



**Inhibition de la lactation dans le Post-partum :
Bromocriptine vs Cabergoline. Étude prospective,
comparative réalisée auprès de 99 patientes à Necker et
Port-Royal**

Brune Galouzeau de Villepin

► **To cite this version:**

Brune Galouzeau de Villepin. Inhibition de la lactation dans le Post-partum : Bromocriptine vs Cabergoline. Étude prospective, comparative réalisée auprès de 99 patientes à Necker et Port-Royal. Gynécologie et obstétrique. 2011. dumas-00623068

HAL Id: dumas-00623068

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00623068>

Submitted on 13 Sep 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un 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 toute poursuite pénale.

Liens

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

Mémoire pour obtenir le
Diplôme d'Etat de Sage-Femme

Présenté et soutenu publiquement

le : 05 Avril 2011

par

Brune GALOUZEAU de VILLEPIN

Née le 12/10/1987

**Inhibition de la lactation dans le Post-partum :
Bromocriptine vs Cabergoline**

Etude prospective, comparative réalisée auprès de 99 patientes à
Necker et Port-Royal

DIRECTEUR DU MEMOIRE :

Mr S. MAGNE

Pharmacien assistant CHU Cochin – Université Paris 5

JURY :

Pr D. CABROL

Dr F. LEBRUN

Mme C. DRAN

Mme Saskia ECKERL

Mme M.F. LEMETAYER-DARTOIS

PH, Chef de service des maternités Port-Royal

Pédiatre, maternité Port-Royal

Sage-femme représentante directrice ESF Baudelocque

Sage-femme, Port-Royal

Sage-femme guide ESF Baudelocque

N° du mémoire : 2011PA05MA19

Remerciements

J'adresse mes remerciements les plus sincères à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire notamment à toute l'équipe enseignante de l'école de sages-femmes et en particulier Marie-Françoise Lemetayer-Dartois pour sa disponibilité et son soutien tout au long de l'année, à Mme Claire Dran pour ses conseils, aux secrétaires Nancy Guillaume et Marie-Christine Savann pour leur aide et leur disponibilité.

Je remercie également l'équipe des services de suites de couches de Port-Royal et Necker, et notamment Sophie Guillaume pour son écoute et son accueil au sein de son équipe.

Remerciement à Mr Magne, pour ses conseils et encouragements, ainsi qu'à Mme Bavoux pour son enthousiasme et sa disponibilité.

Remerciements à mes amies sages-femmes pour leur solidarité et leur aide dans la remise des questionnaires.

Remerciements à ma famille et mes amis pour leur soutien et leurs encouragements.

Table des matières

Remerciements	3
Table des matières	4
 Première partie : Partie théorique	 10
 I]Physiologie de la lactation	 10
A)Les différentes étapes de la montée laiteuse	10
1) Construction de la glande mammaire : La mammogenèse	10
2) La lactogenèse :	10
2.1) <i>La lactogenèse de type 1 :</i>	11
2.2) <i>Lactogenèse de type 2</i>	11
3) Les premiers jours de la lactation :	11
4) Mécanisme, régulation et production du lait :	12
B)L'évolution spontanée en l'absence d'allaitement maternel	13
1) La montée laiteuse et l'engorgement mammaire :	14
2) Les complications possibles en l'absence d'allaitement maternel :	15
2.1) <i>La Douleur</i>	15
2.2) <i>L'engorgement mammaire</i>	16
2.3) <i>Mastite</i>	16
2.4) <i>L'abcès du sein</i>	17
3)Retour de couches précoce	17
C)Les motifs de l'allaitement artificiel	18
1) Personnels	18
2) Sevrage, arrêt précoce de l'allaitement maternel	19
3) Aspects psychologique, sociologique, culturel, économique de l'allaitement artificiel	19
3.1) <i>Les Facteurs sociodémographiques</i>	19
3.2) <i>Aspect Culturel</i>	20
3.3) <i>Aspect Psychologique</i>	20
3.4) <i>Aspect Economique</i>	21
3.5) <i>Historique de l'allaitement artificiel</i>	21
4)Médical	21
4.1) <i>Maternel</i>	22
4.1.1) <i>Maladies infectieuses et allaitement maternel</i>	22
4.1.2) <i>Pathologies maternelles</i>	23
4.1.3) <i>Traitement maternel et allaitement</i>	23
4.1.4) <i>Causes locales</i>	24
4.2) <i>Nouveau-né</i>	25
4.3) <i>Addictions</i>	26

II]Méthodes d'inhibition de la montée laiteuse	27
A)Les traitements locaux	27
1) La non présentation de l'enfant au sein	27
2) Restriction hydrique	27
3) Bandage des seins, soutien-gorge adapté	28
4) Application du froid ou du chaud	28
B)Les méthodes non médicamenteuses	29
1) Acupuncture :	29
2) Homéopathie	30
3) Les Plantes, la Phytothérapie	30
C)Les méthodes médicamenteuses	32
1)Médicaments anciennement utilisés	32
1.1) <i>Les oestrogènes</i>	32
1.2) <i>Les Progestatifs :</i>	32
1.3) <i>Les androgènes :</i>	33
1.4) <i>Les diurétiques :</i>	33
1.5) <i>L'ocytocine :</i>	33
1.6) <i>Pyrodoxine ou Vitamine B6</i>	33
2) Les anti-inflammatoires non stéroïdiens	34
3) La dihydroergocryptine	34
4) Les agonistes dopaminergiques	35
4.1) <i>Le lisuride</i>	35
4.2) <i>La Quinagolide</i>	36
4.3) <i>La Bromocriptine</i>	36
4.4) <i>La Cabergoline</i>	41
<i>Sevrage précoce de l'allaitement</i>	46
 III]EPP des professionnels en matière d'inhibition de la lactation:	 48
A) Les méthodes utilisées :	48
B) Les Conseils donnés	48
C) La Posologie :	49
 Deuxième partie : Méthodologie de la recherche :	 50
I] La problématique	50
II] Les hypothèses	52
III] Les objectifs	53
IV] Méthodologie et méthodes	54
A)Lieux d'études	55
B)Types d'études	55
C)Les critères d'inclusions et d'exclusions	55

V]Les résultats de l'étude	57
Troisième partie : Discussion	78
Conclusion	90
Bibliographie	93
Annexes	106
Résumé et mots-clés	126

Glossaire :

AMM : Autorisation de la mise sur le marché

ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

AP-HP : Assistance Publique des hôpitaux de Paris

ATCD : Antécédents

DAN : Diagnostic anté-natal

DG : Diabète gestationnel

EVA : Echelle visuelle analogique

HTA : Hypertension artérielle

HTLV1 : virus T-lymphotropique humain

IMC : Indice de masse corporelle

IMG : Interruption médicale de grossesse

« J0 » : Jour de l'accouchement

« J1 », « J2 »... : premier jour suivant la date de l'accouchement

MFIU : Mort fœtale in utero

MTEV : Maladies thromboemboliques veineuses

NEM : Necker enfant Malades

NS : Non significatif

OMS : Organisation mondiale de la santé

PR : Port-Royal

SdC : Suites de Couches

Toco : Tocolytiques

« T1 », « T2 »... : premier jour de traitement, deuxième jour de traitement...

« T21 » : 21^{ème} jour de traitement

TM=Tension mammaire

SNC : Système nerveux central

SNP : Système nerveux périphérique

Introduction

La montée laiteuse est un phénomène physiologique qui se produit chez les femmes jeunes et en bonne santé, dans les jours qui suivent la délivrance. L'allaitement maternel est rarement source de complications [11] même s'il s'accompagne parfois de symptômes désagréables. L'allaitement maternel, reste l'alimentation la plus adaptée pour le nourrisson jusqu'à ses six mois de vie [10].

Certaines femmes, pour des raisons personnelles ou médicales, ont recours à un allaitement artificiel. Il existe de nombreuses méthodes permettant de les accompagner dans ce choix individuel et c'est notre rôle en tant que sage-femme. La prise en charge des femmes ayant recours à l'allaitement artificiel dans le post-partum exige des soins adaptés, ceci afin d'améliorer leur confort et de prévenir les rares complications pouvant survenir.

Face à l'utilisation de nouvelles molécules en matière d'inhibition de la lactation en France, nous avons souhaité étudier deux d'entre elles. L'une, bien connue des services de suites de couches, la Bromocriptine et l'autre, une molécule plus récente: la Cabergoline. Ces deux médicaments ont comme point commun d'être des agonistes dopaminergiques. Ils agissent en inhibant la sécrétion de prolactine et donc inhibent la montée laiteuse.

Les séjours en suites de couches étant de plus en plus courts, les effets de ces traitements n'ont guère été évalués à long terme. C'est la raison pour laquelle nous avons réalisé une étude prospective comparative auprès de 99 femmes ayant accouché respectivement dans les maternités PR et à NEM et dont l'inhibition de la lactation était réalisée par de la Bromocriptine (Parlodel) ou de la Cabergoline (Dostinex). L'objectif étant de déterminer le traitement présentant le meilleur rapport bénéfices/ risques.

Dans une première partie, nous avons décrit successivement la physiologie de la lactation, l'évolution spontanée de celle-ci en cas de « non allaitement » dans le post-partum immédiat et les différents traitements existants. Puis, dans une deuxième partie, nous avons présenté la méthodologie de notre travail de recherche et ces résultats. Enfin, dans la dernière partie, nous avons analysé les résultats

obtenus en les comparant avec ceux de la littérature médicale et avec les recommandations de bonnes pratiques. Ce travail s'accompagne de propositions à l'usage des professionnels de maternité sur la prise en charge de ces patientes.

Première partie

Partie Théorique

I] La PHYSIOLOGIE de la LACTATION :

A) Les différentes étapes de la montée laiteuse :

1) Construction de la glande mammaire : La mammogenèse

Sous l'influence hormonale de la grossesse, la glande mammaire va subir de nombreuses transformations, et ceci au cours des 4 premiers mois de la grossesse.

Au niveau **du tissu glandulaire**, les canaux s'allongent et se ramifient en canalicules en s'enfonçant dans le tissu adipeux. A l'extrémité de chaque canalicule, des cellules sécrétrices prolifèrent et s'organisent en alvéoles. [1, 2, 3, 5,6]

Le **tissu capillaire sanguin et lymphatique** va se développer pendant la grossesse et surtout durant le post-partum. Sous l'imprégnation hormonale, il va subir des phénomènes de vasodilatation et de vasoconstriction entraînant une modification du débit sanguin.

Par ailleurs **des cellules myoépithéliales** contractiles se multiplient à la surface des alvéoles permettant une future éjection du lait.

2) La lactogenèse : [1, 2, 3, 5,6, 7, 8]

La lactogenèse est le processus permettant à la glande mammaire de sécréter du lait. Elle débute dès le cinquième mois de la grossesse et se poursuit après l'accouchement. [5]Ainsi, la femme est « physiologiquement » apte à nourrir et accueillir son enfant dès cinq mois de grossesse.

On distingue 2 périodes : la lactogénèse de type 1 (du 5^{ème} mois de grossesse jusqu'au 4^{ème} jour du post-partum environ) et la lactogénèse de type 2 (dès le 4^{ème} jour du post-partum).

2.1) La lactogénèse de type 1 :

L'hormone placentaire lactogène commence à augmenter au 2^{ème} trimestre de la grossesse. Durant cette phase, les cellules sécrétoires sont fonctionnelles mais restent quiescentes, due à un contrôle de la progestérone.

La progestérone inhiberait la lactogénèse en :

- supprimant la formation des récepteurs à la prolactine
- supprimant la synthèse de la prolactine par la glande pituitaire.
- exerçant des effets inhibiteurs au niveau génomique (action du complexe progestérone / récepteur au niveau des promoteurs des protéines du lait.)

2.2) Lactogénèse de type 2 :

Suite à l'expulsion du placenta, on assiste à une chute brutale du taux de progestérone. La chute hormonale, lève l'inhibition qu'elle exerçait sur la sécrétion de prolactine et déclenche la sécrétion lactée.

Cela explique pourquoi, dans certains cas, la rétention placentaire est à l'origine d'un retard de la montée laiteuse. [2]

3) Les premiers jours de la lactation :

Les deux premiers jours, **le colostrum** de consistance épaisse et de couleur jaune ou orangée est sécrété en faible quantité (20 à 30 ml le premier jour et environ le double le lendemain).

A environ trois jours du post-partum, débute la montée laiteuse.

Le déséquilibre hormonal va entraîner une congestion vasculaire diffuse avec œdèmes corporels. Les seins sont œdémateux comme le reste du corps, lourds, chauds. Ils sont soumis à un apport vasculaire intense car le débit sanguin triple

brutalement pour assurer l'apport des matières premières nécessaires à la fabrication du lait.

4) Mécanisme, régulation et production du lait : [1, 2, 3, 6, 7]

La succion de la zone aréole mamelon induit une décharge hormonale par réflexe neuroendocrinien. **L'ocytocine** est sécrétée par l'hypophyse, elle stimule la contraction des cellules myoépithéliales et contribue ainsi à la vidange de la glande mammaire.

La production du lait est principalement sous le contrôle de **la prolactine (PRL)**.

Cette hormone est sécrétée par la partie antérieure de l'hypophyse, au niveau des cellules lactotropes. **La succion déclenche une décharge de prolactine** qui atteint un pic au bout de 20 à 40 minutes environ, puis décroît, entraînant la programmation de la synthèse du lait pour la tétée suivante. Un pic physiologique est constitué la nuit.

Sécrétion et excrétion lactées se complètent dans un mécanisme d'alternance. La vitesse de synthèse du lait est inversement proportionnelle au degré de remplissage des alvéoles. [2, 3, 7]

Après quelques semaines, (45 jours) la réponse prolactinique à la succion diminue d'intensité, et devient inexistante. Le taux de PRL chute et devient comparable à celui d'un cycle menstruel en dehors de la grossesse. La glande mammaire s'isole de tout contrôle hormonal et les cycles menstruels reprennent. Néanmoins, la poursuite de la vidange de la glande mammaire permet aux cellules de continuer à sécréter et à excréter le lait.

Tous ces phénomènes peuvent être **inhibés par le système limbique** (c'est-à-dire les émotions de la mère telles que le stress, l'anxiété...) A l'inverse, l'éjection du lait peut aussi être provoquée par des facteurs émotionnels tels que la vue du bébé, ses pleurs ou simplement par le fait de penser à lui.

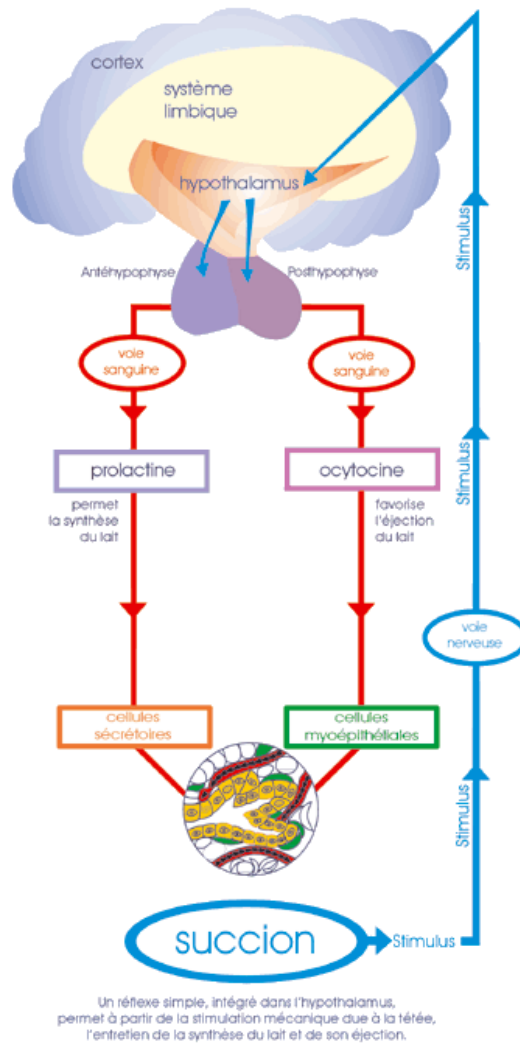


Figure 1 : physiologie de la lactation

Schéma tiré du site <http://www.santeallaitementmaternel.com/> consulté le 12 Décembre 2010

B) L'évolution spontanée en l'absence d'allaitement maternel :

Lorsqu'une femme n'allait pas la sécrétion lactée s'interrompt d'elle-même dans les deux semaines qui suivent l'accouchement.

L'analyse des essais cliniques, montre que la non-présentation du nouveau-né au sein, le port d'un soutien gorge adapté et l'absence de stimulation des mamelons suffisent dans 60 à 70% des cas à inhiber la montée laiteuse.[10,11,41,43,44]

Afin de décrire l'évolution spontanée de la sécrétion lactée en cas d'absence d'allaitement maternel nous développerons le mécanisme d'engorgement physiologique. Puis dans une deuxième partie nous étudierons les complications possibles de ce sevrage et l'attitude thérapeutique à adopter.

1) La montée laiteuse et l'engorgement mammaire :

Après l'accouchement, on observe dans les 72 heures, une congestion souvent douloureuse des seins. Ils sont œdémateux, gonflés, lourds, chauds et soumis à un apport vasculaire intense. [1, 6, 7, 8, 10, 41]

Du à l'absence de stimuli, le lait va stagner dans les canaux et glandes lactogènes, entraînant ainsi une stase alvéolaire du lait. Il se forme un **œdème interstitiel, donc une hyperpression dans la glande, qui va bloquer la circulation sanguine et lymphatique, ainsi que l'écoulement du lait dans les canaux : c'est le véritable engorgement.**

Il en résulte des phénomènes inflammatoires locaux et généraux.

Au niveau histologique, on observe :

- une réouverture des jonctions intercellulaires des alvéoles ;
- une involution des cellules sécrétrices qui diminuent en taille et en nombre, puis disparaissent ;
- une raréfaction des canaux excréteurs ;
- une régression de la vascularisation. Au bout de quelques semaines, il ne reste plus que les gros canaux dispersés dans le tissu conjonctif et adipeux : la glande est de nouveau au repos et va le rester jusqu'à la prochaine grossesse.

Au niveau biologique : M. Neville and coll [7] a notamment démontré que les cellules épithéliales mammaires sont programmées génétiquement à mourir en l'absence de prolactine. Par ailleurs, il est prouvé que le pic d'apoptose cellulaire se produit dans les 3-4 jours suivant l'absence de vidange alvéolaire, suite à l'activation de nombreuses protéines « apoptotiques ».

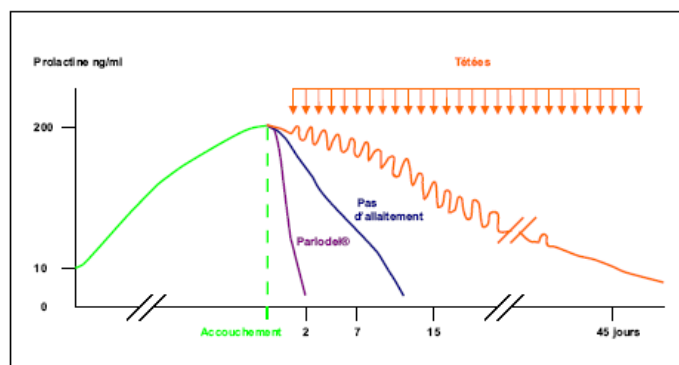


Figure 2: Variations du taux de prolactine lors de la grossesse et de l'accouchement
(D'après Lansac (1))

2) Les complications possibles en l'absence d'allaitement maternel :

Chez les femmes qui n'allaitent pas, 40% se plaindront de douleurs, et/ou d'un engorgement (30%) facilement calmés par des antalgiques, et des traitements locaux. Moins de 10% des femmes non allaitantes semblent avoir une réaction inflammatoire au niveau des seins.

Nous allons détailler ces différentes complications.

2.1) La Douleur :

Chez les femmes qui n'allaitent pas, 40% d'entre elles se plaindront de douleurs mammaires plus ou moins prononcées et supportables. Ces douleurs ne durent que quelques jours et sont plus de l'ordre de l'inconfort. On peut proposer à la patiente plusieurs types de traitements locaux. [8, 10, 16,41, 42]

En préventif, mais aussi en curatif, on conseille à la patiente de porter un soutien-gorge adapté et d'éviter toute stimulation des seins. **L'application de compresses froides** permet de diminuer la sensation inflammatoire.

Les cataplasmes à base d'argile, les emplâtres à base de persil et de chou sont parfois utilisés (notamment en cas d'engorgement mammaire), mais ces derniers n'ont pas fait l'objet d'évaluations cliniques. L'Antiphlogistine®, autrefois largement utilisé (sous forme de cataplasmes chauds) a été retiré du marché, en raison de ces effets allergènes, pouvant aller jusqu'à la convulsion maternelle. [41, 42, 46]

L'Osmogel® contient de la lidocaïne et du sulfate de magnésium. Ce médicament est utilisé ici hors AMM. Aucune étude n'a démontré son efficacité dans les douleurs mammaires. De surcroît, certains effets indésirables ont été rapportés : allergies, irritations cutanées... [32, 41, 42, 43]

Niflugel®, contient de l'acide niflumique. Ce gel offre la possibilité de diminuer voire d'éviter la prise d'AINS par voie générale en cas de douleurs. Cependant on ne peut pas exclure le risque d'allergie (en particulier chez les patients ayant un terrain atopique, asthmatiques...). Cette pommade à visée antalgique ne peut être délivrée que sur ordonnance. [46]

Le traitement le plus courant et le plus simple est la prescription d'un antalgique de type paracétamol.

2.2) L'engorgement mammaire : [12, 13, 14, 15, 16, 17]

L'engorgement mammaire est observé chez moins de 10% des femmes qui n'allaitent pas. Il est dû à un défaut de sécrétion lactée. Les seins deviennent chauds, tendus, douloureux. Il y a pas de fièvre, mais la possible présence d'un placard rouge sur la glande mammaire. Aucun traitement de l'engorgement n'a fait la preuve de son efficacité hormis l'expression du lait qui réduit la stase lactée.

