Clin Pharm.* 1992;11:352-4.
174. Kirby WMM. Pharmacokinetics of fosfomycin. *Chemotherapy.* 1977;23 (Suppl 1):141-51
175. Mactal-Haaf C et al. Use of anti-infective agents during lactation, part 3 : antivirals, antifungals, and urinary antiseptics. *J Hum Lact* 2001;17(2);160-166.
176. Miller RD, Salter AJ. The passage of trimethoprim/sulfamethoxazole into breast milk and its significance. In: Daikos CK, ed. *Progress in Chemotherapy. Antibacterial chemotherapy.* 1974;1:687-91.
177. Moretti ME, Ito S, Koren G. Disposition of maternal ketoconazole in breast milk. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:1625-6
178. Force RW. Fluconazole concentrations in breast milk. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14:235-6.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

179. Hoover K. Breast pain during lactation that resolved with fluconazole : two case studies. *J Hum Lact* 1999;15:98-99.
180. Gray MS, Kane PO, Squires S. Further observations on metronidazole (Flagyl). *Br J Vener Dis.* 1961;37:278-9
181. Clements CJ. Metronidazole and breast feeding. *N Z Med J.* 1980;92:329. Letter.
182. Heisterberg L, Branebjerg PE. Blood and milk concentrations of métronidazole in mothers and infants. *J Perinat Med* 1983 ; 11(2) : 114-120.
183. Patel R. Antifungal agents, part I : Amphotericin B preparations and flucytosine. *Mayo Clin Proc.* 1998 ; 73 : 1205-1225. Symposium on Antimicrobial Agents, Part 3.
184. Lau RJ, Emery MG, Galinsky RE. Unexpected accumulation of acyclovir in breast milk with estimation of infant exposure. *Obstet Gynecol.* 1987;69(3 pt 2):468-71
185. Meyer LJ, de Miranda P, Sheth N et al. Acyclovir in human breast milk. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(3 pt 1):586-8
186. Sheffield JS, Fish DN, Hollier LM et al. Acyclovir concentrations in human breast milk after valaciclovir administration. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:100-2
187. Hale T. Utiliser des médicaments chez la femme allaitante. LLL France : Les dossiers de l'allaitement ; Hors série 2003 mars.
188. Winans EA. Antidepressant use during lactation. *J Hum Lact* 2001;17(3):256-261
189. Weissman AM, Levy BT, Hartz AJ et al. Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants. *Am J Psychiatry.* 2004;161:1066-78
190. Hendrick V, Fukuchi A, Altshuler L et al. Use of sertraline, paroxetine and fluvoxamine by nursing women. *Br J Psychiatry.* 2001;179:163-6
191. Stowe ZN, Stowe MD, Hostetter AL et al. The pharmacokinetics of sertraline excretion into human breast milk: determinants of infant serum concentrations. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:73-80
192. Kristensen JH, Ilett KF, Hackett LP et al. Distribution and excretion of sertraline and N-desmethylertraline in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45(5):453-457.
193. Epperson N, Czarkowski KA, Ward-O'Brien D et al. Maternal sertraline treatment and serotonin transport in breast-feeding mother-infant pairs. *Am J Psychiatry.* 2001;158:1631-7
194. Spigset O, Carieborg L, Ohman R, Norstrom A. Excretion of citalopram in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44(3):295-298.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

195. Jensen PN, Olesen OV, Bertelsen A, Linnet K. Citalopram and desmethylcitalopram concentrations in breast milk and in serum of mother and infant. *Ther Drug Monit* 1997;19(2):236-239.
196. Lee A, Woo J, Ito S. Frequency of infant adverse events that are associated with citalopram use during breast-feeding. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190:218-21
197. Mammen OK, Perel JM, Rudolph G et al. Sertraline and nortsertraline levels in three breastfed infants. *J Clin Psychiatry*. 1997;58:100-3.
198. Isenberg KE. Excretion of fluoxetine in human breast milk. *J Clin Psychiatry* 1990 ;51(4) :169.
199. Heikkinen T, Ekblad U, Palo P et al. Pharmacokinetics of fluoxetine and norfluoxetine in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;73:330-7
200. Hale TW, Shum S, Grossberg M. Fluoxetine toxicity in a breastfed infant. *Clin Pediatr*. 2001;40:681-4
201. Epperson CN et al. Maternal fluoxetine treatment in the postpartum period : effect on platelet serotonin and plasma drug levels in breastfeeding mother-infant pairs. *Pediatrics* 2003;112:425-429.
202. Berle JO, Steen VM, Aamo TO et al. Breastfeeding during maternal antidepressant treatment with serotonin reuptake inhibitors: infant exposure, clinical symptoms, and cytochrome P450 genotypes. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:1228-34
203. Ilett KF, Kristensen JH, Hackett LP et al. Distribution of venlafaxine and its O-desmethyl metabolite in human milk and their effects in breastfed infants. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;53:17-22.
204. Koren G, Moretti M, Kapur B. Can venlafaxine in breast milk attenuate the norepinephrine and serotonin reuptake neonatal withdrawal syndrome. *J Obstet Gynaecol Can*. 2006;28:299-302
205. Bader TF, Newman K. Amitriptyline in human breast milk and the nursing infant's serum. *Am J Psychiatry*. 1980;137:855-6
206. Breyer-Pfaff U, Nill K, Entenmann A et al. Secretion of amitriptyline and metabolites into breast milk. *Am J Psychiatry*. 1995;152:812-3.
207. Yoshida K, Smith B, Craggs M et al. Investigation of pharmacokinetics and possible adverse effects in infants exposed to tricyclic antidepressants in breast-milk. *J Affective Disord*. 1997;43:225-37