Même si le bénéfice d'un traitement symptomatique (application de froid ou de chaud) n'est pas démontré, il peut être utilisé s'il procure un soulagement à la mère. L'application d'un gant froid ou d'une poche de glace pilée sur les seins diminue l'œdème et la congestion vasculaire, le tout accompagné d'un massage aréolaire.

La restriction hydrique, le bandage des seins aggravent l'inconfort de la mère et ne sont pas recommandés.

Là encore le traitement le plus courant et le plus simple reste la prescription d'antalgique et d'anti-inflammatoire (Ibuprofène° 400mg: 1 à 2cp/j par exemple). Il est par ailleurs important de rassurer la patiente. En effet ce type de complications **régresse dans les 24 à 48h.**

2.3) Mastite : [12, 13, 14, 15, 16, 17]

La mastite est une inflammation du sein qui peut éventuellement évoluer vers une infection. Les signes cliniques sont habituellement unilatéraux, allant de la simple inflammation localisée d'un segment du sein avec rougeur, douleur et augmentation de la chaleur locale à un aspect beaucoup plus sévère de cellulite avec peau d'orange. Ces signes locaux peuvent précéder ou s'associer à des signes généraux (fièvre ou symptômes pseudo-grippaux).

La mastite inflammatoire guérit le plus souvent en 24 à 48 heures grâce à un drainage de la zone inflammée associé à un traitement anti-inflammatoire.

Si la fièvre persiste après 24 à 48 heures ou si les signes s'aggravent, une antibiothérapie est instituée (pendant 10 à 14 jours°) [16].

Lors de la survenue d'une **mastite infectieuse**, il y a **prolifération de germes** dans le tissu glandulaire et/ou interstitiel. La bactérie la plus souvent isolée est le staphylocoque doré. Dans ce cas précis, il est nécessaire d'effectuer un drainage fréquent et de mettre en place une **antibiothérapie**.

2.4) L'abcès du sein :

L'abcès du sein est une complication très rare. Un amas de pus se forme dans le tissu conjonctivo-graisseux, dans les régions les moins irriguées par le système lymphatique.

On observe une tuméfaction localisée de la taille d'une noisette. Le sein est rouge, tendu, dur, extrêmement douloureux. Cet abcès s'accompagne d'une fièvre, d'une altération de l'état général et parfois d'adénopathies satellites.

L'abcès du sein nécessite l'association d'une antibiothérapie et d'un drainage par voie chirurgicale.

En conclusion, en l'absence de tout traitement inhibiteur de la lactation, la glande mammaire régresse spontanément en 15 jours environ. Il est nécessaire de préparer psychologiquement l'accouchée afin que l'engorgement ne soit pas vécu de façon angoissante.

Ces complications restent rares mais doivent être connues des professionnels, afin de permettre la meilleure prise en charge de la patiente.

3) Retour de couches précoce:[7, 8, 10, 11, 41, 44] :

Chez les femmes qui n'allaitent pas, le retour de couches à lieu beaucoup plus précocement que chez les femmes allaitantes. Alors que le délai moyen du retour de couches est estimé entre 45 jours et 3 mois, chez les femmes non allaitantes et sans traitement, **chez les femmes sous bromocriptine, le retour de couches est plus rapide, entre 35 et 45 jours !**

Il ne semble pas y avoir de cas publiés de grossesse « inopinée » dans les suites de couches immédiates d'un accouchement chez des femmes traitées par

Bromocriptine° ou Cabergoline°. Il est donc préférable de débiter une contraception efficace dès la sortie de la maternité.

C) Les Motifs de l'allaitement artificiel :

Depuis quelques années, il existe une quasi-parité entre le taux d'allaitement maternel et artificiel, en France (taux d'allaitement maternel 58% à la sortie de la maternité). [8, 10, 17]

La France présente l'un des taux les plus bas en Europe (environ 60 %, *annexes 3*, 2004) et s'il tend à augmenter chaque année, il est loin d'atteindre la généralisation de l'allaitement maternel que connaissent les pays scandinaves où plus de 90% des femmes allaitent leur enfant à la naissance.[24]

L'absence d'allaitement maternel relève de deux situations : la femme ne désire pas allaiter ou bien il existe une impossibilité liée à l'état de santé de la mère, de l'enfant ou bien des deux.

1) Personnels [19, 20, 21]

Dans la majorité des cas, la femme ne souhaite pas allaiter pour des raisons personnelles.

La crainte des affections mammaires (22 %), la fatigue engendrée (38%), l'organisation des horaires des tétées, faire participer l'entourage à la « croissance » du nouveau-né (15 %), reprendre une contraception (18 %) et les contraintes de disponibilité (50 %) semblent orienter les femmes vers un allaitement artificiel.

Par ailleurs, 12 % des femmes évoquent la poursuite de leur tabagisme dans ce choix. L'âge gestationnel influence aussi le choix de l'allaitement. Un accouchement prématuré inférieur à 31 SA multiplie par 1,5 le taux d'allaitement maternel. De plus, une rencontre mère enfant dès le premier jour de vie multiplie ce taux par 1,3.

Sur les femmes ayant opté pour un allaitement artificiel, 97% disent ne pas regretter leur choix. [20]

2) Sevrage, arrêt précoce de l'allaitement maternel : [22, 23, 24]

Dans le post-partum, de nombreuses patientes débutent un allaitement maternel puis face aux difficultés rencontrées (fatigue, douleurs, crevasses ...) elles se découragent.

D'après une enquête menée au Havre, en 2008 auprès de 386 femmes : 61,7% d'entre elles ont « décidé » un allaitement maternel. 5,7% d'entre elles ont abandonné leur projet d'allaitement et ce dans les 48 premières heures. Parmi les raisons retrouvées, 59% invoquent la douleur, la survenue de crevasses, 28% le manque de confiance en soi, 10% un manque de lait (prise de poids insuffisante du nouveau-né), 4% des mamelons « ombiliqués ».

Les anglo-saxons ont mis en place un score : BAS (Breastfeeding Assessment Score cf annexes 10) qui permet d'identifier les femmes à risque d'un sevrage précoce et ainsi de cibler les interventions de soutien à l'allaitement. [23] cf annexes 10.

3) Aspects psychologique, sociologique, culturel, économique de l'allaitement artificiel

Des facteurs socio-économiques, culturels, psychologiques entrent en jeu lorsqu'il s'agit de choisir une mode d'allaitement. Nous allons les détailler ci-dessous.

3.1) Les Facteurs sociodémographiques : [19, 20, 21, 25, 26, 27]

D'après l'enquête périnatale française de 1995, plusieurs facteurs sociodémographiques influent sur le choix du mode d'allaitement. Tout d'abord, l'âge des mères. En effet, le taux d'allaitement est de 37 % chez les moins de 20 ans, de 58 % chez les femmes de 35 ans et plus). Puis, le niveau d'études intervient. 40 % des femmes ayant une d'instruction au niveau collège allaitent versus 66 % pour un niveau d'études supérieur (post baccalauréat).

Ensuite, l'information reçue sur les bienfaits et les mécanismes de l'allaitement avant et/ou pendant la grossesse semble diriger les femmes vers un allaitement maternel. (10% des femmes non informées choisissent l'AM contre 54% chez les femmes ayant reçu des cours de préparation à la naissance)

3.2) Aspect Culturel : [17, 19, 20, 25]

Dans de nombreuses cultures, les femmes qui n'allaitent pas sont « stigmatisées ». En particulier, dans les cultures Africaines ou l'allaitement artificiel est synonyme d'infection au VIH.

Ainsi, en raison des contraintes culturelles, certaines patientes se cachent pour donner le biberon ou bien alterne allaitement artificiel et allaitement maternel.

En 2007 Thioye rapporte qu'une femme sur deux cite « la pression de l'entourage », comme « inconvenient » en cas de l'allaitement artificiel. Preuve que ce choix d'allaitement artificiel n'est pas bien perçu dans la société.

3.3) Aspect Psychologique : [18, 19, 20]

L'un des facteurs qui dirige aussi les femmes vers un allaitement artificiel est celui de la pudeur. En effet, beaucoup de femmes enceintes se sentent « dépersonnalisées » par leur entourage, en particulier en ce qui concerne les contacts physiques mais aussi le regard d'autrui.

Dès le début de la grossesse, certaines personnes de l'extérieur se permettent des gestes qui seraient considérés comme « menaçants » ou irrespectueux en dehors de la grossesse (toucher le ventre par exemple, s'approcher anormalement près en ne respectant pas les distances habituelles ou les regarder avec insistance.)

La plupart des femmes enceintes vivent très bien cette « valorisation ». En revanche pour d'autres, ces gestes seront vécus comme déplacés, créant une sorte de malentendu.

La femme qui ne souhaite pas cette proximité, et qui n'ose pas le dire, vit des sentiments complexes et imprécis de malaise. Pour ces femmes, l'idée de l'allaitement maternel, le fait d'imaginer l'entourage pouvant voir leurs seins, ne respectant pas les distances est déplaisant.

De plus, la bienveillance affichée des spectateurs les empêche de pouvoir exprimer ce malaise.

3.4) Aspect Economique : [25, 26, 27]

En France, 38% des femmes ayant choisi un allaitement artificiel lui reproche son coût élevé. [20]

En effet, sur la base de plusieurs études économiques réalisées en France en 2003, la dépense liée à l'achat des produits d'allaitement artificiel (lait et accessoires) est évaluée à environ 500 euros pour 6 mois.

Cependant d'après le rapport de l'ANAES de 2002 : « *L'allaitement n'était pas dépendant du revenu du ménage alors que les substituts de lait sont coûteux. Il semble que le choix du mode d'alimentation soit lié davantage à des facteurs sociaux et culturels plutôt qu'à des facteurs économiques* »

3.5) Historique de l'allaitement artificiel : [27, 28]

L'allaitement est un phénomène culturel et physiologique, qui a vu son image se modifier au fil des époques et tendance.

Le XX^e siècle inaugure le temps des biberons, mais le recours à des substituts de lait maternel est très ancien. Au XIX^e siècle, ce sont des chèvres qui alimentent les bébés de l'Hospice des Enfants Assistés de Paris. Tout un imaginaire s'est développé autour de ce mode d'allaitement qui précède l'avènement du biberon. C'est au XIX^e siècle, grâce au caoutchouc et aux progrès réalisés en matière d'asepsie, qu'apparaissent les biberons modernes qui permettent l'allaitement « artificiel ». Le biberon, alternative à l'allaitement maternel et au recours à la nourrice, est alors synonyme de modernité. L'allaitement artificiel est fortement encouragé par le personnel médical ; soucieux d'hygiène et de rationalisation. En rupture avec les pratiques traditionnelles, ces derniers préconisent des horaires très réguliers pour l'allaitement.

Cependant depuis les années 1980, on assiste à une nouvelle politique de santé publique, prônant le retour à un allaitement maternel strict.

4) Médical:

Il existe de nombreuses raisons d'ordre médical chez la mère, le nouveau-né, qui contre-indiquent un allaitement maternel.

4.1) Maternel :

Certaines pathologies maternelles ou interventions au niveau mammaire, obligent la femme à avoir recours à un allaitement artificiel.

4.1.1) *Maladies infectieuses et allaitement maternel : [5, 11, 29]*

Rappelons que la fièvre n'est que le symptôme d'une maladie ; dont la cause peut éventuellement être une contre- indication à l'allaitement. Mais rien n'indique que la fièvre en elle-même justifie l'interruption définitive de l'allaitement.

L'allaitement est contre-indiqué chez les patientes séropositives au VIH. En effet, le virus peut-être transmis au nouveau-né par l'intermédiaire du colostrum et du lait maternel. D'après le rapport de l'ANAES de 2002 *« Le risque additionnel de transmission du VIH-1 attribuable à l'allaitement maternel a été estimé à 14 % pour des durées d'allaitement de 15 à 18 mois. Si la mère a une primo- infection par le VIH alors qu'elle allaite, le risque est encore plus grand, soit 26 % »*

Si la patiente contracte la varicelle entre 5 jours avant et 2 jours après l'accouchement, l'enfant a un fort risque d'infection. Il est donc conseillé de séparer la mère de l'enfant durant 10 jours afin d'éviter toute transmission du virus.

En cas d'infection à HTLV1 et 2, il est fortement conseillé d'éviter tout allaitement maternel.

Concernant les hépatites et notamment l'hépatite C, la conférence Française 1997 précise que *« La transmission de l'hépatite C par le lait maternel semble exceptionnelle bien que la présence du virus de l'hépatite C dans le lait et colostrum ait été rapportée »*.

Dans le cas de l'hépatite B *« La sérovaccination a fait la preuve de son efficacité dans 95 % des cas et l'allaitement maternel n'augmente pas le risque de contamination chez les enfants dont les mères sont porteuses du virus de l'hépatite B »*. Ainsi, **l'allaitement est possible si la sérovaccination est rigoureusement appliquée dès la naissance.**

Les virus de la famille de l'herpès virus sont transmis par contact direct et non par l'intermédiaire du lait maternel. En cas **d'infection herpétique, l'allaitement**

maternel n'est pas contre-indiqué sauf si il y a présence de lésions sur les seins

En cas de mononucléose infectieuse, de rubéole maternelle, l'allaitement n'est pas contre-indiqué.

4.1.2) Pathologies maternelles : [20, 41, 42, 48]

Chez les mères présentant une maladie chronique, qu'il s'agisse d'un diabète, d'une hypo ou d'une hyperthyroïdie, d'une épilepsie, d'une sclérose en plaques, d'une mucoviscidose, d'une polyarthrite rhumatoïde ou d'une hypertension artérielle ; ce n'est pas la maladie qui peut constituer un éventuel obstacle à l'allaitement, mais le traitement de la patiente.

En cas de cardiopathie sévère ou de prise en charge précoce d'un cancer, l'allaitement maternel sera déconseillé.

Lorsque la femme est atteinte d'un adénome à prolactine, nécessitant la poursuite d'un traitement par antagoniste dopaminergique (inhibiteur par conséquent de la lactation), l'allaitement maternel sera impossible. De plus l'allaitement maternel risque de stimuler l'expansion de cet adénome, de par la sécrétion de prolactine.

Dans le cas d'une allo-immunisation rhésus, l'allaitement maternel est possible.

Par ailleurs, dans les cas d'affections psychiatriques, la décision d'allaitement maternel ou non est parfois délicate à prendre. En particulier lorsqu'une séparation mère/enfant est nécessaire.

4.1.3) Traitement maternel et allaitement : [29, 30, 31, 32, 33, 34]

La prise de médicaments lors de l'allaitement est un dilemme pour les praticiens et débouche souvent sur une contre-indication ou un arrêt de l'allaitement. Or il n'y a pourtant que très peu de médicaments qui présentent des risques significatifs pour les nourrissons.

Il est donc nécessaire d'évaluer de façon individualisée le rapport bénéfice risque lié à l'exposition du médicament.

Plusieurs caractéristiques pharmacocinétiques du médicament doivent être prises en considération.

-Les facteurs liés à la substance active :

Le passage du médicament dans le lait est maximal et dangereux si la substance est liposoluble, peu liée aux protéines, à demi-vie longue et que son métabolite est actif.

-Les facteurs liés à la mère :

La perméabilité capillaire mammaire est maximale lors de la phase de sécrétion du colostrum. On doit par ailleurs tenir compte de la biodisponibilité du médicament, son volume de distribution, la dose et durée du traitement, du métabolisme rénal et hépatique de la mère...

-Les facteurs liés au nouveau-né :

La quantité de lait tétée par l'enfant et des facteurs propres à l'enfant (prématurité, hypotrophie, caractéristiques génétiques...).

Citons quelques traitements contre-indiqués lors d'un allaitement maternel :

Anticancéreux (risque cytotoxique, immunosuppresseur, neutropénie...), Immunosuppresseurs (Lithiémie), Phénindione° (syndrome hémorragique), Amiodarone° (toxicité thyroïdienne), Amphétamines (troubles du sommeil), Bromures° (sommolence, hypotonie...), Iode° (risque de goitre), Phénylbutazone° (aplasie médullaire), Rétinoïdes° (risque d'accumulation), Chloramphénicol° («Grey Syndrome»).

Il est important que les professionnels de santé s'informent sur les effets des médicaments et sur leur compatibilité avec l'allaitement. Afin de conseiller au mieux les patientes et de limiter toute prise qui pourrait être nocive pour la mère et le nouveau-né.

Il est possible de consulter le site : www.lecrat.fr,

4.1.4) Causes locales :

Il existe certaines malformations congénitales entraînant une absence totale de mamelon, ou de glande mammaire mais celles-ci sont très rares. (athélie, amastie).

On peut avoir aussi une inversion du mamelon. Les canaux galactophores s'abouchent dans ce cas, dans une dépression épithéliale. Cette anomalie est

habituellement congénitale mais peut être due également à une rétraction du mamelon secondaire à une tumeur mammaire.

Des antécédents de chirurgie mammaire peuvent entraîner une impossibilité d'allaiter.

Les prothèses mammaires, la réduction mammaire sont parfois incompatibles avec l'allaitement maternel. Cependant la lecture du compte rendu opératoire, la technique utilisée et la zone opérée nous permettront de dire si les canaux ont été sectionnés et si l'allaitement est possible.[7, 43]

Il faut cependant signaler qu'en règle générale les femmes qui ont eu recours à une chirurgie esthétique (implant, prothèse...) ne souhaite pas allaiter de peur de perdre « le côté esthétique » recherché initialement.

4.2) Nouveau-né : [35, 36]

La galactosémie congénitale constitue l'une des seules contre-indications médicales à l'allaitement chez le nouveau-né. Le régime d'éviction permet une potentielle guérison hépatique. [35]

Par ailleurs, dans le cas d'une phénylcétonurie (dépistage obligatoire à 3 jours d'alimentation pleine) l'allaitement maternel est déconseillé. Il s'agit d'une pathologie métabolique, entraînant une accumulation de phénylalanine, acide aminé non dégradé due à un déficit en phénylalanine. Le traitement consiste à donner à l'enfant un régime pauvre en phénylalanine. Or dans le lait maternel on retrouve des quantités importantes de cet acide aminé, d'où une contre-indication à l'allaitement.

Une autre pathologie métabolique, contre-indique l'allaitement maternel : il s'agit de la Leucinose. Aussi connue sous le nom de « maladie à l'odeur de sirop d'érable » elle est due, là encore, à un déficit enzymatique. [36]

Cette pathologie risque d'évoluer vers une encéphalopathie avec retard mental majeur, rejet de la tête en arrière, accès de coma à répétition. Le diagnostic repose sur l'élévation urinaire et plasmatique de leucine, isoleucine et valine. Le traitement consiste en un régime hypercalorique sans acide aminé ramifié.

Les malformations congénitales de la lèvre, du palais, peuvent constituer un réel handicap dans la mise en place d'un allaitement maternel.

L'allaitement maternel est possible mais nécessite un accompagnement soutenu, avec l'aide d'un tire-lait, d'un biberon ou d'une tasse.

4.3) Addictions : [37, 38, 39, 40]

Une forte consommation de tabac semble avoir un impact négatif sur la production de lait. De plus, le tabac augmenterait le risque de coliques, maladies respiratoires et de morbidité chez le nouveau-né. Il est donc nécessaire de convaincre les mères fumeuses qui allaitent de cesser de fumer en les y aidant dès la grossesse. Mais selon certains experts, l'allaitement demeure le meilleur choix même si la mère continue de fumer.

Il faudra donner à la patiente différents conseils tels que : fumer en dehors de la présence de l'enfant, en dehors de la maison, après les tétées, consultation auprès d'un tabacologue, lui prescrire des patchs...

En ce qui concerne l'alcool, la concentration dans le lait maternel est voisine de celle du sérum. Une consommation d'alcool en grande quantité entrave la sécrétion de lait et est dangereuse pour l'enfant.

Là encore il sera souhaitable de conseiller à la patiente de donner le sein avant la consommation d'une boisson alcoolisée plutôt qu'après.

Chez les patientes consommant des **opiacés**, l'allaitement maternel expose l'enfant à des risques de constipation, des troubles neurologiques, somnolence, risque de syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal de l'allaitement maternel.

Un traitement de substitution par Méthadone^o est compatible avec l'allaitement maternel lorsque l'enfant est en bonne santé, et que l'état de santé de la mère le permet.

En conclusion même si la liste des contre-indications est longue, ce cas est très rarement rencontré en maternité. L'un des principaux motifs du non allaitement est invoqué pour raisons « personnelles ».

II] Méthodes d'inhibition de la montée laiteuse

L'inhibition de la montée laiteuse repose sur deux méthodes principales :

- Méthodes « traditionnelles » : Eviter la stimulation des seins et la non-présentation de l'enfant au sein.
- Méthodes médicamenteuses qui ont pour effet de bloquer les stimuli hormonaux.

A) Traitements locaux :

En suites de couches, différents conseils sont donnés aux patientes afin d'éviter la montée laiteuse. [41, 42, 48, 49, 71]

L'absence de stimulation des mamelons et la non-présentation de l'enfant au sein suffisent à inhiber la sécrétion lactée chez 60 à 70% des femmes. Dans ces conditions, 40% d'entre elles signalent des douleurs, généralement calmées par des antalgiques simples et par l'application de glace.

1) La non présentation de l'enfant au sein : [41, 42, 43, 44, 47]

La présentation de l'enfant au sein entraîne le réflexe lactotrope. La non stimulation du mamelon, évite tout pic de sécrétion de prolactine et donc toute production du lait.

Si une femme n'allait pas, la lactation s'interrompt en général d'elle-même en une à deux semaines.

1) Restriction hydrique : [41, 42, 47, 48]

La lactation est une fonction biologique prioritaire puisque d'elle dépend la survie du nouveau-né. Le métabolisme maternel est donc réorienté pour favoriser l'activité biosynthétique de la glande mammaire.

Chez la femme qui allaite, la lactation serait un processus prioritaire qui se maintiendrait physiologiquement au détriment de l'élimination urinaire. Les quelques documents qui ont étudié la restriction hydrique n'ont pas retrouvé de données probantes concernant son efficacité dans l'inhibition de la lactation.

Il est important de signaler que **la restriction hydrique risque d'entraîner une déshydratation de la mère.**

2) Bandage des seins, soutien-gorge adapté : [41, 42, 47, 49]

Cette méthode consiste à bander les seins de la patiente à l'aide d'une bande non élastique (*Velpeau...*) dès le lendemain de l'accouchement et ce pendant quelques jours.

On utilise en général cette technique en cas de contre-indications aux traitements médicamenteux inhibiteurs de la lactation.

Le bandage va créer une compression au niveau mammaire, entraînant une rétention hydro électrolytique. Ceci va accélérer le phénomène de régression des glandes mammaires que l'on observe lors du sevrage de la lactation.

De plus le bandage au niveau mammaire, évite toute stimulation au niveau du mamelon.

Toutefois les femmes, se plaignent très souvent de cette méthode, la considérant comme inconfortable, contraignante et souvent douloureuse.

Il est préférable de leur conseiller de porter un soutien-gorge adapté, confortable, maintenant les seins et éviter ainsi toute stimulation, sensation d'inconfort, de tension et de pesanteur.

3) Application du froid ou du chaud:

Cette technique consiste à faire varier la température au niveau local ; à l'aide de compresses, gant de toilette, crème ou tout simplement sous la douche.

En exerçant ainsi un gradient de température, la sensation d'engorgement et d'inflammation sera diminuée. [42]. Cette méthode a plus un effet antalgique qu'inhibiteur de la lactation. [41]

En conclusion, le port d'un soutien gorge adapté et la non stimulation du sein, semblent être les meilleurs conseils à donner aux patientes non allaitantes.

Concernant les autres méthodes, peu d'études ont mis en évidence leur efficacité.

En cas de douleurs chez les femmes non allaitantes, ces conseils, associés à la prescription d'antalgiques, voire d'anti-inflammatoires permettent de soulager l'inconfort et la gêne ressentie.

B) Les Méthodes non médicamenteuses :

La survenue d'effets indésirables parfois graves, lors de la prise d'agonistes dopaminergiques, a conduit certains pays à les contre-indiquer (1994 USA). [99] Depuis de nouvelles méthodes, que nous avons appelées « non médicamenteuses » se sont développées afin de prévenir une montée laiteuse.

1) Acupuncture : [50, 51, 52, 53]

L'acupuncture est l'une des branches de la médecine traditionnelle chinoise, basée sur l'implantation et la manipulation de fines aiguilles en divers points du corps. Cette technique élabore son raisonnement diagnostique et thérapeutique sur une vision énergétique taoïste de l'homme et de l'univers.

L'acupuncture est une médecine idéale dans l'accompagnement de la grossesse parce qu'elle n'oblige pas la femme enceinte à prendre des thérapeutiques médicamenteuses pouvant entraîner des effets tératogènes.

En suites de couches, l'acupuncture s'avère efficace sur des patientes souffrant d'hypogalactie mais aussi dans le traitement de la douleur chez les femmes souffrant de mastite et engorgement.

Dans le cas d'un engorgement, la technique consiste «à faire» un point au niveau HT 3, connu pour favoriser la circulation dans la région thoracique, un point GB 21 point de relaxation et le point SP 6 couramment utilisé dans les douleurs gynécologiques .

D'après une équipe suédoise [52], l'acupuncture peut être une méthode thérapeutique à utiliser en cas de douleurs mammaires, d'engorgement. Elle ne présente aucun effet indésirable et se révèle peu coûteuse. Cependant, cette méthode thérapeutique n'a fait l'objet que d'une seule étude. [53]

Si l'on propose une séance d'acupuncture à une patiente, il faut que cette dernière « adhère » à ce type de thérapeutique. Les gestes doivent être effectués par un professionnel qualifié.

2) Homéopathie : [54, 58]

L'homéopathie est une technique inventée par Samuel Hahnemann en 1796. Elle consiste à administrer au malade des doses faibles d'une substance produisant chez une personne en bonne santé des symptômes semblables à ceux de l'affection considérée. C'est le principe de similitude.

Un schéma homéopathique a notamment été étudié dans le cas de la prise en charge de la douleur chez les patientes non allaitantes. Il s'agit de l'association APIS MELLIFICA 9 CH et BRYONIA 9 CH, il s'avère que ce traitement diminue significativement la douleur ressentie et la tension mammaire. Cependant il faut pondérer ces résultats avec le fait que toutes les patientes avaient pour traitement de fond un AINS. De plus cet essai ne mentionne pas les effets indésirables ressentis par la patiente et la prise ou non d'antalgiques. [54]

La revue prescrire, conclut que « *l'homéopathie est une méthode qui n'a pas démontré son efficacité en terme d'inhibition de la montée laiteuse* » [58]. Comme dans l'acupuncture, l'importance de l'effet placebo et de la conviction des soignants et des patientes sur les bénéfices ressentis est à prendre en compte.

3) Les Plantes, la Phytothérapie:[44, 55, 56, 57]

De nombreuses plantes sont connues pour favoriser la montée laiteuse (extrait de bière sans alcool, orge, tisane, fenouil, fenugrec, charbon béni, houblon...). [57] On les retrouve sous forme de tisanes, d'applications locales, d'emplâtres, de décoctions...

A l'inverse certaines plantes sont connues pour diminuer la quantité de lait produit : telles que : le cerfeuil, les queues de cerises, le chou, le fraisier, le lin, la menthe, la mercuriale, le noyer, le persil, la pervenche, sauge...Ces plantes sont réputées pour « favoriser l'élimination rénale de l'eau » et une action

« antigalactologue ». (La pharmacopée française évite d'utiliser le terme de « diurétique », en effet ces plantes n'ont jamais démontré leur pouvoir de salidiurétique.)

Dans le cas où la femme non allaitante se plaint de douleurs, de tensions mammaires, de chaleur, de l'engorgement...on peut lui proposer plusieurs méthodes « naturelles ».

-Les cataplasmes d'argile, sont réputés pour leur action anticongestive. Cette méthode peut être utilisée à raison d'une ou deux applications par jour pendant une demi-heure environ chez les femmes se plaignant de douleurs d'engorgement.

-Des emplâtres à base de persil ou de chou sont parfois utilisés, mais nous n'avons retrouvé aucune donnée évaluant ces pratiques.

Ces remèdes "naturels", sont chargés d'une forte réputation d'efficacité et d'absence de nocivité. Pourtant, on ne peut pas assimiler tisane et placebo. Les substances hydrosolubles initialement présentes dans la plante sont extraites et concentrées. Ces substances pouvant avoir des effets sur l'organisme, souvent bénéfiques, mais aussi être indésirables. [55, 56] De plus le risque d'interactions avec d'autres médicaments est à prendre en compte. [55]

Ainsi, il est nécessaire d'avoir une bonne connaissance de l'effet thérapeutique des plantes que l'on utilise. Certaines applications locales traditionnelles peuvent être employées afin de soulager la patiente. Mais là encore aucune donnée probante n'a été retrouvée dans la littérature.

De nombreuses méthodes « non médicamenteuses » se sont développées ces dernières années. Toutefois la revue Cochrane, conclut « *Il n'y a pour l'instant aucune preuve scientifique justifiant le fait que les méthodes « non » médicamenteuses soient plus efficaces que « aucun traitements ».* [44]

C) Les Méthodes médicamenteuses :

1) Médicaments anciennement utilisés

Au fil des générations de nombreux traitements ont tenté de « bloquer la montée laiteuse ». Certains dus à un manque d'évaluations cliniques et un rapport bénéfice/risque défavorable ont été abandonnés. Nous allons aborder dans cette partie ces anciens « inhibiteurs de la lactation ».

1.1) Les oestrogènes : [41, 43, 44, 47, 48, 65]

Avant la commercialisation de la Bromocriptine, les seuls traitements qui avaient démontré leur efficacité sur les douleurs, le gonflement des seins et l'écoulement de lait, dans des essais versus placebo étaient les oestrogènes. (Citons : *quinestrol*, *diéthylstilbestrol*, *chlorotrianisène*) associés éventuellement à des androgènes.

L'effet des oestrogènes était d'autant plus important qu'ils étaient administrés à la patiente dès l'accouchement. Un effet rebond était souvent observé dès l'arrêt du traitement.

De plus, l'administration d'oestrogènes n'était pas sans risque. Plusieurs cas de céphalées, vomissements, hypertension artérielle, d'accidents thromboemboliques et une abondance des métrorragies furent signalés. [44, 65]

L'effet rebond associé aux risques de thromboses veineuses (risque majoré en cas de césarienne) ont conduit à déconseiller ce traitement chez les femmes non allaitantes. [44]

1.2) Les Progestatifs : [44, 48, 63, 65]

Les progestatifs visaient à contrecarrer la chute de progestérone et ainsi à maintenir l'inhibition de la prolactine.

Le traitement (*dydroprogestérone*, *caproate d'hydroxyprogestérone*), débuté très tôt après l'accouchement, n'a pas montré une amélioration du rapport bénéfice/risque.

1.3) Les androgènes : [44, 61, 62, 63, 65]

De la testostérone était parfois administrée, en association avec des oestrogènes et plus rarement avec des progestatifs, afin de diminuer la prolactinémie. Cependant, là encore, le rapport bénéfice risque était défavorable. En effet, il n'était pas rare d'observer **des effets rebonds**, accompagnés d'effets secondaires tels que accidents thromboemboliques, des effets virilisants.

1.4) Les diurétiques : [44, 59, 60, 65]

La prescription des diurétiques (Lasilix®) a été proposée au début des années 1960. Le raisonnement clinique reposait sur le fait qu'ils agiraient en diminuant la quantité de lait produit, en augmentant l'élimination de l'eau.

Cependant, leur rapport bénéfice/risque n'a jamais été rigoureusement évalué. Nous n'avons retrouvé que deux études, peu fiables, en faveur de l'efficacité de ce type de traitement [59, 60]. A fortes doses ces derniers entraînent des troubles hydro électrolytiques et une déshydratation.

1.5) L'ocytocine : [44, 65]

Quant à l'ocytocine, les prescripteurs pensaient qu'elle diminuerait le phénomène de congestion mammaire, en favorisant l'éjection du lait. Cependant, nous n'avons retrouvé aucune preuve de l'efficacité de cette hormone dans le cas de l'inhibition de la montée laiteuse.

1.6) Pyrodoxine ou Vitamine B6 : [63, 64, 65, 66, 67, 68]

D'après une étude menée par l'équipe de G. Marcus en 1975, [66], l'administration d'une importante quantité de pyrodoxine, permettrait une inhibition de la montée laiteuse. Ce mécanisme reposerait sur l'augmentation du taux de dopamine et donc l'inhibition de la prolactine. Toutefois, cette hypothèse n'a jamais été reconfirmée.

2) Les anti-inflammatoires non stéroïdiens : [41,44, 47, 58, 65]

Des faits de leur action inhibitrice sur la synthèse des prostaglandines, les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être efficaces en bloquant la sécrétion lactée. Le naproxène (Apranax®) a été utilisé dans cette indication à la posologie de 2 comprimés à 550 mg/jour pendant 5 jours . L'association de l'Apranax® avec un traitement homéopathique [58] a également été testé avec succès chez un petit groupe de patientes.

3) La dihydroergocryptine : [44, 65, 69, 70, 114]

La dihydroergocryptine est commercialisée sous le nom de Vasobral®. Il s'agit d'un agoniste des récepteurs dopaminergiques D1 et D2 et un antagoniste alpha-adrénergique. La dihydroergocryptine est considérée comme un vasodilatateur périphérique.

Cette ancienne molécule (AMM en 1974) est indiquée dans le traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences) et dans le traitement d'appoint du syndrome de Raynaud.

En 2007, le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) [114] a recommandé l'utilisation de la dihydroergocryptine (Vasobral®) « en cas d'intolérance ou de pathologie vasculaire ou à risque vasculaire » en alternative à la bromocriptine qui reste le médicament de 1ère intention proposé dans l'inhibition de la lactation. (La posologie est de 2 pipettes 3 fois par jour pendant 14 jours au moment des repas.)

Même si cette spécialité ne détient pas l'AMM, quelques professionnels de santé essayent de mettre en place des études dans leur service de maternité révélant son efficacité d'autant plus que les contre-indications sont quasi-inexistantes et les effets indésirables mineurs. [69, 70]

4) Les agonistes dopaminergiques :(cf. tableaux annexes 6,8)

On appelle « Agoniste Dopaminergique », toute substance capable de se fixer sur les récepteurs dopaminergiques et d'entraîner leur stimulation. **La découverte du rôle de la dopamine dans l'inhibition de la sécrétion de prolactine a conduit à étudier l'effet des ces produits dans l'inhibition de la lactation.**

On distinguera les agonistes dopaminergiques :

-Ayant l'AMM pour l'indication « inhibition de la lactation dans le post-partum » :

Bromocriptine = *Parlodel*®, Lisuride = *dopamine*®.

-Hors AMM pour l'« inhibition de la lactation dans le post-partum » :

Cabergoline = *Dostinex* ®, Pergolide.

Le seul agoniste de la dopamine **non** dérivé de l'ergot de seigle et présentant une très grande affinité au récepteur D2 est le Quinagolide (= **Arolac ®**)

Les agonistes dopaminergiques se fixent sur des récepteurs que l'on retrouve au niveau du système nerveux central (SNC) et système nerveux périphérique (SNP). (cf. annexe 6). La fixation sur ces récepteurs entraîne parfois des effets secondaires (une hypotension orthostatique, des vertiges, des nausées, des vomissements, des palpitations cardiaques). Lors d'un traitement à long terme, on a pu observer des céphalées, une sécheresse nasale, plus rarement des modifications psychotiques et des crampes vasculaires des doigts au contact du froid.

Détaillons ces différentes agonistes dopaminergiques et en particulier ceux qui feront l'objet de notre étude c'est-à-dire la Bromocriptine et la Cabergoline.

4.1) Le Lisuride [44, 65, 71, 72, 73, 74, 87]

Le Lisuride est un autre agoniste dopaminergique ayant l'AMM pour l'inhibition de la lactation dans le post-partum. (Arolac® 0,2 mg). Il est très peu prescrit en suites de couches, malgré l'AMM. Le traitement doit être débuté aussitôt après l'accouchement, dans les premières 24 heures, à raison de 2 comprimés par

jour, pendant 14 jours. En cas d'effet rebond après l'interruption d'Arolac®, il faut recommencer le traitement pendant une semaine.

L'HAS mentionne, comparé au Parlodel® 2,5mg qu' « *il n'y a pas d'amélioration du service médical rendu* » [74]. Par ailleurs la bromocriptine reste le traitement le plus économique.

4.2) La Quinagolide [44, 65, 84]

Le Quinagolide, n'a pas l'AMM pour l'inhibition de la lactation dans le post-partum. Elle s'administre en une dose journalière. Son efficacité est similaire à celle de la bromocriptine, mais semble avoir plus d'effets indésirables. [44].

4.3) La Bromocriptine : (tableau 7)

La Bromocriptine appartient aux agonistes dopaminergiques dit de « première génération », dérivés de l'ergot de seigle. Elle a été commercialisée en 1978 en France par le laboratoire Sandoz. On la retrouve sous le nom de **Parlodel®** 2.5, 5 ou 10 mg, (générique le **Bromo-kin®** 2.5, 5 ou 10mg.) [75, 76, 77, 78, 79, 80].

Le Parlodel 2,5mg ® a obtenu l'AMM « prévention ou inhibition de la lactation physiologique pour raison médicale dans le post-partum immédiat (ablactation) et le post-partum tardif (sevrage) » en 1993. [94, 101]

Les propriétés inhibitrices de la montée de lait ont été découvertes suite à des cas d'agalactie par intoxication à l'ergot de seigle. Utilisé au Moyen-âge, ce champignon était connu pour être à l'origine d'une intoxication nommée « ergotisme » ou « feu de Saint-Antoine ». En effet, ce dernier entraînait des spasmes artériels menant à la gangrène, des confusions et hallucinations ainsi que des contractions utérines. . [104]

4.3.1) Propriétés pharmacologiques : [75, 78, 80, 81, 82, 83]

La Bromocriptine est un agoniste direct des récepteurs dopaminergiques D2 et partiel des récepteurs D1.

Elle agit au niveau central, en bloquant la sécrétion de prolactine, en se fixant sur ces récepteurs au niveau hypothalamo-hypophysaire. Cependant son activité clinique dépendrait en partie de la libération de la dopamine et donc de l'état des terminaisons pré-synaptiques. Au niveau périphérique, les effets sont surtout digestifs (émétisants) et cardio-vasculaires à titre d'hypotension orthostatique.

Après administration orale, la bromocriptine est rapidement et presque totalement résorbée. La molécule se distribue largement dans tout l'organisme ; elle passe la barrière hématoencéphalique et va se fixer rapidement au niveau des récepteurs des structures dopaminergiques centrales. Elle est fortement liée aux protéines plasmatiques (90 à 95%) puis rapidement métabolisée au niveau hépatique. A noter que certains métabolites (issues de la dégradation de la bromocriptine) ont la même activité pharmacologique que le produit originel. La majorité des métabolites sont éliminées par voie biliaire (95%). [71]

4.3.2) Interactions médicamenteuses :

Il existe plusieurs interactions médicamenteuses.

Les Macrolides agissent notamment comme des enzymes inhibiteurs. Ils empêchent la fixation de la bromocriptine sur les protéines plasmatiques. Entraînant ainsi une augmentation de la concentration plasmatique de la bromocriptine et donc de la toxicité.

Les neuroleptiques, antipsychotiques ont « un effet inhibiteur ». Ces molécules agissent comme des antagonistes dopaminergiques et peuvent bloquer l'action anti-lactotrope de la bromocriptine.

4.3.3) Indications :

« Parlodel® 2,5 mg inhibition de la lactation », a pour indication officielle en France *"la prévention ou l'inhibition de la lactation physiologique pour des raisons médicales: du post-partum immédiat (ablactation), du post-partum tardif (sevrage).* [98]

Ce médicament reste couramment utilisé en France, alors qu'il a été retiré du marché nord-américain depuis 1994, suite à la notification de complications graves et parfois mortelles. [99]

Signalons aussi que la bromocriptine° est utilisée pour d'autres pathologies telles que :

L'aménorrhée (par hyperprolactinémie), la galactorrhée, l'hyperprolactinémie, l'acromégalie, la maladie de Parkinson, la Dyskinésie, l'adénome hypophysaire à prolactine.

4.3.4) Mode de prise : [65, 98]

La sensation de nausées et vomissements est assez fréquente durant les premiers jours de traitement, d'où la nécessité de ne débiter par de faibles doses que l'on augmentera progressivement. Le médicament doit être pris pendant les repas et être débuté le soir. La posologie est d'un demi comprimé à 2.5 mg le premier jour, 1 comprimé le 2ème jour, puis 2 comprimés par jour en 2 prises pendant 14 jours.

(Classiquement, en maternité on prescrit : 1/2cp*4/jour à J0, 1/2cp*2 à J1, 1/2cp*4 à J2 pendant 21 jours ou ½ cp matin+ ½ cp midi+ 1cp soir).

En cas d'apparition d'une sécrétion lactée après l'arrêt du traitement (en général 48 à 72 heures), celui-ci peut-être ré administré, à la même posologie, pendant une semaine.

La tension artérielle doit être soigneusement surveillée durant les premiers jours de traitement. La survenue d'une hypertension artérielle, de céphalées persistantes ou de tout autre signe neurologique impose l'arrêt immédiat de l'agoniste dopaminergique.

4.3.5) Contre-indications : [80, 82, 85, 98]

La période puerpérale est une période à risque de déclenchement d'un épisode maniaque particulièrement pour les femmes aux antécédents de trouble bipolaire. La prescription de bromocriptine chez ces femmes doit être considérée comme pouvant augmenter le risque de rechute. Ainsi **le Parlodel® doit être contre-indiqué chez les patientes aux antécédents de troubles psychiatriques.**

Ce médicament risque aussi d'induire des oedèmes et des valvulopathies cardiaques, d'où une contre-indication absolue chez toutes les patientes à risque (ainsi que celles présentant des facteurs de risque vasculaire ou une artériopathie périphérique).

Il semble évident, que ce produit **ne doit pas être délivré aux patients ayant une hypersensibilité connue à la bromocriptine** (ou à d'autres alcaloïdes de l'ergot de seigle).

Enfin, **le Parlodel® est contre-indiqué chez les patientes atteintes d'une toxémie gravidique, hypertension du post-partum ou puerpérales.** Des cas de convulsions, d'accidents vasculaires cérébraux ont été décrits dans le post-partum. Nous rappelons, par ailleurs, qu'il faut impérativement surveiller la tension artérielle dès l'instauration du traitement.

4.3.6) Effets indésirables : [88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105]

On observe des effets indésirables chez environ 20% des femmes. Dans 12% des cas environ, les femmes ne tolèrent pas ce traitement et souhaitent l'interrompre. [44]

La bromocriptine peut entraîner la survenue d'éléments indésirables gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements. Au niveau cardio-vasculaires, on a observé : une hypotension orthostatique, des oedèmes des membres inférieurs. Au niveau central: une sédation, des troubles psychiques, des hallucinations, des insomnies...

Dès l'apparition de ces symptômes, il faut diminuer les posologies, ou bien opter pour un agoniste de 2ème génération, voire même arrêter le traitement.

L'effet émétisant est dû à une stimulation des récepteurs dopaminergiques situé au niveau du tronc cérébral, en dehors de la barrière hématoencéphalique (BHE). Ainsi l'utilisation de dompéridone *Motilium* (antagoniste des récepteurs périphériques, ne passant pas la BHE) permet de diminuer les effets digestifs sans toutefois diminuer l'activité anti-lactation.

Pharmacovigilance : (cf. texte pharmacovigilance en « annexes 7»)

Certaines équipes ont publié des cas d'accidents graves suite à la prise de Parlodel®, [98] notamment thromboemboliques, syndromes de Raynaud, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, troubles maniaques. La plupart des accidents cardiovasculaires sont survenus chez des femmes présentant des facteurs de risques vasculaires (obésité, tabac, HTA), une artériopathie périphérique traitée de façon concomitante par des médicaments vasoconstricteurs (dont l'association est déconseillée).

Entre 1993 et 2008, l'équipe de pharmacologie Lyonnaise a recensé 197 notifications aux CRPV français. Ces déclarations concernaient, non seulement la bromocriptine, mais aussi la dihydroergocryptine (Vasobral®) et le lisuride (Arolac®). Ce chiffre de 197 s'avère presque 2 fois plus élevé que le nombre d'effets indésirables déclarés entre 1985 et 1993.