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

208. Misri S, Sivertz K. Tricyclic drugs in pregnancy and lactation: a preliminary report. *Int J Psychiatry Med.* 1991;21:157-71
209. Nulman I, Rovet J, Stewart DE et al. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry.* 2002;159:1889-95.
210. Hatzopoulos FK, Albrecht LM. Antidepressant use during breastfeeding. *J Hum Lact* 1996 ; 12(3) : 139-141.
211. Anderson PO, McGuire GG. Neonatal alprazolam withdrawal -- possible effects of breast feeding. *DICP.* 1989;23:614. Letter
212. Oo CY, Kuhn RJ, Desai N et al. Pharmacokinetics in lactating women: prediction of alprazolam transfer into milk. *Br J Clin Pharmacol.* 1995;40:231-6
213. Erkkola R, Kanto J. Diazepam and breast-feeding. *Lancet.* 1972;299:1235-6. Letter
214. Spigset O. Anaesthetic agents and excretion in breast milk. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994 ; 38(2) :94-103.
215. Wretling M. Excretion of oxazepam in breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1987 ; 33(2) :209-210.
216. Whitelaw AGL, Cummings AJ, McFadyen IR. Effect of maternal lorazepam on the neonate. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;282:1106-8.
217. Tyson RM, Shrader EA, Perlman HH. Drugs transmitted through breast milk, II: Barbiturates. *J Pediatr.* 1938;14:86-90.
218. Nau H, Kuhn W, Egger HJ, Rating D, Helge H. Anticonvulsants during pregnancy and lactation. Transplacental, maternal and neonatal pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1982 ;7(6) :508-543.
219. Finch E, Lorber J. Methaemoglobinaemia in the newborn. Probably due to phenytoin excreted in human milk. *J Obstet Gynaecol Br Emp.* 1954;61:833-4
220. Pons G, Francoual C, Guillet P et al. Zolpidem excretion in breast milk. *Eur J Clin Pharmacol.* 1989;37:245-8
221. Matheson I, Sande HA, Gaillot J. The excretion of zopiclone into breast milk. *Br J Clin Pharmacol.* 1990;30:267-71.
222. Wilson JT, Brown RD, Cherek DR, Hilman B, Jobe PC, et al. Drug excretion in human milk : principles, pharmacokinetics and projected consequences. *Clin Pharmacokinet* 1980 ;5(1) :1-66.

223. Messinis IE, Souvatzoglou A, Fais N et al. Histamine H1 receptor participation in the control of prolactin secretion in postpartum. *J Endocrinol Invest.* 1985;8(2):143-6
224. Mizuta H, Ichihara K, Harada T, Nose O, Tanizawa O, Miyai K. Thyroid hormones in human milk and their influence on thyroid function of breast-fed babies. *Pediatr Res* 1983 ;17(6) :468-471.
225. Varma SK, Collins M, Row A et al. Thyroxine, tri-iodothyronine, and reverse tri-iodothyronine concentrations in human milk. *J Pediatr.* 1978;93:803-6
226. Anderson PO. Drugs and breastfeeding. *Semin Perinatol* 1979 ;3(3) :271-278.
227. Letarte J, Guyda H, Dussault JH et al. Lack of protective effect of breast-feeding in congenital hypothyroidism: report of 12 cases. *Pediatrics.* 1980;65:703-5
228. Koldovsky O. Hormones in milk. *Vitam Horm.* 1995;50:77-149
229. Low LCK, Lang J, Alexander WD. Excretion of carbimazole and propylthiouracil in breast milk. *Lancet.* 1979;2:1011. Letter.
230. Lee A, Moretti ME, Collantes A, Chong D, Mazzotta P, Koren G, et al. Choice of breastffeding and physicians'advice: a cohorte study of women receiving propylthiouracil. *Pediatrics* 2000; 106:27-30.
231. Mandel SJ, Cooper DS. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2354-9
232. Azizi F. Thyroid function in breast-fed infants is not affected by methimazole-induced maternal hypothyroidism: results of a retrospective study. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(4):301-4.
233. Rylance GW, Woods CG, Donnelly MC, Oliver JS, Alexander WD. Carbimazole and breastfeeding. *Lancet* 1987;1(8538):928.
234. Bressler R, Johnson DG. Pharmacological regulation of blood glucose levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997 ;157(8) :836-848.
235. Feig DS, Briggs GG, Kraemer JM et al. Transfer of glyburide and glipizide into breast milk. *Diabetes Care.* 2005;28:1851-5
236. Feig DS, Kraemer JM, Moskovitz DN et al. The transfer of glyburide into breast milk. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;75(2):P24
237. Everett JA. Use of oral antidiabetic agents during breastfeeding. *J Hum Lact.* 1997;13:319-21
238. Balfour JA, McTavish D. Acarbose. An update of its pharmacology and therapeutic use in diabetes mellitus. *Drugs* 1993 ; 46(6) :1025-1054.