Dans 39% des observations, l'effet indésirable était « grave », avec notamment 2 décès ! « *Un mésusage est trouvé dans 45 cas, avec notamment des prescriptions en présence de facteurs de risque connus comme tabac, obésité...* » [cf.. annexes 5]

4.3.7) Administration lors de la grossesse:[106, 107, 108]

La bromocriptine est un agoniste dopaminergique qui a la propriété d'inhiber la sécrétion de prolactine sans influencer la sécrétion des autres hormones hypophysaires. La survenue de grossesses chez des patientes recevant de la bromocriptine a fait l'objet de nombreuses études prospectives. **On n'observe pas d'augmentation de risques tératogènes chez le fœtus en cas de prise de cet agoniste dopaminergique.**

4.3.8) Efficacité dans la suppression de la lactation :

L'efficacité de la bromocriptine, pour la suppression de la lactation dans le post-partum immédiat a été évaluée à plusieurs reprises. Les critères suivants ont fait l'objet de plusieurs études: Tension mammaire, douleurs mammaires et écoulement de lait.

(Nous en avons retenu cinq qui comparent la prise de 2,5 mg de bromocriptine vs Placebo pendant 14 jours chez des femmes ne souhaitant pas allaiter dès le premier jour du post-partum.)[76, 78, 79, 81, 82]

Ces études ont démontré que la *bromocriptine* diminuait plus le risque d'échec de suppression de la lactation dans les 7 premiers jours du post-partum (RR 0.36, 95%, CI=0.24 à 0.54) comparé au placebo. Cependant on ne retrouve pas de différences entre les deux groupes au-delà du 14ème jour du post-partum.

« L'effet rebond » (*bromocriptine* vs placebo) est variable selon les études (de 3 à 45%) [118]. Citons seulement l'étude de l'*Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* [45], qui à 15 jours du post-partum, ne remarque pas d'augmentation d'effet rebond chez les patientes sous *bromocriptine* (vs « application de fleurs de Jasmin sur les seins » RR 5, 95%, CI 0.25 à 99.95)

En conclusion, le Parlodel® a démontré son efficacité en matière d'inhibition de la lactation dans le post-partum. Cependant, ce traitement doit être réservé aux patientes qui le désirent et en l'absence de tout facteur de risque ou de contre-indications.

4.4) La Cabergoline : (cf. tableau 7)

Cet agoniste dopaminergique de deuxième génération a été introduit sur le marché au milieu des années 1990. Contrairement à la bromocriptine, il n'a pas l'AMM pour « l'inhibition de la lactation dans le post-partum ». La cabergoline est commercialisée par le laboratoire Pfizer sous le nom de Dostinex®, le générique est la Cabergoline TVC®. .

4.4.1) Propriétés pharmacologiques : [44, 71, 109, 110, 111, 112, 113]

La cabergoline est un agoniste dopaminergique (du récepteur D2) ayant une activité inhibitrice puissante et prolongée sur la sécrétion de prolactine au niveau de l'hypophyse. L'abaissement de la prolactinémie est proportionnel à la dose en ce qui concerne l'intensité et la durée de son action. Une seule dose de cabergoline (0,5mg) entraîne quasi-instantanément une diminution de la prolactinémie (dans les 3 heures suivants la prise). Cet effet inhibiteur semble persister au moins pendant 21 jours chez les accouchées.

Sa durée d'action et de demi-vie sont nettement supérieures à celles de la bromocriptine (environ 90 heures vs 7 heures). La fixation aux protéines plasmatiques est estimée à 42% chez la femme. Les métabolites de la cabergoline ne semblent pas mimer les propriétés de la molécule initiale (contrairement à la bromocriptine).

4.4.2) Indications :

Cette molécule est utilisée pour le traitement de diverses pathologies telles que : la maladie de Parkinson, l'adénome à prolactine, l'aménorrhée due à une hyperprolactinémie, la galactorrhée...

La cabergoline n'a pas l'AMM pour « l'inhibition de la lactation dans le post-partum ». Son efficacité et l'avantage de sa prise unique, font qu'elle est utilisée dans de nombreux services de suites de couches [44, 48]. Le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français en 2007, a par ailleurs validé un protocole : « *La cabergoline a un intérêt en cas de mort foetale intra-utéro ou d'interruption médicale de grossesse au delà de 17 semaines d'aménorrhée* ». [114]. La Cabergoline est aussi utile en cas d'inobservance du traitement ou de contexte difficile (patiente VIH positive...).

4.4.3) Mode de prise:

Dans le post-partum immédiat, afin de bloquer la lactation, la posologie « recommandée » [114] est de 1 mg (soit 2cp de 0,5mg en une prise unique), et ceci dans les 24 heures suivant l'accouchement. Comme pour le Parlodel®, ces comprimés doivent être pris pendant un repas et si possible le soir.

4.4.4) Contre-indications :

Rappelons que le Dostinex® ne doit pas être prescrit dans les cas suivants :

- Hypersensibilité connue à la cabergoline ou à l'un des constituants de ce médicament,
- Association aux neuroleptiques antiémétiques et neuroleptiques antipsychotiques (Sauf clozapine)
- Association avec la phénylpropanolamine.

Les autres contre-indications varient selon les auteurs et publications.

D'après une récente étude [123]: *« par extension [de la bromocriptine], les autres agonistes dopaminergiques, dont certains sont dérivés de l'ergot de seigle, sont utilisés pour inhiber la lactation : quinagolide, chlorhydrate, **cabergoline**. Ils sont contre-indiqués chez les femmes avec hypertension artérielle ou pré-éclampsie. »*

Nous n'avons, pour l'instant, pas retrouvé d'autres articles mentionnant que la cabergoline était contre-indiquée chez les patientes atteintes d'HTA, PE...Par mesure de précaution, nous recommandons de ne pas mettre les patientes avec une HTA, toxémie gravidique... sous Dostinex®.

Comme pour le Parlodel® une surveillance tensionnelle quotidienne, doit être mise en place chez toutes patientes traitées.

L'équipe espagnole de Pertegaz, 2002, a administré 1mg de cabergoline dans le cas d'une inhibition de la lactation chez des patientes sous psychotiques (ou souffrant de troubles psychiques). [116] Le traitement supprimeur n'a eu aucune répercussion sur l'état psychique des patientes et a même inhibé de façon significative la montée laiteuse. Ceci sera du à :

-Une courte durée du traitement (1mg en 1 prise) et donc une plus courte activation des récepteurs D2, empêchant ainsi l'apparition d'effets indésirables.

-Il est aussi possible que la Cabergoline ait une affinité plus forte pour les récepteurs dopaminergiques D2 au niveau striatum, comparée à ceux du système limbique. Or ces derniers sont responsables des possibles troubles psychotiques

La revue de psychiatrie et de neurosciences [116, 118] conclut :

«La cabergoline devrait être le traitement de première intention dans le cas d'une inhibition de la lactation dans le post-partum chez les femmes souffrant de troubles psychiques ».

4.4.5) Interactions médicamenteuses :

Il est déconseillé d'associer la prise de Dostinex® avec:

- Alcaloïdes de l'ergot de seigle
- Macrolides (sauf spiramycine)
- Sympathomimétiques indirects

4.4.6) Effets indésirables :

Nausées, vomissements céphalées, vertiges, hypotension orthostatique... sont les effets indésirables les plus fréquents des agonistes dopaminergiques. Ces derniers sont retrouvés chez environ **16% des patientes lors de la prise de Dostinex®** [110]. Une meilleure tolérance semble toutefois être mise en avant par certains auteurs pour proposer cette molécule en tant qu'inhibiteur de la lactation [109].

Pour les patients traités au long cours (par exemple en cas d'adénome à la prolactine) plusieurs effets indésirables ont été décrits. Notamment exagération de l'état de schizophrénie [119], l'érythème [120], le vasospasme [121]... Notre revue de la littérature ne nous a pas permis de retrouver de cas graves chez des femmes traitées par la cabergoline pour inhiber la lactation.

4.4.7) Grossesse : [110,111]

L'effet tératogène de la cabergoline chez l'homme n'a pas fait l'objet d'études exhaustives. Onze anomalies congénitales ont été rapportées chez 199 « cabergoline-grossesse » associée.

Malgré le faible risque tératogène, **la cabergoline ne doit pas être prescrite pendant la grossesse.**

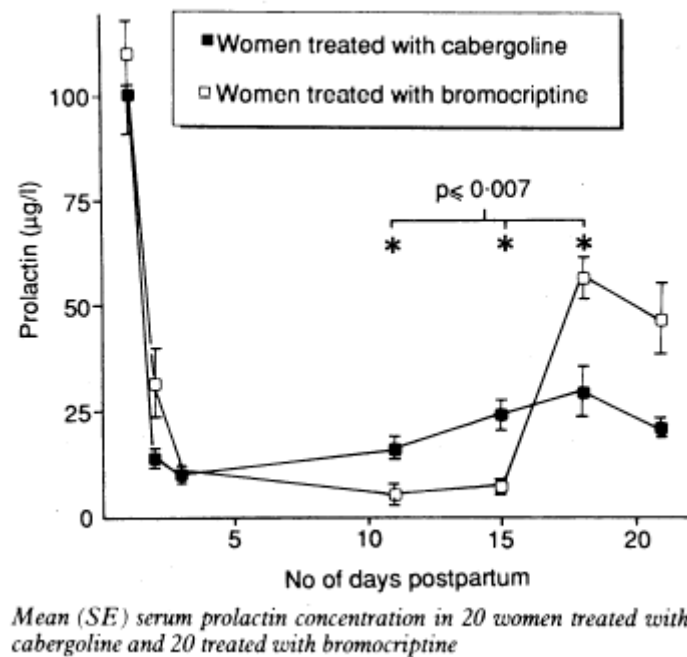
4.4.8) Efficacité dans la suppression de la lactation :

Nous avons trouvé peu d'études comparant la cabergoline versus placebo dans le cas de l'inhibition de la montée laiteuse. L'une d'entre elles a été menée sur 42 patientes, en 1998. [110]

La cabergoline, réduirait le risque d'échec de suppression de la lactation dans les 14 premiers jours du post-partum comparé au placebo. (RR 0.19, 95% CI 0.07 à 0.48). Il faut cependant temporiser ces conclusions, les effectifs de l'étude étant faibles.

En 1991, une étude européenne multicentrique, randomisée et en double aveugle [109] a montré qu'une dose unique de 1 mg de cabergoline était aussi efficace qu'un traitement par bromocriptine 2,5 mg deux fois par jours pendant 14 jours. On observe, par ailleurs, moins d'effets rebonds. Lorsque l'on dose la prolactinémie sur 15 jours de traitements et après, on observe une augmentation du taux de prolactine pour les patientes du groupe « bromocriptine ». C'est la raison pour laquelle la plupart des équipes, prescrivent le Parlodel® sur une durée de 21 jours (afin d'éviter tout effet rebond).

Concentration de prolactine chez 20 patientes traitées par Cabergoline et 20 sous bromocriptine [109]



Le congrès de Mars 2010 de la société de pharmacologie française conclut ainsi :

« *Malgré les recommandations, il persiste encore beaucoup d'effets indésirables « graves » (et aussi mortels) avec les ergotés utilisés dans le blocage de la lactation. Ce travail [enquête de pharmacovigilance de 1993 à 2008] souligne aussi une utilisation hors AMM de la dihydroergocryptine (Vasobral®) et de la cabergoline (Dostinex®) »*

- Sevrage précoce de l'allaitement : [22, 23, 24]

Jusqu'à présent, nous nous sommes surtout concentrés sur l'inhibition de la lactation dans le post-partum immédiat. Mais la question nous a souvent été posée :

Que faire lorsque la femme débute un allaitement maternel et décide de l'interrompre quelques jours après l'accouchement voire après l'installation de la montée laiteuse ?

Est-il trop « tard » pour prescrire un agoniste dopaminergique ?

De nombreuses femmes face à la douleur, la mauvaise prise de poids de leur enfant se découragent et décident d'interrompre l'allaitement maternel. Cet arrêt a parfois lieu juste après le début de la montée laiteuse (J3, J4...).

D'après certains auteurs, il est possible de donner **0,25mg*2 de cabergoline pendant 2 jours** dès que la patiente a émis le souhait d'un allaitement artificiel ou bien **1mg de bromocriptine répartie en 3 ou 4 prises/ jour pendant 14 jours**.

Lorsque le sevrage a lieu plus **d'un mois** après l'accouchement, il n'est plus nécessaire de recourir à une méthode médicamenteuse puisque le taux de prolactine est basal. Le sevrage du nouveau-né se fait progressivement en diminuant et en espaçant les tétées.

Ainsi depuis des années, différentes méthodes médicamenteuses se sont développées afin d'inhiber la lactation dans le post-partum. Aujourd'hui seuls deux traitements ont l'AMM pour cette indication (Bromocriptine 0,25mg et Lisuride 0,2mg). La lactation étant un processus physiologique chez des femmes jeunes et en bonne santé, il est nécessaire que les méthodes d'inhibition choisies soient sans danger.

III] EPP des professionnels en matière d'inhibition de la montée de lait dans le Post-Partum :

La prise en charge des patientes ayant recours à un allaitement artificiel dans le post-partum exige des soins adaptés afin d'améliorer leur confort et de prévenir les complications.

En matière de prescription, les pratiques utilisées divergent selon les établissements et les professionnels.

Quelles sont les pratiques actuelles des services en matière d'inhibition de la lactation?

A) Les méthodes utilisées :

Au niveau national, quelque soit le type d'établissement, **60% des services, en 2009, déclarent ne pas avoir établi un protocole d'inhibition de la lactation.** [48]

La méthode médicamenteuse est de loin la méthode de première intention dans la prise en charge de l'inhibition de la lactation (proposée dans plus de 95%). Parmi les traitements médicamenteux proposés : 90% des professionnels prescrivent en première intention le Parlodel®. Quant à la Cabergoline, elle est proposée en première intention dans 9% des cas (et est prescrite en deuxième intention dans 27% des cas). [48, 71]

L'homéopathie (3 à 3,8%) puis la méthode non médicamenteuse (0 à 3,8%) sont choisies en première intention. [48].

B) Les Conseils donnés :

Ensuite, 61% des sages-femmes conseillent de ne pas présenter l'enfant au sein, tandis que seulement 54% conseillent de porter un soutien gorge adapté, restriction hydrique (38%), masser les seins (25%).[84]

C) La Posologie :

Le schéma posologique le plus fréquent (62%) est de un demi comprimé le matin, le midi et un entier le soir, au moment des repas, pendant 3 semaines. L'enquête révèle que peu de professionnels respectent l'augmentation progressive des doses. Dans une proportion identique, les soignants ne mettent pas en place de surveillance particulière vis-à-vis des éventuels effets indésirables. [48, 84]

Il est important de signaler que dans ces études [48, 71, 84, 85], aucun des intervenants n'a évoqué **la précocité du retour de couches après recours aux agonistes dopaminergiques, ni les conseils qui en découlent vis-à-vis de la contraception.**

Ainsi, les répondants font état d'une intervention médicamenteuse bien souvent systématique. L'auteur énonce qu' *« Il existe un contraste entre les connaissances pharmacologiques actuelles et les pratiques des répondants »*. [48]

En conclusion, il existe plusieurs schémas thérapeutiques dans la prise en charge de l'inhibition de la lactation. Devant la persistance de déclarations d'effets indésirables graves avec la bromocriptine, nous avons souhaité le comparer avec une autre molécule : la Cabergoline.

Contrairement à la bromocriptine, la cabergoline n'a pas l'AMM dans l'indication « inhibition de la lactation ». Cependant son efficacité, sa tolérance et sa facilité d'emploi font qu'elle est de plus en plus prescrite dans les services de suites de couches.

Ainsi, notre étude portera sur la comparaison de ces deux traitements, dans le cas d'une inhibition de la lactation dans le post-partum immédiat.

Deuxième partie

La Méthodologie de la Recherche :

I1 La problématique :

Le post-partum est une période de bouleversement physique et psychologique. Il est donc important de prodiguer à la femme les soins les plus adéquats. Ceci passe par une écoute, des conseils adaptés, une diminution de la douleur et la prévention des risques maternels et pédiatriques.

Certaines patientes, pour des raisons médicales ou bien personnelles, ne peuvent pas allaiter. Il est donc, de notre rôle de sage-femme, d'accompagner ce choix et éventuellement de bloquer cette montée laiteuse. **En l'absence de traitement, 40% des femmes se plaindront de douleurs, d'inconfort, qui seront facilement calmés par des mesures locales et éventuellement par des traitements antalgiques voire anti-inflammatoires. La douleur et tension mammaire surviennent en général autour du 3^{ème} jour du post-partum et ne dure pas plus de 48 heures.** Les complications graves de type abcès du sein sont très rares chez ces femmes. La stratégie de prise en charge se concentre donc principalement sur la prévention de la montée laiteuse et le confort de la patiente.

Depuis les années 1980, les agonistes dopaminergiques sont les traitements de première intention utilisés par les maternités [48]. Face à des durées d'hospitalisation de plus en plus courtes, les conséquences de ces traitements à moyen et long terme sont peu voire non évaluées. C'est la raison pour laquelle nous avons décidé de mener une enquête auprès de 99 femmes non allaitantes en suites de couches et dans les semaines suivants l'accouchement.

Dans le cas de l'inhibition de la lactation dans le post-partum immédiat ; entre la **bromocriptine** et la **cabergoline**, quel est le traitement présentant le meilleur rapport « bénéfices/risques » ?

Notre travail compare deux agonistes dopaminergiques. le *Parlodel 2,5mg®* *inhibition de la lactation* (bromocriptine) qui a l'AMM pour la mention inhibition de la

lactation dans le post-partum vs le *Dostinex*® 1mg (cabergoline) qui ne possède pas l'AMM.

Dans notre étude, 52 patientes ont reçu le traitement « Parlodel 2,5mg» contre 47 patientes sous « Dostinex® 1mg». Nous avons analysé l'efficacité et la tolérance de ces agonistes dopaminergiques dans les premiers jours du post-partum et à 3 semaines de l'accouchement (J21). Cette enquête a été effectuée dans deux centres hospitaliers de type III de l'AP-HP : la maternité de Necker et Port-Royal.

II] Les hypothèses :

- La Cabergoline a moins d'effets indésirables que la Bromocriptine, dans le cas de l'inhibition de la montée de lait dès l'instauration du traitement.
- Durant la première semaine du post-partum, les deux traitements (Cabergoline et Bromocriptine) sont tout aussi efficaces pour bloquer la montée laiteuse.
- A la fin du traitement (21 jours après l'accouchement), on observe autant d'effets rebonds avec la Bromocriptine qu'avec la Cabergoline.

III] Les objectifs:

L'objectif de cette étude est donc de déterminer quel est le traitement ayant le meilleur rapport bénéfice-risque dans le blocage de la lactation à court, moyen et long terme.

Nous analyserons les effets indésirables de ces deux traitements ; ainsi que leur efficacité en matière d'inhibition de la montée laiteuse dans les premiers jours de traitement (T1 à T6) et à la fin du traitement (T21).

Nous pourrons ainsi, en tant que professionnel médical, choisir le traitement le plus adapté à chaque patiente pour bloquer la lactation. Cette prescription tiendra compte notamment des antécédents personnels de la patiente, de la nature de l'établissement dans lequel elle est hospitalisée.

Enfin, ce travail s'inscrit également dans un objectif de formation continue. En effet, depuis le 12 octobre 2005, le droit de prescription des sages-femmes s'est élargi. Il est important qu'en tant que professionnels médicaux, nous soyons au fait des risques et bénéfices apportés par ces différents médicaments.

Par ailleurs, depuis quelques mois, l'industrie du médicament et son contrôle connaissent de nombreuses critiques. Il nous paraît essentiel que des études indépendantes des laboratoires pharmaceutiques évaluent le rapport « bénéfice-risque » de ces médicaments.

IV] Population et méthodes :

1) Le type d'étude :

Notre étude s'est déroulée du 1er Mars au 31 décembre 2010, dans deux maternités de type III de l'AP-HP (NEM et PR). Il s'agit d'une étude prospective, comparative menée auprès de 99 patientes réparties dans deux groupes : « bromocriptine » (52 patientes) et « cabergoline » (47 patientes). Chacune des ces patientes a dû remplir un questionnaire en suites de couches. Celui-ci nous a permis d'évaluer les effets du traitement inhibiteur de la montée laiteuse à court terme. Puis, un autre questionnaire a été remis aux femmes à la fin de leur traitement (à J21) afin d'étudier l'efficacité des agonistes dopaminergiques à long terme.

1.1) Le questionnaire de suites de couches : (de T1, T3 à T6) :

Le premier questionnaire a été remis aux patientes en suites de couches, dès l'introduction du traitement inhibiteur de la lactation (nous avons appelé ce premier jour « T1 », « T2 », le deuxième jour de traitement etc.). Ces dernières ont rempli le questionnaire quotidiennement et l'ont rendu à la sage-femme (ou l'étudiante) lors de leur sortie de la maternité.

La patiente nous a fait part de ses possibles : effets indésirables tels la tension et les douleurs mammaires, l'écoulement de lait ainsi que les conseils reçus et appliqués.

Par ailleurs, à partir du numéro d'accouchement (noté sur les questionnaires), les éléments du dossier médical de la patiente ont pu être retranscrits tels les constantes lors de l'hospitalisation, les antécédents notables, les traitements au long court lors de la grossesse, le déroulement de celle-ci, la voie d'accouchement, l'état de santé du nouveau-né, les traitements pris en suites de couches...

Les questionnaires remis aux patientes des deux groupes étaient strictement identiques. Hormis, une question concernant l'oubli de prise et la posologie de la bromocriptine (le Parlodel ayant une durée de traitement de 21 jours, contrairement au Dostinex où il s'agissait d'une prise unique).

1.2) Le questionnaire dit de « T21 »:

Les séjours en suites de couches étant de plus en plus réduits, il nous paraissait intéressant d'évaluer l'efficacité des traitements à plus long terme. C'est la raison pour laquelle un questionnaire remis à ces mêmes patientes à « J21 ». (date de la fin du traitement sous bromocriptine). Ce même questionnaire a été aussi remis aux patientes « cabergoline », 3 semaines après la date de leur prise de « Dostinex » (prise unique en générale à J0 ou J1). Là encore, nous avons analysé les effets indésirables de ces traitements ainsi que les taux d'« effets rebonds ».

Les patientes ayant donné leur accord préalable, ont reçu le questionnaire « J21 » (soit via courriel, courrier ou entretien téléphonique si pas de réponses).

2) Les lieux de l'étude :

Notre étude prospective s'est déroulée au sein de deux maternités type III de l'AP-HP : Port- Royal (PR) et Necker enfants malades (NEM). En effet, ces établissements prescrivent les deux médicaments faisant l'objet de cette étude. (Dostinex® et Parlodel®). A noter qu'à Necker, le Dostinex est prescrit quasi-systématiquement chez les patientes ayant eu une IMG ou MFIU...mais nous n'avons pas inclus ces patientes. Les protocoles des posologies étaient les mêmes dans les 2 maternités. (2cp de Dostinex soit 1 mg en une prise unique et 1/2cp de Parlodel 2,5mg 4 fois par jour pendant 21 jours en augmentant progressivement les doses).

3) Les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude :

3.1) Les critères d'exclusion :

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Grossesse interrompue pour MFIU, IMG...
- Antécédents d'agalactorrhée ou d'hypogalactorrhée
- Allergies à l'une des deux molécules
- Pathologies hépatiques ou rénales contre-indiquant un traitement à l'ergot de seigle
- Terme inférieur à 28 SA.

3.2) Les critères d'inclusion :

- Les patientes ne souhaitant pas allaiter pour des raisons personnelles ou médicales (VIH, nouveau-né hospitalisé...)
- Terme $\geq$ 28 SA
- Tous modes d'accouchement
- Toutes parités confondues

3.3) Analyses statistiques :

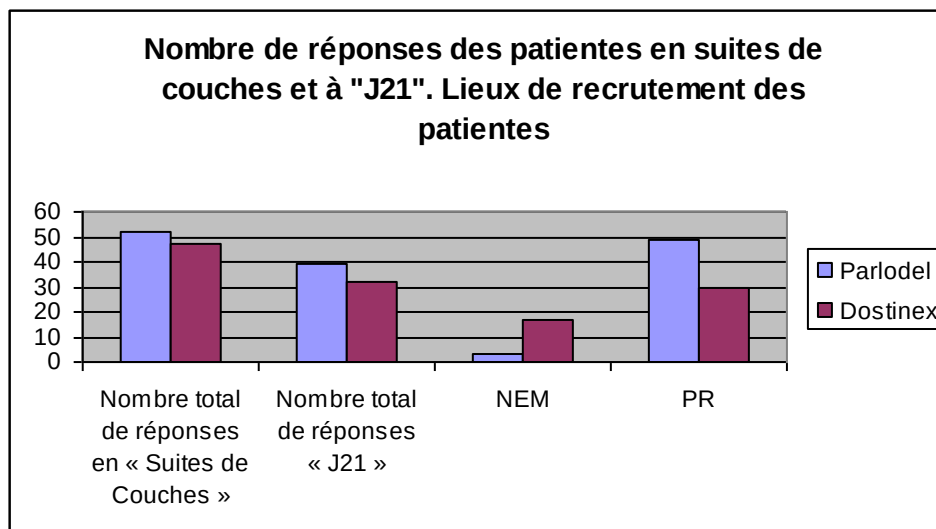
Les données ont été recueillies à l'aide du logiciel Excel. En ce qui concerne la description des populations et les réponses aux questionnaires, les variables qualitatives ont été décrites par leur effectif et leur pourcentage. Les variables continues ont, quant à elles, été décrites par leur moyenne, écart type, minimum et maximum.

Nous avons réalisé le test du Chi², le corrigé de Yates lorsqu'une population était inférieure à 30 et le test Exact de Fischer lorsqu'une valeur attendue était inférieure à 5. Le seuil de significativité pris en compte est $p < 0,05$.

V] Les résultats de l'étude:

1) Présentation des 2 groupes de population : « Dostinex® » vs « Parlodel® »:

Histogramme 1:



Dans les suites de couches immédiates, 52 patientes sous Bromocriptine ont bien voulu participer à l'étude contre 47 patientes sous Cabergoline. 39 patientes sur les 52 (75%) du groupe Parlodel® nous ont renvoyé leur questionnaires de « J21 » contre 32 sur les 47 (68,1%) du groupe Dostinex®.

La majorité des patientes sous bromocriptine a été recrutée à la maternité de Port-Royal (49 de PR et 3 de NEM). Sur les 47 patientes ayant reçu du Dostinex, 17 d'entre elles ont été suivies à NEM, les 30 autres à PR.

Tableau 1°: Généralités sur les 2 groupes de population de l'étude : Les antécédents généraux et médicaux:

	Parlodel		Dostinex		
	N=52	DS	N=47	DS	p
Age maternel moyen (années)	34,41	5	34,19	5,5	NS (p>0,05)
Gestité	2,38	1,17	2,32	1,51	NS
Parité	1,88	0,98	1,87	1,1	NS

Tableau 2 : Les antécédents généraux des patientes participant à l'étude :

	Parlodel (N=52)	DS	%		Dostinex (N=47)	DS	%
Conduites addictives :	9		17,3%		13		27,7%
Tabac	9		17,3%		13		27,7%
Alcool	3		5,8%		1		2,1%
Drogues	0		0,0		1		2,1%
IMC (kg/cm ²)	22,82	6,08			22,49	3,95	
IMC>25	8		15,4%		11		23,4%
Allergies	7		13,5%		13		27,7%
Pathologies notables	20		38%		19		40%
Traitement(s) au long court	9		17%		9		19%

Il n'y a pas de différence significative entre la moyenne des âges maternels ($p>0,05$), IMC, parité et gestité entre les deux groupes.

Concernant les antécédents médicaux, 20 patientes du groupe « Parlodel » ont des pathologies dites « notables » telles que antécédents (ATCD) de dépression (3), varices (1), Obésité (2), polyarthrite systémique (1), Hypothyroïdie (4), ATCD de cancer (2), ATCD de maladies thromboemboliques veineuses (MTEV) (1), VIH (4), asthme (1), drépanocytose hétérozygote (1). Parmi ces patientes, 9 ont des traitements au long court. (Atarax®, Levothyrox®, Lovenox®, Cortancyl®, Seroplex®, antirétroviraux...).

19 patientes ayant reçu du Dostinex ont dans leurs antécédents des pathologies telles que de l'asthme (2), VIH (4), Lupus érythémateux chronique (1), ATCD MTEV (2), colique néphrétique (1), infection urinaires à répétition (1), herpès génital (1), ATCD de dépression (4), HTA chronique (1), diabète insipide (1).

Comme pour le groupe « Parlodel », 9 patientes du groupe « Dostinex » prennent des traitements au long court (Trandate®, antirétroviraux, ventoline®, antidépresseurs...)

Il n'y a pas de différence significative entre les pathologies obstétricales des 2 groupes ($p>0,05$). On note un écart concernant le taux de malformations fœtales entre les 2 populations étudiées.

Tableau 3 : Généralités sur les 2 groupes de population de l'étude :

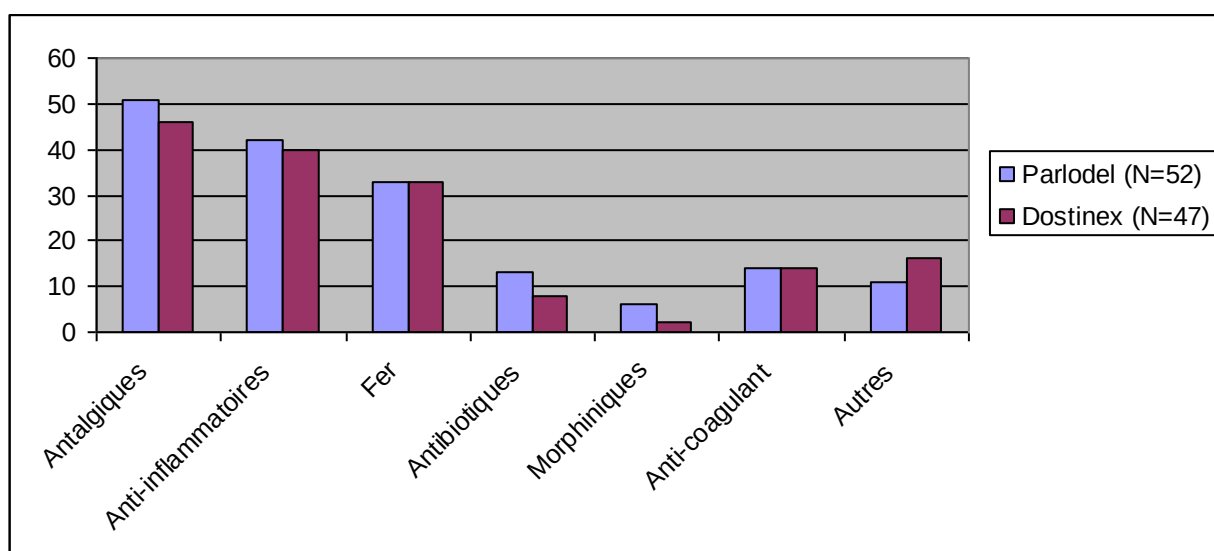
Les éléments de la grossesse dans les deux groupes de patientes:

	Parlodel	Dostinex
-Grossesse gémellaire	4	2
-HTA isolée	2	2
-Pré éclampsie	1	2
-RCIU	3	2
-MAP	6	8
-Diabète gestationnel	7	10
-MFIU	0	1
-Malformations fœtales	1	8
-Autres	5	5

Dans la catégories « autres » nous retrouvons : 1 malformation du bassin (coccyx en éperon), 2 découvertes tardives de grossesse (>22 SA), 1 hospitalisation pour diminution des mouvements actifs fœtaux, un épisode fébrile dans le groupe bromocriptine. Chez les patientes ayant reçu de la cabergoline : 2 placentas recouvrants, 1 épisode fébrile pendant le grossesse, 1 phlébite à 7SA, 1 cholestase gravidique.

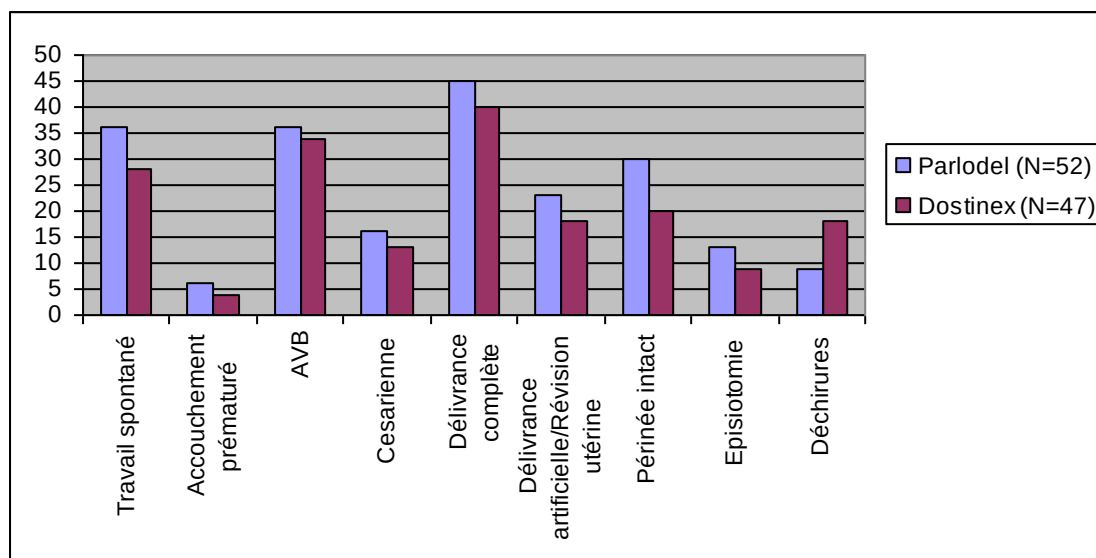
Histogramme 2 : Généralités sur les 2 groupes de population de l'étude :

Les traitements reçus pendant la grossesse :



Dans la catégorie « autres traitements » nous avons regroupé les traitements au long cours que pouvaient prendre certaines patientes (antidépresseurs, antirétroviraux, antiasthmatique, traitement hypothyroïdie...). Aucun d'entre eux n'a d'interaction connue avec les agonistes dopaminergiques.

Histogramme 3 : Les caractéristiques de l'accouchement :



Il n'y a pas de différence statistique significative entre les 2 groupes concernant les modalités d'accouchement ($\chi^2=0,11$, $df=1$, $p>0,2$) et les lésions périnéales ($\chi^2=5,48$, $df=2$, $p>0,9$).

Tableau 4 : Généralités sur les 2 groupes de population de l'étude : Les critères néonataux :

	Parlodel	Dostinex	P
-Nombre total de nouveau-nés	57	49	
-Poids de naissance (moyenne en g)	3188	3231	NS
-Nouveau-né avec mère en SdC	45	38	NS
-Nouveau-né hospitalisé	10	13	NS
-MFIU, Décès néonatal	0	2	
-Grossesse gémellaire	4	2	

Sur les 99 accouchées, nous avons recensé 6 grossesses gémellaires (dont 4 dans le groupe Parlodel, 2 dans le groupe Dostinex). Pour l'une de ces grossesses

gémellaires, il y a eu une mort fœtale (J1 à 23 SA). Par ailleurs, un nouveau-né est décédé à J6 de vie dans le service de réanimation néonatale. Le questionnaire remis à la mère a été rempli avant le décès de son enfant. Nous avons décidé de ne pas recontacter cette patiente (questionnaire de « J21 ») en raison du décès du nouveau-né.

Les 105 nouveau-nés, 45 du groupe Parlodel et 38 du groupe Dostinex étaient dans le service de suites de couches auprès de leur mère. Environ 17% des nouveau-nés du groupe de mère sous bromocriptine ont été hospitalisés contre 25% du groupe sous cabergoline. Ces nouveau-nés l'étaient en général dans le service de réanimation néonatale ou le plus souvent dans le service d'unité mère-enfant.

Tableau 5 : Généralités Les éléments de l'hospitalisation :

	Parlodel N=52	%	Dostinex N=47	%	P
Hospitalisation <3jours	24	46%	29	62%	NS
Hospitalisation >3jours	28	54%	18	48%	NS
Complications	4		2		

La durée d'hospitalisation des patientes étant très variable, nous avons divisé les patientes « Dostinex » et « Parlodel » en 2 sous-groupes :

-Le groupe de patientes dont la durée d'hospitalisation est inférieure à 3 jours (J<3) et celles dont la durée dépassait 3 jours (J>3).

Parmi les patientes sous Parlodel, 46% d'entre elles avaient une durée d'hospitalisation inférieure à 3 jours contre 62% pour les patientes sous Dostinex. (chi2=2,39, dl=1)

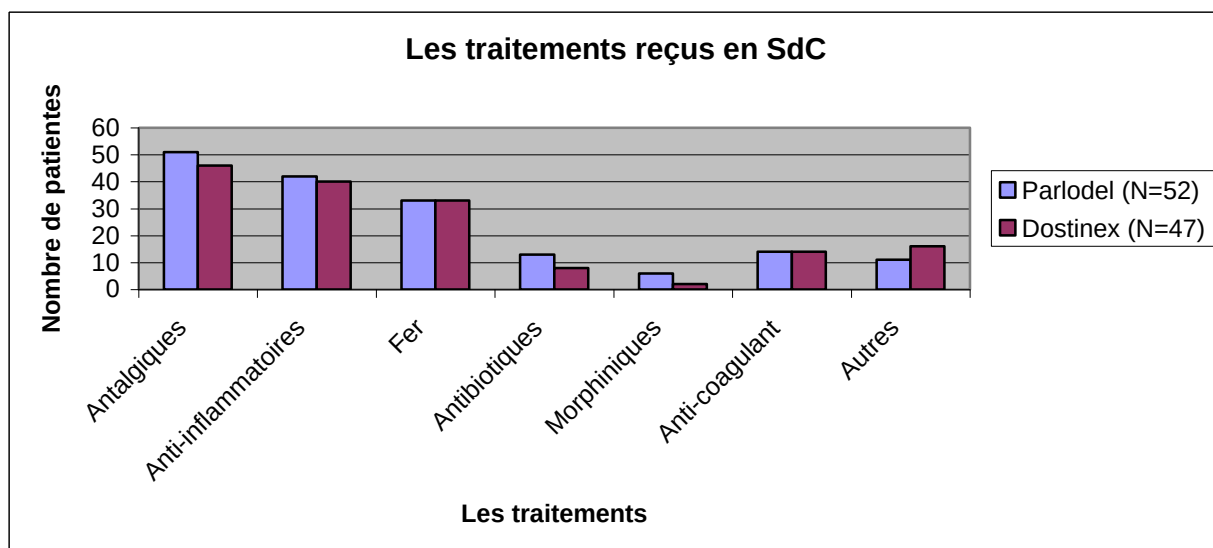
Dans notre étude, nous avons (en plus des éléments cliniques liés à l'allaitement artificiel), relevés **les éléments cliniques « notables » nécessitant une intervention chirurgicale, ou un allongement de la durée de l'hospitalisation.**

Dans le groupe des patientes «Bromocriptine », 4 d'entre elles ont eu des complications. Citons notamment une rétention placentaire, la persistance de

métrorragies abondantes, une reprise chirurgicale de paroi pour déhiscence, des hémorroïdes nécessitant une intervention chirurgicale.

Concernant les patientes du groupe « Dostinex », 2 d'entre elles ont aussi fait l'objet de complications (abcès de la grande lèvre et persistance de métrorragies).

Histogramme 4 :



Les principaux traitements prescrits aux patientes en suites de couches sont : antalgiques, anti-inflammatoires, Fer, foldine, laxatifs, traitements contre hémorroïdes et anticoagulants (patientes césarisées).

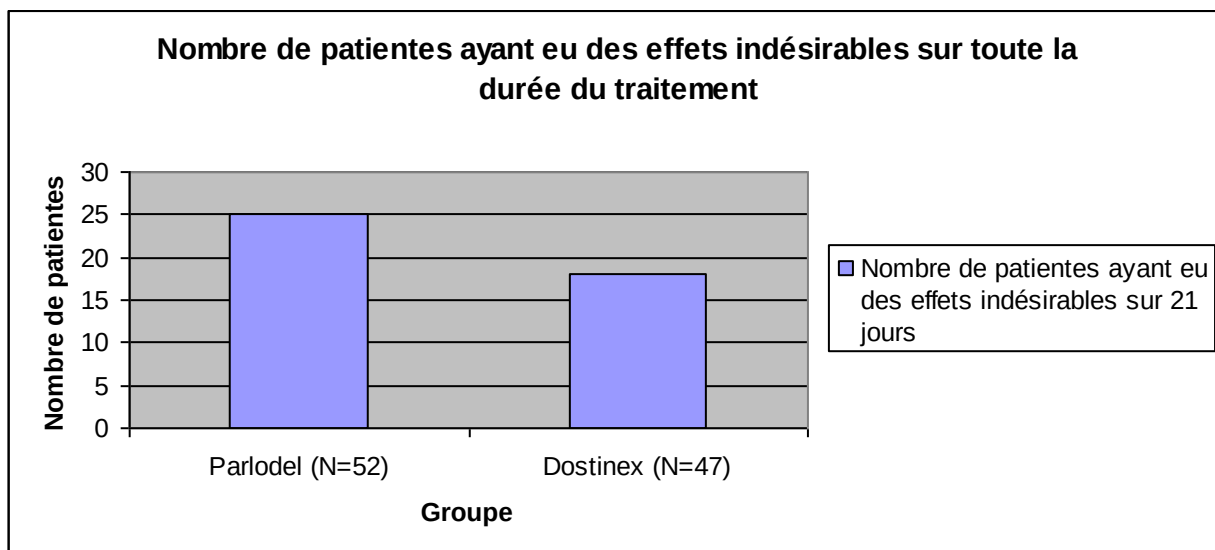
La durée de traitement est variable selon leur efficacité, la posologie, la tolérance et l'observance.

2) Résultats des 2 questionnaires :

- Le questionnaire de « Suites de couches » (SdC)
- Le questionnaire remis en fin de traitement (« T 21 »)

Nous avons émis une liste d'effets indésirables, en nous basant sur les symptômes les plus fréquemment retrouvés « dans la littérature », lors de la prise d'agonistes dopaminergiques. (nausées, vertiges, hypotension, vomissements...) [44,71 ,78].

Histogramme 5 :



Lorsque l'on reprend l'ensemble des questionnaires, 18 répondantes du groupe cabergoline se sont plaintes d'effets indésirables contre 25 dans l'autre groupe.

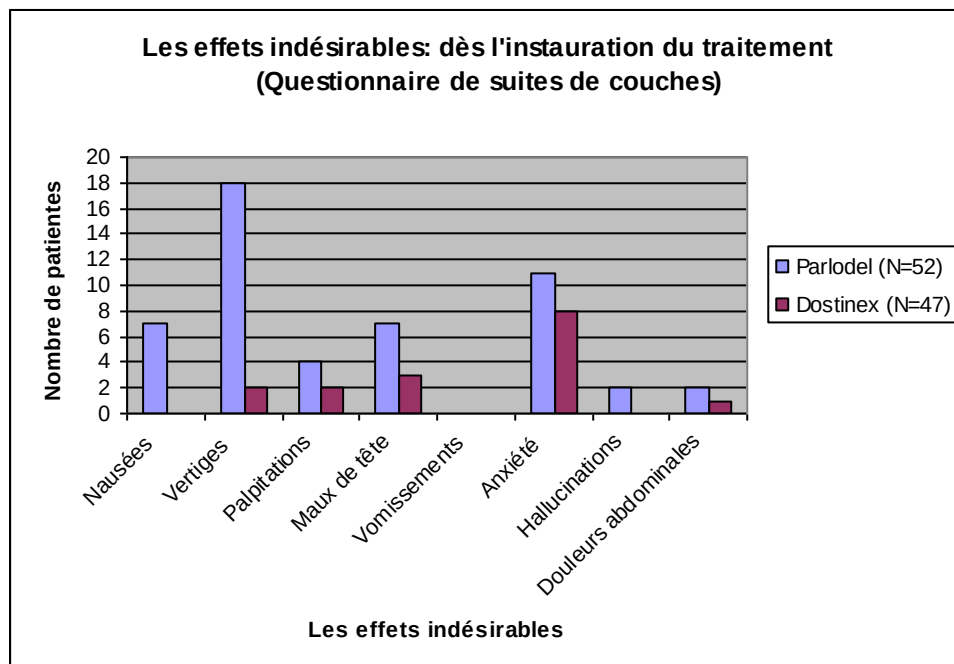
Détaillons ces effets indésirables, leur moment de survenue, leur tolérance, et leurs conséquences (notamment sur la poursuite ou non du traitement).