239. Hale T.W. et al. Transfer of metformin into human milk. *Diabetologia* 2002; 45:1509-1514.
240. Hale T, Kristensen J, Hackett L et al. Transfer of metformin into human milk. *Adv Exp Med Biol.* 2004;554:435-6
241. Briggs GG, Ambrose PJ, Nageotte MP et al. Excretion of metformin into breast milk and the effect on nursing infants. *Obstet Gynecol.* 2005;105:1437-41
242. Shannon ME, Malecha SE, Cha AJ. Beta blockers and lactation :an update. *J Hum Lact* 2000 ;16(3) :240-245.
243. Riant P, Urien S, Albengres E. High plasma protein binding as a parameter in the selection of betablockers for lactating women. *Biochem Pharmacol.* 1986;35:4579-81
244. Boutroy MJ, Bianchetti G, Dubruc C et al. To nurse when receiving acebutolol: is it dangerous for the neonate? *Eur J Clin Pharmacol.* 1986;30:737-9
245. Schimmel MS, Eidelman AI, Wilschanski MA et al. Toxic effects of atenolol consumed during breast feeding. *J Pediatr.* 1989;114:476-8.
246. Smith MT, Livingstone I, Hooper WD et al. Propranolol, propranolol glucuronide, and naphthoxylactic acid in breast milk and plasma. *Ther Drug Monit.* 1983;5:87-93.
247. Shannon ME, Malecha SE, Cha AJ. Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin II receptors blockers (ARBs) and lactation : an update. *J Hum Lact* 2000 ; 16(2) :152-155.
248. Kaiser G, Ackerman R, Dieterle W et al. Benazepril and benazeprilat in human plasma and breast milk. *Eur J Clin Pharmacol.* 1989;36(suppl):A303.
249. Redman CWG, Kelly JG, Cooper WD. The excretion of enalapril and enalaprilat in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;38:99
250. Devlin RG, Fleiss PM. Captopril in human blood and breast milk. *J Clin Pharmacol.* 1981;21:110-3.
251. Shannon ME et al. Calcium channel antagonists and lactation : an update. *J Hum Lact* 2000;16(1);60-64.
252. Ahn HK, Nava-Ocampo AA, Han JY et al. Exposure to amlodipine in the first trimester of pregnancy and during breastfeeding. *Hypertens Pregnancy.* 2007;26:179-87
253. Jarreau PH, Le Beller C, Guillonnet M et al. Excretion of nicardipine in human milk. *Paediatr Perinat Drug Ther.* 2000;4:28-30.
254. Bartels P, Hanff L, Mathot R et al. Nicardipine in pre-eclamptic patients: placental transfer and disposition in breast milk. *BJOG.* 2007; 114(2):230-3.