Tableau 6 : Nombre, type et moment de survenu des effets indésirables :

	Parlodel		Dostinex	
	SdC	J21	SdC	J21
Nombre de réponses	52	39	47	32
Nausées	7	2	0	1
Vertiges	18	2	2	0
Palpitations	4	0	2	0
Maux de tête	7	2	3	2
Vomissements	0	0	0	0
Anxiété*	11	3	8	6
Hallucinations	3	0	0	0
Insomnies*		9		13
Douleurs abdominales*	2	1	1	1

Dès la prise du premier comprimé (T1), les patientes remplissaient un questionnaire, en annotant les effets indésirables ressentis. (cf. annexes 14).

Histogramme 6: Les effets indésirables des agonistes dopaminergiques dès l'instauration du traitement:

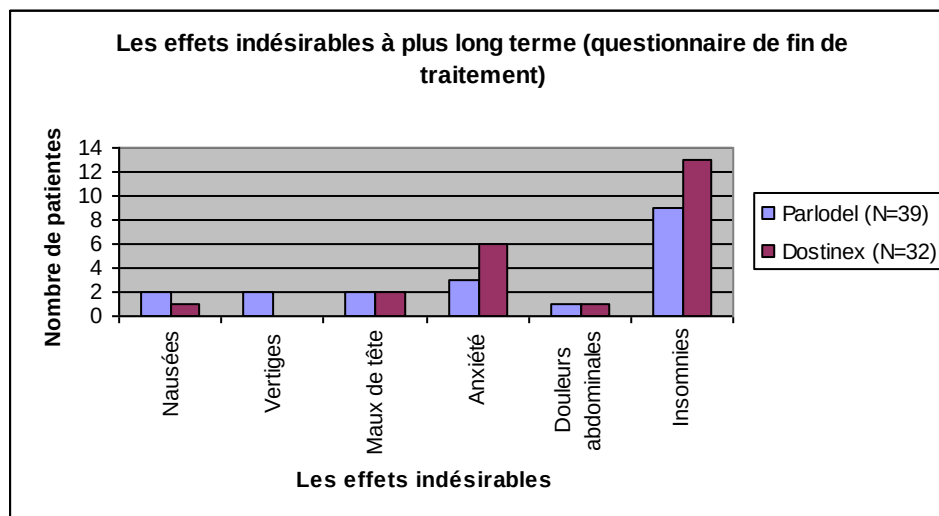


Durant la période de suites de couches, 7 patientes sous bromocriptine se sont plaintes de nausées, 18 de vertiges (soit environ 35% des patientes !) et 7 de céphalées. Notons aussi que 2 des répondantes traitées par Parlodel, on décrit avoir eu des « hallucinations », dès l'instauration du traitement. L'apparition de ces signes cliniques a conduit à **diminuer la posologie du Parlodel chez certaines patientes, voire à arrêter le traitement. (cf. « arrêt du Parlodel »)**

Nous avons recensé moins d'effets indésirables pour les patientes sous cabergoline (2 vertiges et palpitations, 3 céphalées). Le sentiment « d'anxiété », était toutefois plus présent chez ces patientes (17%). Il est intéressant de noter qu'aucune des patientes sous Dostinex ne s'est plainte « d'hallucinations ».

A partir de notre 2^{ème} questionnaire, nous avons demandé aux patientes si « entre la sortie de la maternité et le dernier jour de traitement, elles ont ressenti les effets indésirables suivants »:

Histogramme 7 : Les effets indésirables des agonistes dopaminergiques à 3 semaines de l'accouchement: Questionnaire « J21 »



Aucune des patientes ne s'est plainte de palpitations cardiaques, ni de vomissements ni hallucinations.

Grâce au deuxième questionnaire rempli par les patientes plus de 2 semaines après l'accouchement, **nous avons pu observer une forte diminution du taux d'effets indésirables.**

Une fois de retour à domicile, nous avons demandé aux patientes si elles souffraient d'« insomnies ». Ce signe n'avait pas été cité dans la liste des effets indésirables en suites de couches. (Considérant le sommeil « à l'hôpital » comme de toute façon perturbé par les bruits de couloirs, les pleurs des autres enfants...).

Dans le groupe Parlodel, 9 patientes se sont plaintes d'insomnies (17%) contre 13 dans le groupe « Dostinex » (27%).

En conclusion, les effets indésirables sont beaucoup plus présents chez les patientes du groupe Parlodel (en particulier vertiges, nausées et hallucinations qui atteignent jusqu'à 30% des patientes sous bromocriptine). En revanche ces effets diminuent avec le temps. Par ailleurs, on retrouve plus d'insomnies chez les patientes ayant reçu du Dostinex (27%).

La présence **d'une anémie importante** pouvait justifier la présence de certains signes cliniques. C'est pour cette raison que nous avons relevé le taux d'hémoglobine des patientes participant à notre enquête.

Tableau 7 : Les effets indésirables et l'anémie :

Parlodel					
	hg>12g/dL	10<hg<11,9g/dL	8<hg<9,9g/dl	hg<7,9g/dl	Non signalée (NS)
Nausées (N=9)	1	3	3	1	1
Vertiges (N=20)	3	8	5	1	3
Palpitations (N=4)	1	1	0	1	1
Maux de tête (N=7)	1	3	0	1	2

Dostinex					
	hg>12g/dL	10<hg<11,9g/dL	8<hg<9,9g/dl	hg<7,9g/dl	NS
Nausées (N=1)	0	0	0	0	1
Vertiges (N=2)	1	0	0	1	0
Palpitations (N=2)	1	0	1	0	0
Maux de tête (N=5)	0	3	2	0	1

Chez les patientes décrivant une sensation de « vertiges » (35% du groupe Parlodel), 30% d'entre elles avaient une hémoglobine inférieure à 10g/dl.

De la même façon, nous avons relevé **la tension artérielle** des patientes sous agonistes dopaminergiques, se plaignant de **céphalées**.

Sur les 7 patientes du groupe « Parlodel », aucune n'avait d'hypertension artérielle.

L'une des patientes « Dostinex » souffrant d'hypertension artérielle (HTA) chronique s'est plainte de céphalées. Sachant que la patiente avait d'autres signes fonctionnels d'HTA associés (oedèmes, acouphènes), nous en avons conclu que son hypertension artérielle était la raison de ces céphalées et non pas la prise de cabergoline.

A partir du dossier infirmier, nous avons relevé **les constantes des patientes** traitées. **Les constantes prises à T0 sont celles de la salle de naissance** (juste avant que la patiente ne remonte dans le service de suites de couches). Ainsi, à **T0 les patientes n'ont reçu aucun traitement inhibiteur de la lactation**.

T1, T2 et T3 sont les premiers jours de traitements de patientes. Nous avons évalué le nombre de patientes ayant :

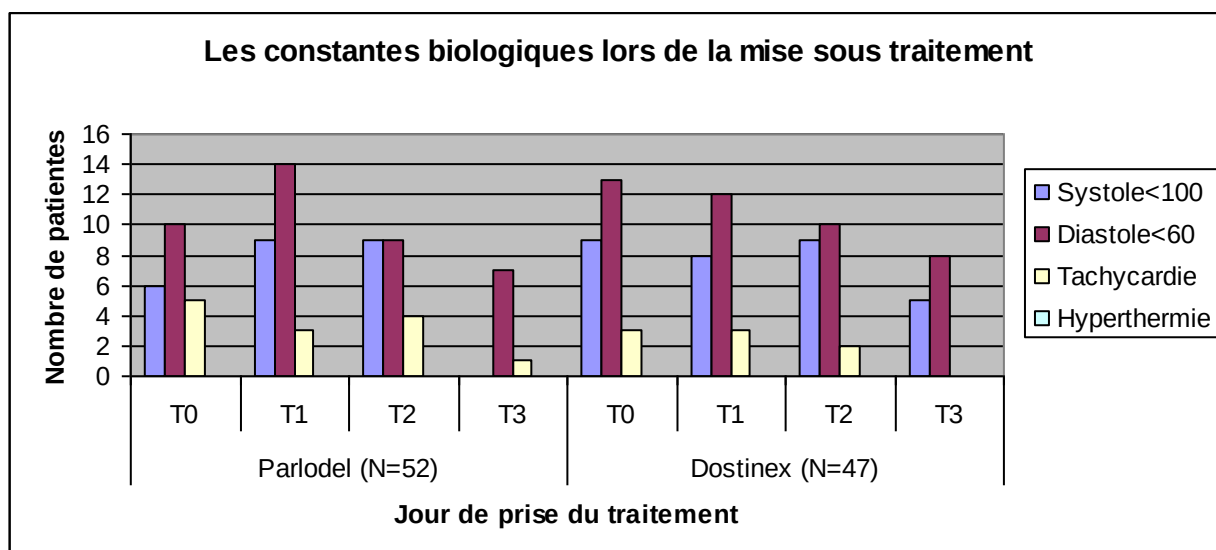
- une systole<100 mmHg
- une diastole<60 mmHg
- une tachycarde (pouls>90)
- une hyperthermie ($T^{\circ}>38^{\circ}$)

Ces valeurs ont été fixées à partir des seuils retrouvés dans la littérature, pour le post-partum. [41, 44, 109]. Les constantes ont été prises tous les jours, par l'infirmière, le matin.

Tableau 8: Les constantes des patientes traitées par Cabergoline et Bromocriptine :

	Parlodel (N=52)			
	T0	T1	T2	T3
Systole<100	6	9	9	0
Diastole<60	10	14	9	7
Tachycardie	5	3	4	1
Hyperthermie	1*fièvre pet travail	0	0	0
	Dostinex (N=47)			
	T0	T1	T2	T3
Systole<100	9	8	9	5
Diastole<60	13	12	10	8
Tachycardie	3	3	2	0
Hyperthermie	0	0	0	0

Histogramme 8 :



On observe que dès l'introduction du « Parlodel », le nombre de patientes avec une systole <100 mmHg et une diastole <60mmHg diminue.

Pour les patientes du groupe « Dostinex », les résultats sont plus difficilement interprétables. (En effet le nombre de patientes avec une diastole <60 mmHg diminue tandis que celui des patientes systole > 100mmHg augmente.)

Le pouls n'est pas modifié dès l'introduction du traitement par agoniste dopaminergique.

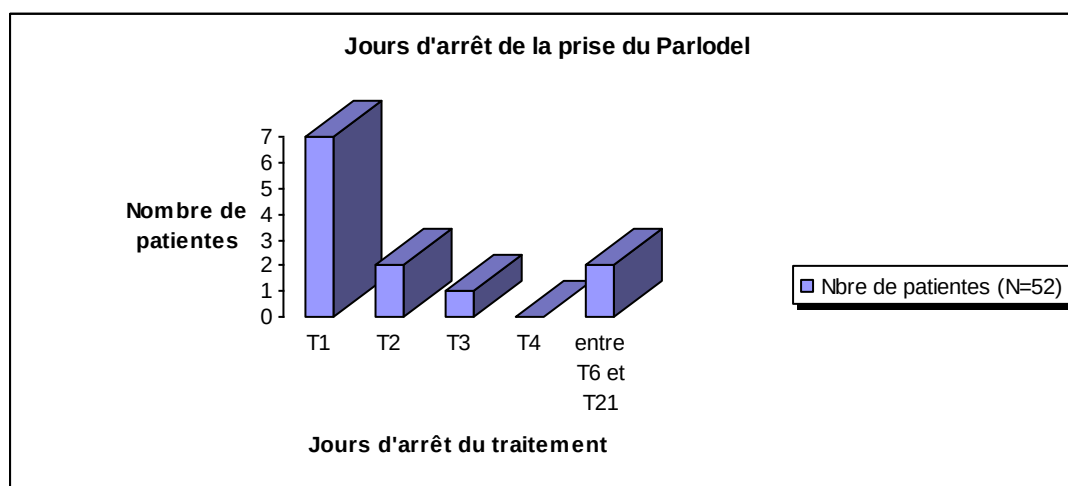
Ainsi, il n'y aurait pas de différence significative des diastoles, systoles, pouls et températures entre les 2 populations, dès la mise en place des traitements.

Tableau 9: L'arrêt du traitement en cours: Parlodel 2,5mg

	SdC : (entre T1 et T6)	Entre « sortie » et T21
Nombre total	52	39
Nombre d'arrêt du Parlodel	10	2

Sur les 52 répondantes du groupe Parlodel, 10 d'entre elles ont interrompu leur traitement en suites de couches (7 ont arrêté leur prise de Parlodel dès T1 (premier jour de traitement), deux patientes à T2 et une patiente à T3). Deux patientes (sur les 39 interrogées) ont interrompu leur traitement avant le 21^{ème} jour (T21), une fois de retour à domicile.

Histogramme 9 : Nombre de patientes ayant arrêté la bromocriptine en fonction de la durée du traitement :



Quels sont les principaux motifs d'arrêt du Parlodel ?

Les effets indésirables ressentis (vertiges, nausées, maux de tête, hallucinations en particulier...) sont les principaux motifs d'arrêt du Parlodel.

Due à un malaise vagal, (hypotension à 78/46) l'une des patientes s'est vu arrêter la prise de bromocriptine.

A noter que l'une des femmes avait comme antécédent un échec d'inhibition de la lactation sous Bromocriptine. Face à ces nouveaux signes d'échec, vers J7 (tensions mammaires, écoulement de lait ...) elle a décidé d'interrompre son traitement à domicile.

Chez toutes les patientes interrogées, la prise de Parlodel a eu lieu pendant les repas. Dès l'arrêt de la prise de Parlodel, certaines patientes (70%) nous ont fait part d'un arrêt des effets indésirables (en particulier pour celles se plaignant d'hallucinations et vertiges).

En conclusion sur les 21 jours de traitement, on note pas moins de 25% (13/52 patientes) d'arrêt de prise du Parlodel ! Les principales raisons invoquées par les patientes sont les effets indésirables, la difficulté de prise, l'échec d'inhibition de la montée laiteuse.

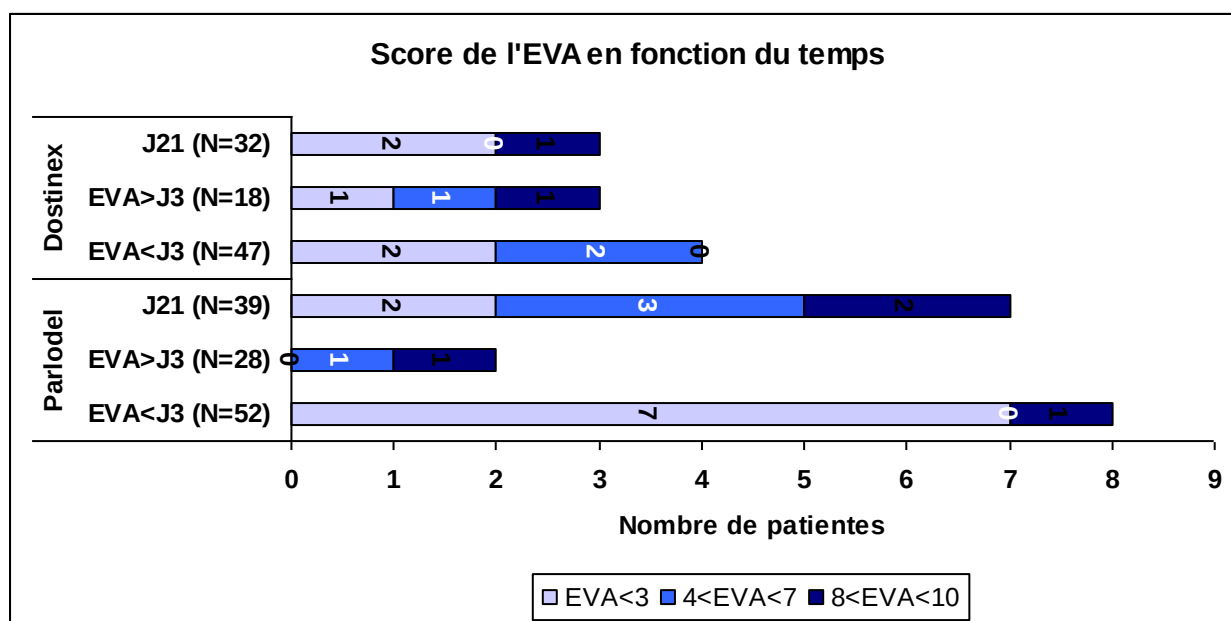
Tableau 10 : L'EVA mammaire en suites de couches et après la sortie:

	Parlodel			Dostinex		
	EVA<J3	EVA>J3	J21	EVA<J3	EVA>J3	J21
Nombre total de patientes ayant répondues	52	28	39	47	18	32
EVA<3	7	3*	2	2	1	2
4<EVA<7	0	1	3	2	1	0
8<EVA<10	1	1	2	0	1	1

Nous avons mesuré l'EVA de la douleur chez les patientes traitées. (Cotation de 0 à 10 de la « douleur mammaire »). L'EVA a été divisé en 3 groupes : **EVA faible (<3), modérée (4 à 7), élevée (>8)**. Ces seuils sont ceux utilisés dans les études comparant l'efficacité des traitements inhibiteurs de la lactation [44, 85, 103,109].

Dans les questionnaires distribués à J21, nous avons voulu savoir s'il y avait un **effet « rebond »**. C'est à dire des patientes dont la douleur, la tension mammaire était nulle en suites de couches, mais qui apparaissait après la sortie de la maternité.

Histogramme 10 : Evolution de l'EVA en fonction du temps d'hospitalisation



Les patientes, sous **Bromocriptine** sont plus nombreuses à ressentir un certain inconfort (EVA < 3) au niveau mammaire (13% contre 4% du groupe Dostinex) dans les premiers jours de suites de couches.

A distance de l'accouchement il semblerait que « l'effet rebond » soit équivalent pour les patientes des 2 groupes (1 et 2 patientes dans les groupes, 4%).

Il n'est pas rare que les patientes ressentent une « tension mammaire » sans que celle-ci soit forcément douloureuse. A l'inverse, pour certaines, cette tension peut être très inconfortable voire très handicapante. Dans nos questionnaires (de suites de couches et après la sortie), nous avons tenté d'évaluer cette tension mammaire.

Pour quantifier la tension mammaire nous l'avons coté selon:

- 0= Seins non tendus
- 1= Seins tendus uniquement à la palpation
- 2= Seins tendus, entraînant une gêne voire une douleur.
- 3= Seins très tendus empêchant certaines activités du quotidien

Cette cotation a été reprise à partir de la revue de la Cochrane, 2010 [44], qui a évalué l'efficacité de l'inhibition de l'écoulement lacté par plusieurs traitements.

Tableau 11 : La tension mammaire pendant le séjour en suites de couches et jusqu'à « J21 »:

Parlodel	<J3 (N=52)	%	>J3 (N=28)	%	J21 (N=39)	%
Score						
0	43	82,69	20	71,41	33	84,62
1	7	13,46	5	17,86	0	0,00
2	2	3,85	3	10,71	4	10,26
3	0	0,00	0	0,00	2	5,13
Dostinex	<J3 (N=47)	%	>J3 (N=18)	%	J21 (N=32)	%
Score						
0	41	87,23	16	88,89	29	90,63
1	5	10,64	0	0,00	3	9,38
2	1	2,13	2	11,11	0	0,00
3	0	0,00	0	0,00	1	3,12

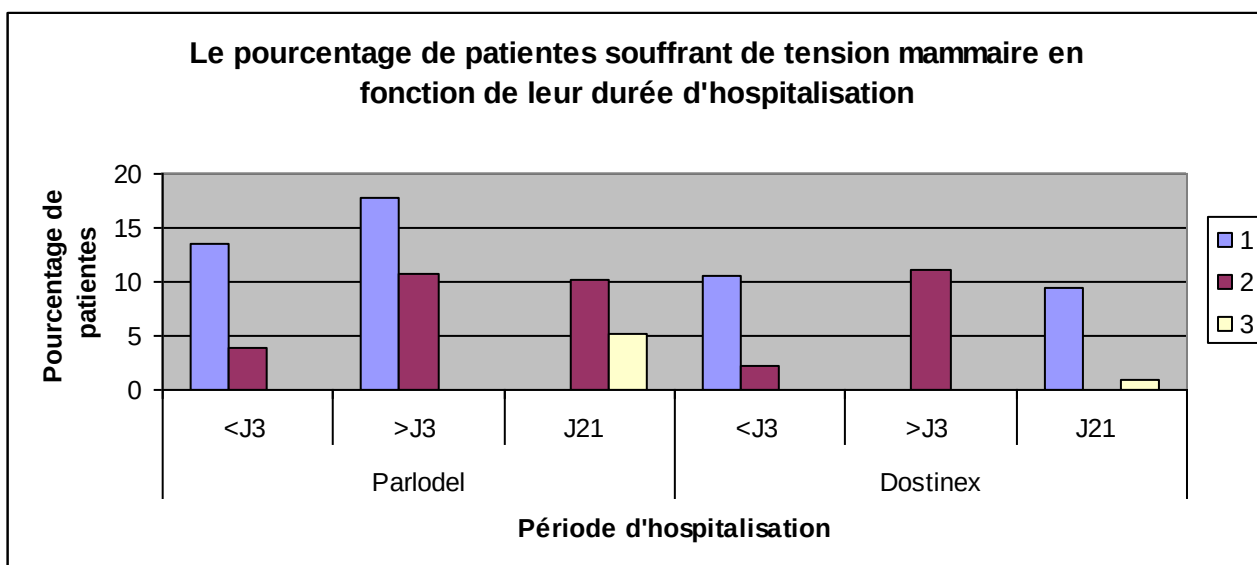
Avant 3 jours d'hospitalisation, pour la majorité des patientes des 2 groupes (83% « Parlodel », 87% « Dostinex ») les seins étaient bien souples. Cependant, pour 13% des patientes sous bromocriptine et 10% des patientes sous cabergoline, une « faible » tension mammaire était perçue à la palpation. Seules 2 patientes du groupe « Parlodel » et 1 du groupe « Dostinex » ont coté leur tension mammaire à 2 (tension mammaire TM « moyenne»).

Pour les patientes dont le séjour en suites de couches a été **supérieur à 3 jours, on assiste à une augmentation du nombre de plaintes et d'augmentation de la tension mammaire.** On passe de 13 à 17% (score de tension mammaire 1) pour le groupe Parlodel et de 2 à 11% pour le groupe Dostinex (score de tension mammaire 2).

Une fois de retour à domicile, une patiente du groupe Dostinex s'est plainte de tensions mammaires très importantes et 2 dans le groupe Parlodel.

Notons que ces 2 patientes avaient les seins « souples » durant leur séjour en suites de couches et que cette tension est apparue progressivement dans les jours qui ont suivi la sortie. **On assiste donc à « un effet rebond » chez 2 des patientes sous bromocriptine et une sous cabergoline concernant la tension mammaire.**

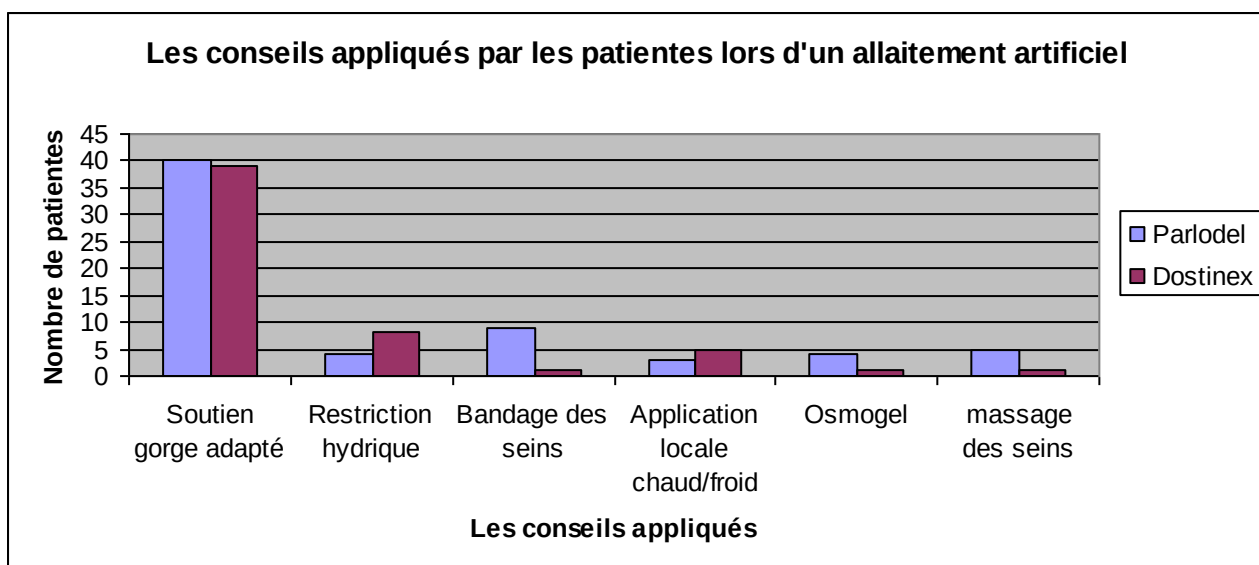
Histogramme 11 :



En conclusion, dans les premiers jours du post-partum, la majorité des accouchées ont une tension mammaire nulle. (84 % Bromocriptine et 88% Cabergoline). **Au fur et à mesure des jours**, on assiste à une augmentation du nombre de plaintes de tensions mammaires « modérées » (score 2, 3, environ 10% dans les 2 groupes). A plus long terme, le taux « d'effets rebonds » est similaire chez les patientes traitées par cabergoline ou Dostinex (environ 4%).

Lors de leur séjour en suites de couches, les patientes reçoivent des conseils hygiéno-diététiques. Ces derniers ont pour objectifs de limiter au mieux la montée laiteuse.

Histogramme 12 :



La majorité des patientes appliquaient le conseil du « port d'un soutien gorge adapté » (environ 80 % des répondantes). La restriction hydrique était, quant à elle, peu effectuée (moins de 10 % des patientes dans les 2 groupes). Environ 10 % des patientes ont eu recours au bandage des seins, à l'application chaud/ froid, à l'osmogel®, au massage des seins. Ces conseils ont été appliqués en particulier par les patientes ayant eu un échec d'inhibition de la lactation, tension mammaire douloureuse.

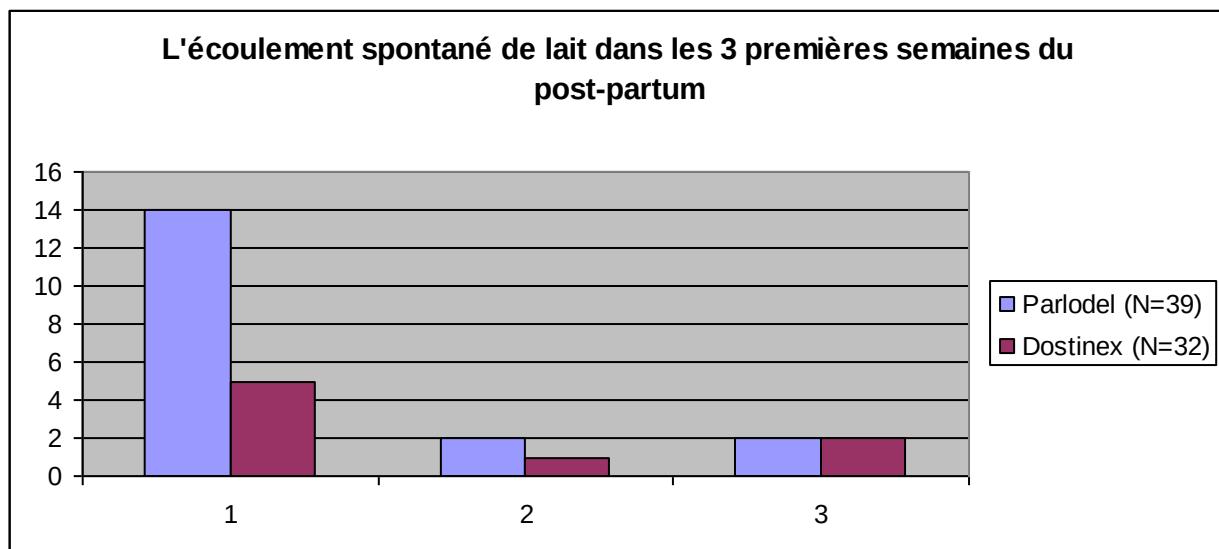
Tableau 12 : Ecoulement de lait et traitement inhibiteur de la lactation :

Score	Parlodel (N=39)	%	Dostinex (N=32)	%
1	14	35,9	5	15,6
2	2	5,1	1	3,1
3	2	5,1	2	6,3

La Cochrane, en 2010, [44] a effectué une évaluation des différentes études menées à propos de l'inhibition de la lactation. Nous avons repris les seuils fixés par ces enquêtes, notamment la cotation pour « l'écoulement spontané de lait »:

- 0=Aucun écoulement lacté
- 1=Quelques gouttes pendant moins de 3 jours
- 2=Sécrétion importante pendant moins de 3 jours
- 3=Sécrétion importante pendant plus de 3 jours

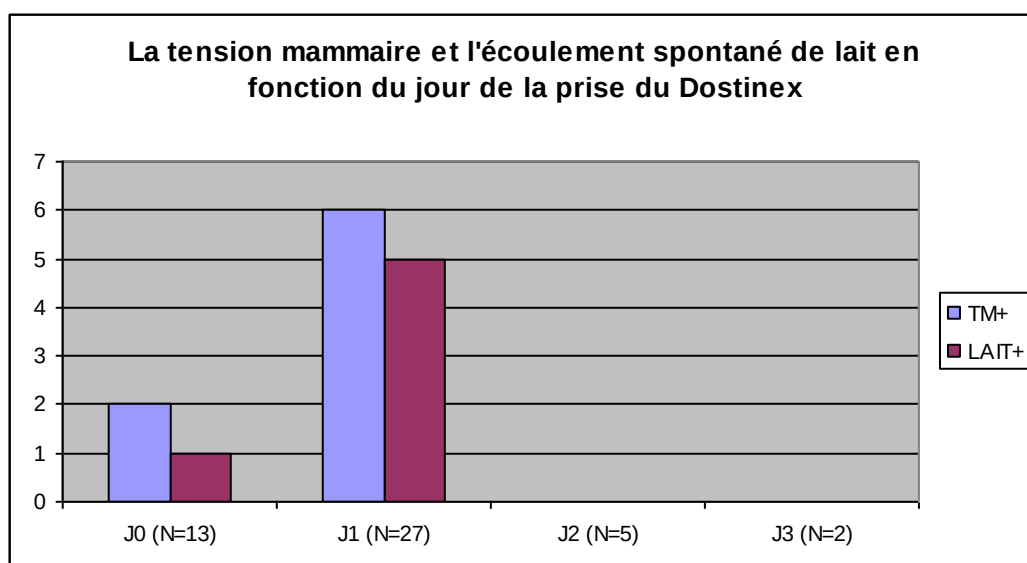
Histogramme 13 :



L'inhibition d'une sécrétion « importante » de lait (score 3) est efficace dans les 2 groupes de patientes traitées (2/39 bromocriptine vs 2/32 cabergoline). 35% des patientes sous Parlodel ont signalé un « faible écoulement de lait » (score 1) contre 15% dans le groupe Dostinex.

Afin de prévenir au mieux la montée laiteuse nous avons étudié, la tension mammaire et l'écoulement lacté **chez les patientes du groupe Dostinex en fonction du moment de la prise. Rappelons qu'il s'agit d'une prise unique (1mg de cabergoline).**

Histogramme 14 :L'efficacité du traitement par Dostinex en fonction du jour de la prise :

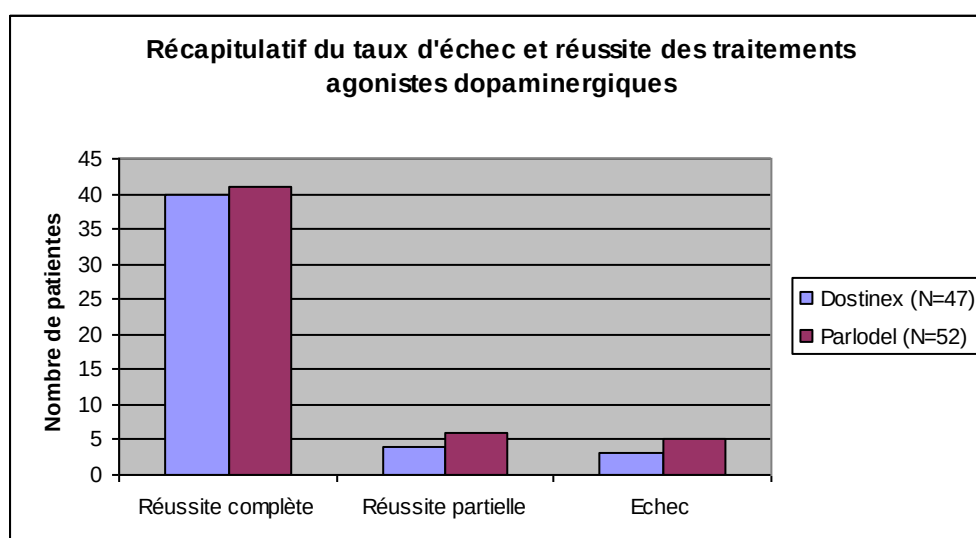


Afin de bloquer au mieux toute montée laiteuse, il est nécessaire de donner les comprimés de Dostinex le plus tôt possible après la délivrance (dans les premières 24 heures).

Plusieurs études ont évalué les taux d'échecs et de réussite d'inhibition de lactation, selon différentes critères [44, 109]. Nous avons repris ces mêmes critères afin de comparer nos résultats de questionnaires avec ceux de la littérature.

- **Une réussite « complète »** d'inhibition de la lactation concerne les patientes n'ayant ressenti aucune tension mammaire, aucune douleur mammaire. La perte de quelques gouttes de lait < à 3 jours a été considéré comme physiologique (colostrum) et donc comme un « non » échec du traitement.
- **Une réussite « partielle »** concerne les patientes ayant ressenti une tension mammaire modérée (score 2) et/ou une EVA mammaire comprise entre 2 et 4 et/ou une sécrétion de lait moyenne (score=2).
- **L'échec** d'inhibition de la lactation concerne les patientes dont la tension mammaire est importante (score 3) et/ou l'EVA>4 et/ou un écoulement de lait abondant (score 3).

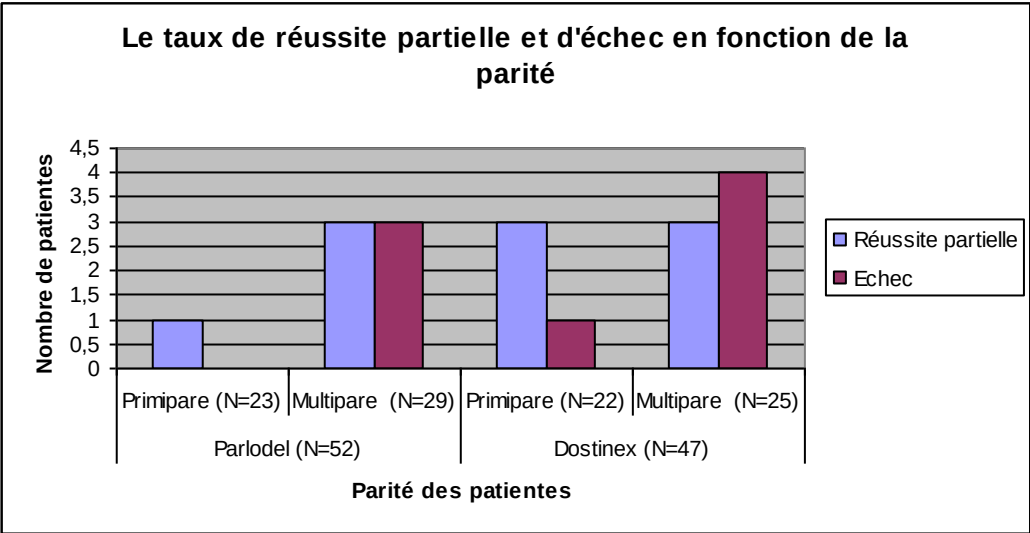
Histogramme 15:



Le groupe cabergoline connaît un taux de « succès complet » d'inhibition de la lactation plus important (40/47 ; 85%) que celles sous bromocriptine (41/52 ; 78%). De même, on retrouve des taux de réussite partielle

et d'échec plus important dans le groupe « bromocriptine » (respectivement 6/52 ; 11% pour le groupe Parlodel contre 4/47 ;8% pour le groupe Dostinex, 5/52 ; 9% Parlodel contre 3/47 ; 6% Dostinex).

Histogramme 16 :



Les patientes multipares sous bromocriptine ont un risque d'échec d'inhibition de la lactation plus élevé que les primipares.

Tableau 13 : Le taux d'échec d'inhibition de la lactation et les modalités d'accouchements :

	Réussite partielle	AVB	Césarienne	Echec	AVB	Césarienne
Dostinex (N=47)	4	2	2	3	1	2
Parlodel (N=52)	6	4	2	5	3	2

Le mode d'accouchement n'augmenterait pas le risque d'échec d'inhibition de la lactation.

Nous avons demandé aux patientes du groupe « Parlodel » s'il y avait eu **des « oublis de prise »** sur les 21 jours de traitement (questionnaire n°2).

Sur les 39 patientes interrogées, 17 patientes ont oublié de prendre au moins une fois 2,5mg/jour durant toute la durée de traitement. **Cinq patientes, nous ont fait part de la difficulté de prise et de la bonne observance du traitement bromocriptine.** (« 4 prises quotidiennes », « comprimés non sécables », « prise au moment des repas », « pas toujours le temps d'y penser avec les soins du nouveau-né »...)

Tableau 14 : Echec d'inhibition de la lactation et oubli des comprimés de Parlodel :

	Nombre total de patientes interrogées	Réussite partielle (N=6)	Echec (N=5)
Aucun oubli	22	2	3
Oubli>2,5mg	17	3	2
Pas de réponses à J21	13	1	0

Sur les 39 patientes interrogées dans notre 2^{ème} questionnaire, 17 d'entre elles ont au moins oublié de prendre 2,5mg de Parlodel sur les 21 jours de traitement (43%).

Troisième partie

La Discussion

Autour de la question de l'inhibition de la lactation, de nombreuses recherches ont été menées afin de trouver le traitement le plus efficace. Dans notre étude, nous nous sommes surtout intéressés aux traitements médicamenteux et en particulier à deux agonistes dopaminergiques : la bromocriptine et la cabergoline.

Nous avons analysé ces 2 traitements en SDC et dans les semaines suivant la naissance. La tension mammaire, l'EVA, l'écoulement lacté, les effets indésirables et les effets rebonds ont été les points clés de notre enquête. Afin de minimiser le risque de biais, nous avons relevé différentes données cliniques et biologiques, ainsi que les antécédents médicaux et les autres traitements pris par les femmes.

L'inhibition de la lactation et les différents traitements ont été largement étudiés au cours des années 1980-1990. La revue Cochrane [44], a publié en 2010, un rapport qui analyse toutes les études effectuées sur le sujet de l'ablactation. Dans la majorité des cas, il s'agit d'études prospectives, mais avec de faible cohorte et rarement en double aveugle. Nous n'avons retrouvé qu'une seule enquête, celle de Rolland en 1991, multicentrique, comparative (Cabergoline vs Bromocriptine), menée en double aveugle, auprès de 272 patientes. [109].

- **Forces et limites de cette étude :**

Dans cette **étude prospective**, nous avons réussi à étudier l'effet des 2 agonistes dopaminergiques sur **99 patientes**. Les durées d'hospitalisation étant de plus en plus courtes, il nous a semblé important d'évaluer l'efficacité de ces traitements à plus long terme. Ainsi, **l'une des forces de cette étude est qu'elle a été menée sur 2 périodes : en suites de couches, la seconde se situant à 3 semaines du début du traitement.**

Cependant notre enquête possède plusieurs limites notamment, **l'effectif de femmes étudiées. Il s'agit d'une étude non randomisée et l'administration des traitements n'a pas pu se faire en double aveugle.**

Néanmoins nous espérons que ce travail de recherche permettra d'apporter de nouveaux éléments de réponses.

- **Les critères d'inclusion et d'exclusion :**

Nous aurions pu inclure les patientes ayant eu des interruptions médicales de grossesses (IMG) ou MFIU. Mais il nous semblait « difficile » de demander à ces dernières de remplir un questionnaire lié à l'inhibition de la lactation. C'est pourquoi nous avons exclu ces patientes de l'étude.

Toutefois, nous avons inclus dans notre enquête, les patientes au terme supérieur à 28 SA. En effet d'après la société de pédiatrie [1, 2 ,5], le mécanisme de la lactogénèse se met en place dès le 5^{ème} mois de grossesse. Une inhibition de la lactation s'avère nécessaire si une patiente accouche prématurément et ne souhaite pas allaiter.

- **La comparabilité des 2 groupes :**

Dans notre enquête, 84% des patientes ont choisi d'avoir recours à l'allaitement artificiel pour motifs personnels. Ce taux est en accord avec celui retrouvé dans la littérature, par Fanello (83%), enquête menée auprès de 308 femmes en 2003 [19].

Nous avons relevé des différences statistiques significatives, notamment en ce qui concerne le taux de malformations fœtales (17% dans le groupe « Dostinex » contre 2 % dans le groupe « Parlodel »). Cette différence s'expliquerait par un biais de recrutement. En effet, la majorité des patientes sous Dostinex ont été suivies à Necker ; Centre hospitalier possédant une centre multidisciplinaire de diagnostic anté-natal. (DAN)

Le taux de déchirures, lors de l'accouchement, est supérieur chez les patientes du groupe cabergoline (18 contre 8 dans le groupe Parlodel). Néanmoins d'après la littérature [1,2], il semblerait ne pas y avoir de liens entre la montée laiteuse et les lésions périnéales.

Par ailleurs, nous n'avons pas relevé **l'origine ethnique** des femmes participant à l'étude. Pour Gremmon 2003 [1] et Houdebine en 2006 [2], il n'y aurait pas de corrélation entre la montée laiteuse et l'origine ethnique des femmes.

- **Les interactions médicamenteuses et les contre-indications:**

Les traitements pris par les patientes ne semblent pas avoir d'interactions avec les agonistes dopaminergiques prescrits en suites de couches. [65, 97,103]

Il existerait une interaction entre les agonistes dopaminergiques et les neuroleptiques [119, 123]. En effet, ces derniers bloquent les récepteurs dopaminergiques et inhibent l'action des dérivés de l'ergot de seigle. Ainsi lors de la prise de neuroleptiques, les patientes risquent un échec d'inhibition de la lactation, accompagné d'une exacerbation des signes psychotiques. Aucune des femmes interrogées n'étaient sous neuroleptiques. Néanmoins la revue de psychiatrie et de neurosciences énonce: [116, 118]. *«La cabergoline devrait être le traitement de première intention dans le cas d'une inhibition de la lactation dans le post-partum chez les femmes souffrant de troubles psychiques ».*

Les patientes hypertendues, traitées par inhibiteurs dopaminergiques, sont plus à risque d'accidents vasculaires. D'après Burckard E en 2003, [88] **les céphalées** chez ces patientes constituent un véritable **signal d'alarme qui doit conduire à l'arrêt du traitement.** En effet, des accidents de type AVC, convulsions, infarctus ont été signalées chez les patientes à risque. [88, 89, 90].