255. Okada M, Inoue H, Nakamura Y et al. Excretion of diltiazem in human milk. *N Engl J Med.* 1985;312:992-3.
256. Ehrenkranz RA, Ackerman BA, Hulse JD. Nifedipine transfer into human milk. *J Pediatr.* 1989;114(3):478-80
257. Miller MR, Withers R, Bhamra R et al. Verapamil and breast-feeding. *Eur J Clin Pharmacol.* 1986;30:125-6.
258. Anderson P, Bondesson U, Mattiasson I et al. Verapamil and norverapamil in plasma and breast milk during breast feeding. *Eur J Clin Pharmacol.* 1987;31:625-7.
259. Cominos DC, Van Der Walt A, Van Rooyen AJL. Suppression of postpartum lactation with furosemide. *S Afr Med J.* 1976;50:251-2.
260. Miller ME, Cohn RD, Burghart PH. Hydrochlorothiazide disposition in a mother and her breast-fed infant. *J Pediatr.* 1982;101:789-91
261. Phelps DL, Karim A. Spironolactone: relationship between concentrations of dethioacetylated metabolite in human serum and milk. *J Pharm Sci.* 1977;66:1203.
262. Gutgesell M, Overholt E, Boyle R. Oral bretylium tosylate use during pregnancy and subsequent breastfeeding: a case report. *Am J Perinatol.* 1990;7:144-5.
263. Bunjes R, Schaefer C, Holzinger D. Clonidine and breast-feeding. *Clin Pharm.* 1993;12:178-9. Letter
264. Hartikainen-Sorri A-L, Heikkinen JE, Koivisto M. Pharmacokinetics of clonidine during pregnancy and nursing. *Obstet Gynecol.* 1987;69:598-600
265. Jones HMR, Cummings AJ. A study of the transfer of alpha-methyldopa to the human foetus and newborn infant. *Br J Clin Pharmacol.* 1978;6:432-4. Letter
266. White WB, Andreoli JW, Cohn RD. Alpha-methyldopa disposition in mothers with hypertension and in their breast-fed infants. *Clin Pharmacol Ther.* 1985;37:387-90.
267. Valdivieso A, Valdes G, Spiro TE et al. Minoxidil in breast milk. *Ann Intern Med.* 1985;102:135. Letter
268. Richter C, Sitzmann J, Lang P et al. Excretion of low molecular weight heparin in human milk. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52:708-10
269. Guillonneau M, de Crepy A, Aufrant C et al. L'allaitement est possible en cas de traitement maternel par l'enoxaprine. *Arch Pediatr (Paris).* 1996;4:513-4
270. Harenberg J, Leber G, Zimmermann R et al. [Prevention of thromboembolism with low-molecular weight heparin in pregnancy]. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1987;47:15-8.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

271. Shoup J, Stier Carson D. Anticoagulant use during lactation. *J Hum Lact* 1999 ; 15(3) :255-257.
272. Clark SL, Porter TF, West FG. Coumarin derivatives and breast-feeding. *Obstet Gynecol*. 2000;95(6 pt 1):938-40
273. Houwert-de Jong M, Gerards LJ, Tettersoo-Tempelman CAM, de Wolff FA. May mothers taking acenocoumarol breast feed their infants? *Eur J Clin Pharmacol*. 1981;21:61-4.
274. Nava LE, Gomez AB, Gonzalez VM. [Plasma and milk concentrations of acenocoumarin in breast-feeding women during post partum]. *Ginecol Obstet Mex*. 2004;72:550-60
275. Orme ML, Lewis PJ, De Swiet M et al. May mothers given warfarin breast-feed their infants? *Br Med J*. 1977;1:1564-5
276. Kurth Aviles L. Place du médecin généraliste dans l'accompagnement de l'allaitement maternel. Nancy 2006(30).

N° d'identification :

TITRE

LA PRISE MEDICAMENTEUSE AU COURS DE L'ALLAITEMENT : ENQUETE DE POINT DE VUE DE PHARMACIENS ET DE MEDECINS LORRAINS.

Thèse soutenue le 18 décembre 2008

Par Sandrine TARILLON

RESUME :

La France affiche un retard important quant à la pratique de l'allaitement maternel, à peine plus de 57% des femmes allaitent leur enfant. Lorsqu'on les interroge à ce sujet, pharmaciens et médecins ont conscience de ses bienfaits, tant sur le développement des relations mère-enfant, que sur la santé de chacun. L'enquête révèle, également, que dans leur pratique, beaucoup d'entre eux déconseillent l'allaitement dès lors qu'une thérapeutique médicamenteuse est instaurée. Les études cliniques se font rares, néanmoins on constate qu'il n'existe que peu de contre-indication en termes de médicaments à cette pratique. Comment alors expliquer cette discordance ? S'agit-il d'un manque de connaissance ou d'une trop grande prudence de leur part ? Des éléments de réponse basés sur les données actuelles sont alors apportés dans ce travail ; et sont comparés au comportement des professionnels.

MOTS CLES : Allaitement, Médicament, Passage dans le lait

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
<u>M. BONNEAUX François</u>	Laboratoire de Chimie Thérapeutique	Expérimentale	<input type="checkbox"/>
<u>Mme ZIX-KIEFFER Isabelle</u>	Service de Pédiatrie HOSPITALOR Saint-Avold	Bibliographique	<input checked="" type="checkbox"/>
		Thème	<input type="checkbox"/> 3

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

2 – Hygiène/Environnement

3 – Médicament

4 – Alimentation – Nutrition

5 - Biologie

6 – Pratique professionnelle