Nous n'avons, heureusement, recensé aucun accident de ce type dans notre enquête. Toutefois, chez « ces patientes à risque », les surveillances clinique et tensionnelle étaient accrues. Par ailleurs, au moindre signe d'intolérance le traitement était interrompu.

Néanmoins, il est nécessaire de rappeler que « les patientes hypertendues, pré-éclamptiques ou/et présentant tout facteur de risque d'accidents vasculaires (tabac, âge maternel supérieur à 35 ans, migraineuse, antécédents d'accident TE)... » constituent une contre-indication aux traitements agonistes dopaminergiques.

Par ailleurs, **l'absence de stimulation des mamelons et la non-présentation de l'enfant au sein suffisent à inhiber la sécrétion lactée chez 60 à 70% des femmes.** Dans ces conditions, 40% d'entre elles signalent des douleurs, généralement calmées par des antalgiques simples et par l'application de glace. Ainsi, comme le conclut Mura en 2009 [48], **il paraît plus raisonnable de s'abstenir de tout traitement chez les patientes à risque.**

- **Les effets indésirables :**

L'une de nos hypothèses était :

- *« La cabergoline a moins d'effets indésirables que la bromocriptine, dans le cas de l'inhibition de la montée de lait, dès l'instauration du traitement. »*

D'après notre enquête, cette hypothèse est confirmée. Les effets indésirables seraient plus nombreux chez les patientes sous bromocriptine. En particulier dans les premiers jours de traitement, sur les 52 patientes du groupe bromocriptine, 25 (48%) ont eu des effets indésirables contre 18 (38%) sous cabergoline.

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont typiques des dérivés de l'ergot de seigle [71,72]. Comme dans l'étude randomisée multicentrique, 1991, Rolland, BMJ [109], ces effets indésirables surviennent majoritairement dès l'introduction du traitement **puis diminuent avec le temps** (cf. annexes 12).

Dans le groupe « Parlodel » pas moins de 35% des patientes auraient ressenti des vertiges dès l'introduction de la bromocriptine contre 4 % dans le groupe Dostinex. On retrouve aussi des taux importants de nausées (13% des patientes sous bromocriptine, aucune dans le groupe Dostinex), de céphalées et d'hallucinations.

D'après l'étude réalisée multicentrique randomisée en double aveugle de Rolland en, 1991[109], les effets indésirables les plus fréquemment relevés sont les vertiges (13%), les nausées (7%), les vomissements, les céphalées (2%).

Les différences de résultats entre ces 2 études seraient dues aux faibles taux de patientes incluses et à l'absence d'essai en double aveugle.

Dans le groupe « Dostinex », nous avons comptabilisé 2 patientes (sur 47) se plaignant de vertiges, deux de palpitations (4%), 3 de maux de tête (6%). Dans

l'étude de 1991, 136 patientes ont reçu 1mg de Cabergoline, 8 d'entre elles se sont plaintes de vertiges (5%), 7 de maux de tête (5%) et 4% de palpitations. Les résultats de notre étude sont donc en accord avec ceux de l'étude randomisée menée sur 252 patientes.

Chez les patientes atteintes l'hyperprolactinémie (annexes 4) des doses plus importantes d'agonistes dopaminergiques (1mg de cabergoline/semaine et 5mg/jour de bromocriptine pendant 8 semaines) ont été délivrées. On recense un nombre d'effets indésirables plus élevé en conséquence (50% de nausées pour le groupe bromocriptine et 31% pour le groupe cabergoline). Il existerait donc « **un effet dose** » des agonistes dopaminergiques.

Nous avons aussi relevé comme effets indésirables notables « l'anxiété », « les insomnies » et les douleurs abdominales. Cependant, ces derniers symptômes sont difficilement interprétables car il existe de nombreux biais.

L'anxiété est un sentiment récurrent chez les jeunes accouchées en particulier chez les primipares ou chez les patientes dont le nouveau-né est hospitalisé. De plus, cette anxiété peut être accentuée par le sentiment de culpabilité. En effet, lorsqu'une patiente décide de ne pas allaiter, des pressions « sociales », familiales, culturelles peuvent s'exercer autour d'elle. Si l'enfant ne prend pas de poids, si une montée laiteuse douloureuse survient, la mère peut se sentir coupable d'avoir du lait mais de ne pas vouloir le donner. Il est très important, en tant que sage-femme de rassurer la mère et de l'accompagner dans son choix. [18,20] Ce symptôme peut donc être difficilement considéré comme un « effet indésirable » des traitements agonistes dopaminergiques.

De même, les insomnies sont peu fiables dans le post-partum. Les patientes ont de toutes les façons le sommeil perturbé par les pleurs du nouveau-né, l'angoisse...

Concernant les douleurs abdominales perçues, les patientes avaient des difficultés à distinguer celles dues au traitement et celles dues tout simplement à « l'accouchement » (dans l'étude multicentrique européenne [109], le taux de douleurs abdominales représentent moins de 2% des patientes interrogées.)

Notons que Rolland 1991 [109], n'a pas relevé les effets indésirables suivants : insomnies, et anxiété. Afin de les comparer avec nos résultats nous avons recalculé nos taux d'effets indésirables, en excluant ces derniers symptômes. On obtient : **19 patientes (sur 52 soit 36% vs 27% étude 1991) sous bromocriptine, et 8 patientes (sur 47 soit 17% vs 16% étude 1991) sous cabergoline se plaignant de « vertiges, nausées, palpitations, céphalées, vomissements et hallucinations. »**

Dans notre étude, il n'a été recensé aucun accident « grave » de type AVC, infarctus du myocarde... lors de la prise d'agonistes dopaminergiques et en particulier la bromocriptine.

Les Etats-Unis ont retiré du marché la vente de la bromocriptine en 1994 [99]. Les durées d'hospitalisation étant très courtes aux Etats-Unis, les accidents de type ischémiques survenaient à domicile, du fait de sortie précoce. En France, les durées d'hospitalisation étant de plus en plus courtes, il nous semble important qu'une **surveillance soit mise en place dès l'introduction du traitement** (en particulier pour la bromocriptine). Si ce traitement débute chez des femmes à sorties précoces, il est important de prévenir la sage-femme d'HAD ou autre intervenant. Le professionnel devra surveiller la tension de la patiente ainsi que la bonne tolérance du traitement.

Par ailleurs, nous avons relevé le taux d'hémoglobine des patientes traitées, ce dernier pouvant justifier la présence d'effets indésirables. Néanmoins, ces valeurs sont à nuancer avec les données cliniques. **En effet, la tolérance de l'anémie et les signes cliniques sont variables selon les femmes.** Ainsi, seules les valeurs d'hémoglobine « extrêmes » (<7 g/dL) pourraient expliquer certains signes cliniques tels que vertiges, palpitations...

- **Les constantes lors de l'introduction du traitement:**

Dans notre enquête nous n'avons pas retrouvé de variations importantes des constantes. Il semble probable que les faibles variations observées seraient d'ordre « physiologiques » (régularisation de la tension, du pouls d'une accouchée...), comme le décrit l'article publié en 2010 par l'équipe d'anesthésie. A l'exception d'une

hypotension orthostatique importante qui a conduit à l'arrêt du traitement « Parlodel® ».

Les agonistes dopaminergiques n'entraîneraient pas de variation importante des constantes. L'étude randomisée, 1991, Rolland [109], est en accord avec notre conclusion. « Il n'y a pas d'interférence entre les médicaments et les constantes des patientes traitées ». [109]

- **Arrêt du traitement Parlodel :**

Nous retrouvons un taux important d'arrêt de la bromocriptine (23%) sur les 21 jours de traitement. Les mêmes résultats ont été retrouvés dans une étude randomisée, en double aveugle menée auprès de 136 patientes sous bromocriptine. 30 patientes l'ont interrompu (22%) et cet arrêt survient majoritairement dès le premier jour de traitement. Par ailleurs, on observe une diminution importante des effets indésirables lors de l'arrêt de la bromocriptine.

Dans cette étude, les patientes ayant reçues de la cabergoline, ont arrêté la prise du placebo dans 10% des cas. Dans notre essai, l'arrêt de la cabergoline était « impossible » puisqu'il s'agissait d'une prise unique.

Ceci pose la question des patientes souhaitant passer à l'allaitement maternel, alors qu'elles ont reçues 1mg de cabergoline. En effet, il n'est pas rare qu'une patiente « change d'avis », et désire allaiter son enfant. Or si cette dernière a pris du Dostinex®, (le temps de demi-vie étant très long 90h contre 7 h pour la bromocriptine), le processus de lactation sera difficile à remettre en place. Contrairement au traitement sous bromocriptine où un simple arrêt de prise et la mise au sein de l'enfant suffisent à mettre en route la lactation. Ceci explique pourquoi de nombreux services utilisent la cabergoline comme traitement de première intention dans les cas d'IMG et de MFIU et la bromocriptine chez les autres patientes.

- **L'efficacité des traitements :**

D'après l'étude de Kouchenour, 1980 [47], **en l'absence de traitement inhibiteur de la lactation, 30% des patientes se plaindront d'une tension mammaire, facilement calmées par des antalgiques et traitements locaux.** Cette « inconfort » décrit par les femmes non traitées, persisterait de 48 à 72 h [41, 42, 47]. Cependant, l'auteur n'évoque pas les différents « degrés » de tensions mammaires

(faible, modérée, importante). La proportion de patientes ayant eu recours à un traitement de deuxième ligne, (antalgiques et anti-inflammatoires), n'a pas été mentionnée dans ce travail.

Dans les premiers jours du post-partum (<J3), la majorité des accouchées sous bromocriptine et cabergoline, a une tension mammaire nulle (82% vs 87% respectivement). Si l'on regroupe les patientes avec une tension mammaire faible (score 1) et nulle (score 0), on atteint des taux comparables à ceux retrouvés dans la littérature (86% et 97%). L'étude de Rolland, 1991, a évalué la « symptomatologie mammaire », le jour de la sortie des patientes traitées (J3). Cette équipe retrouve 91% d'efficacité pour la cabergoline vs 83,8% pour le groupe Bromocriptine ($p<0,001$).

Ces résultats sont en accord avec les données de l'étude sur la physiologie de la lactation d' Houdebine 2007. [2]. La montée laiteuse survient surtout après le 3^{ème} jour du post-partum, jour où le taux de prolactine est le plus faible.

Lorsque la durée d'hospitalisation est plus longue (en particulier autour du 4ème jour), on observe une augmentation du nombre de plaintes concernant les tensions mammaires « moyennes » et « forte » (score 2, 10% dans les 2 groupes). Ce « pic de tension mammaire » à J4 est bien corrélé avec la montée laiteuse physiologique [2].

Concernant **l'écoulement spontané de lait** ; 35% des patientes sous Parlodel ont signalé un « faible écoulement » (score 1) contre 15% dans le groupe Dostinex. Toutefois, d'après la revue de la Cochrane, 2010 [44], l'écoulement lacté dans les premiers jours du post-partum serait plus **une sécrétion de « colostrum »** qu'un échec d'inhibition de la lactation. Houdebine, en 2007, le confirme: le colostrum, appelé aussi premier lait, est déjà produit avant la parturition, et est sécrété dans les premiers jours du post-partum.

Intéressons nous plus **précisément au taux d'échec d'inhibition de la lactation** chez les patientes sous bromocriptine et cabergoline. Comme dans « la littérature » nous avons classé les patientes selon **3 groupes** :

-échec de l'inhibition de la lactation

-réussite partielle

-réussite complète.

Nos questionnaires montrent des taux de réussite à 78% pour les patientes sous bromocriptine et 85% sous cabergoline. (p 80%)

Lorsque l'on compare la bromocriptine et cabergoline vs placebo, on retrouve les résultats suivants :

D'après l'équipe de Dewhurst [76] **la bromocriptine réduirait le risque de montée laiteuse dans les 7 jours du post-partum par rapport au placebo. (RR 0,36, 95% IC (0.24-0.54))**. On retrouve des résultats identiques dans les études de Rolland 1978 [82] et Weinstein 1976 [77]. D'autres études ont évalué l'efficacité de la bromocriptine, le taux de réussite varie entre 70 et 90%, **l'étude avec le plus grand nombre de patientes (Duchesne, 1981) retrouve un taux à 74%** (étude menée auprès de 370 patientes) [127].

Le taux de réussite d'inhibition de la lactation, chez les patientes sous cabergoline (vs placebo) atteint 86% [113, 124]. (Études randomisées menées auprès de 2 groupes de 40 patientes. 1mg de cabergoline vs placebo (0,19 IC [0,07-0,48])).

Dans l'étude comparative, prospective, randomisée multicentrique, en double aveugle de Rolland, 1991 [109] **le taux d'inhibition complète de la lactation atteint 78% pour les patientes sous cabergoline et 69% pour les patientes sous bromocriptine.**

Nos résultats diffèreraient de cette dernière étude due à une plus faible nombre de répondantes. Par ailleurs, nous n'avons pas effectué une étude en double aveugle.

- **L'Effet rebond :**

Enfin, à plus long terme, le taux « d'effets rebonds » serait similaire chez les patientes traitées par cabergoline ou bromocriptine (environ 4%). Le même taux d'effet rebond est retrouvé dans l'étude multicentrique [109] pour les patientes sous cabergoline (4%, 5 patientes sur les 136). En revanche pour les patientes sous bromocriptine, le taux de montée laiteuse est plus important après 15 jours (24%, 23/136). Cette différence, avec nos résultats, serait due à une durée de traitement plus courte dans l'essai de 1991 [109]. En effet dans cette étude, la durée de

traitement de la bromocriptine n'était que de 15 jours contrairement à notre enquête où la durée de traitement était de 21 jours).

Ces résultats sont en accord avec le dosage de la prolactinémie chez des patientes sous cabergoline et bromocriptine (annexes 14, étude 1991, Rolland, BJM). Si l'on interrompt le traitement de la bromocriptine au bout de 15 jours, le taux de prolactine réaugmente brutalement. Ceci expliquerait l'effet rebond observé chez ces patientes.

Une autre façon d'évaluer l'effet rebond chez les patientes est la prise ou non d'antalgiques et l'application de conseils locaux (bandage des seins, massage, application chaud-froid) en deuxième intention.

Dans notre enquête, 8 patientes sous bromocriptine ont du prendre des antalgiques vs 4 sous cabergoline. Cependant, cette prise d'antalgiques pouvait aussi être utilisée pour des douleurs de cicatrices, de contractions (et non pas mammaires). Par ailleurs, 10% des patientes ont eu (en plus du traitement par agonistes dopaminergiques) recours au bandage des seins, et ou à l'alternance chaud/froid, au massage afin de soulager la douleur mammaire.

« Dans la littérature », nous n'avons pas retrouvé d'études, évaluant le taux exact de patientes ayant recours à des traitements de seconde intention.

- **Dostinex et moment de la prise :**

Selon une étude prospective menée auprès de 100 patientes : 1mg de cabergoline administrée dans les **24heures suivants la délivrance inhiberait la montée laiteuse chez 94% des patientes**. Dans notre enquête, nous retrouvons des taux plus faibles, 85% de réussite complète si le comprimé est pris dans les premières 24h. Une autre étude menée en 2004, auprès de 80 patientes indique que la cabergoline 1 mg, réduit le risque d'échecs d'inhibition de la lactation par rapport à 0,5mg. (RR 0.14, 95% CI 0.003, 0.59). [113]

Cette différence de résultat seraient due à une faible cohorte de patientes, associée à des critères de « réussite du traitement » différents. En effet dans cet article, les auteurs ont classé les patientes selon 2 groupes : « échec » ou « réussite » de l'inhibition de la lactation. Alors que dans notre enquête nous les avons divisé en 3 groupes : « échec », « réussite partielle » et « réussite complète ».

En conclusion, il est conseillé d'administrer 1 mg de cabergoline, le plus tôt possible après l'accouchement (dans les 24 premières heures du post-partum).

- **Réussite et échec en fonction de la parité et du mode d'accouchement :**

D'après l'étude de Kouchenour en 1980 [47], la multiparité serait un facteur de risque d'échecs d'inhibition de la lactation. Dans notre enquête, nous tirons les mêmes conclusions. Cependant, nos résultats sont à moduler du fait de l'effectif de notre étude.

Le mode d'accouchement ne serait pas un facteur d'échec d'inhibition de la montée laiteuse. Cependant, il n'est pas rare d'observer une montée laiteuse plus « tardive » chez les femmes césarisées qui allaitent. Les patientes seraient plus fatiguées, la première mise au sein serait plus tardive et enfin certains morphiniques pourraient bloquer le début de la montée laiteuse [1, 2,3].

- **Posologie et mode de prise :**

Dans nos questionnaires, plusieurs éléments ont été signalés par les patientes et notamment en ce qui concerne la difficulté de prise, et la bonne observance du traitement Parlodel 2,5mg ®. En effet, la cabergoline a l'avantage d'être une prise unique (1mg = 2 comprimés) dans les premières 24heures. Contrairement à la bromocriptine, qui doit être prise pendant 21 jours et de façon fractionnée (1/2cp *4/ jour ou bien 1/2cp matin, 1/2cp midi, 1cp le soir).

Il est difficile d'assurer la bonne observance de ce dernier traitement, en particulier une fois de retour à domicile. Les mères sont plus préoccupées par le bien-être de leur nouveau-né que par leur traitement. Ceci explique notamment le taux important d'oublis de prise du Parlodel® (43% des patientes interrogées à J21). Ce taux important d'oubli peut aussi expliquer, le taux échec d'inhibition de la lactation plus important chez ces patientes.

- **Contraception et retour de couches**

Dans le mémoire de Mura [48], il est signalé que peu de professionnels se préoccupent du retour de couches des patientes traitées par agonistes

dopaminergiques. Celui-ci est plus précoce chez les patientes non allaitantes et en particulier chez celles qui reçoivent un traitement agoniste dopaminergique [2].

Le retour de couches chez ces femmes peut survenir autour du premier mois du post-partum. Le questionnaire de J21 ne nous permettait pas d'interroger les patientes sur ce sujet (car trop précoce). Il aurait été intéressant d'analyser les interactions possibles entre l'agoniste dopaminergique et la contraception hormonale.

Notons aussi que **la grossesse est une contre-indication à la prise de cabergoline**. Les risques de grossesse sont faibles dans les 21 premiers jours du post-partum (même chez les patientes non allaitantes). S'il y a grossesse, dès la première ovulation chez une femme ayant reçu de la cabergoline, nous estimons qu'il n'y aurait pas de risque majeur pour le fœtus.[111] En effet autour de J21 les doses de cabergoline sont très faibles et auront été majoritairement éliminées ($T_{1/2}=120h$). Cependant, les patientes doivent être informées de l'incompatibilité cabergoline/grossesse.

- **Enjeux économiques**

Face à une politique de limitation des dépenses, l'aspect économique est un point à prendre en compte. **Le « parlodel 2,5mg inhibition de la lactation » revient à 4,17 euros pour 21 jours de traitement. Quant à la cabergoline : « Dostinex 0,5mg », le prix s'élève à 37 euros pour 8 comprimés de 0,5mg** (en sachant que les patientes ne prennent que 2 comprimés pour bloquer la montée laiteuse). **Les deux traitements sont remboursables à 65%.**

- **Enjeux éthiques :**

Nous avons par ailleurs remarqué qu'en cas de complications après la sortie telles que les: effets rebonds, apparition d'une douleur mammaire, effets indésirables notables. Les patientes ne savaient pas toujours vers qui se tourner comme interlocuteur: médecin généraliste ? sage-femme ? gynécologue ? pharmacien ?

Il est important de donner aux patientes une information complète au sujet des agonistes dopaminergiques prescrits en suites de couches,

notamment sur les effets indésirables, la possibilité d'effets rebonds, les conseils locaux, la prise d'antalgique en cas de douleurs, l'arrêt du traitement au moindre doute.

Enfin, une question reste pour l'instant sans réponse : **Les patientes souhaitent-elles toutes un traitement inhibiteur de la lactation ou bien les méthodes de traitement local leur suffisent-elles? Sont-elles réellement tenues au courant des effets indésirables, des accidents possibles ?**

La prescription des ces traitements devrait prendre en compte les antécédents de chaque patiente, ainsi que leur avis.

Conclusion

Afin d'inhiber la montée laiteuse dans le post-partum immédiat nous avons analysés le rapport bénéfice-risque des deux agonistes dopaminergiques (la bromocriptine et la cabergoline). Nos résultats les plus probants sont les suivants :

Lorsque l'on débute le traitement inhibiteur de la lactation, la cabergoline est mieux tolérée que la bromocriptine. Les effets indésirables typiques des agonistes dopaminergiques sont retrouvés chez 36% des patientes sous bromocriptine (en particulier les vertiges, céphalées et nausées) vs 17% des patientes sous cabergoline.

Les taux de réussite des deux agonistes dopaminergiques s'élèvent à 78% pour la bromocriptine vs 85% pour la cabergoline. Afin d'optimiser l'efficacité du traitement sous cabergoline, il est recommandé de remettre 1mg aux patientes, dans les 24heures suivants l'accouchement.

Enfin, on retrouve le même taux d'effets rebonds chez les 2 groupes de patientes traitées (4%), (à condition que la durée de traitement soit de 21 jours à 2,5mg*2/j pour la bromocriptine).

Le recours systématique à des médicaments destinés à bloquer la lactation semble être une pratique largement répandue en France. La bromocriptine reste le traitement de première intention dans les maternités, malgré un meilleur rapport bénéfice-risque de la cabergoline. On explique cela principalement par le fait que ce dernier n'ait pas encore l'AMM dans le cadre de « l'inhibition de la lactation », du fait d'une certaine « habitude » des services, mais aussi du fait d'un coût plus important (37 euros les 8cp de 1mg vs 17euros les 21 jours de traitement sous bromocriptine).

Toutefois la bromocriptine n'est pas dénuée de risque, comme le démontre de nombreuses enquêtes de pharmacovigilance. L'Afssaps a notamment publié, il y a quelques semaines, suite à l'affaire du Mediator, une liste de médicaments faisant l'objet d'une vigilance et d'une surveillance accrue. « Le Parlodel 2,5 mg ® inhibition

de la lactation » et ses génériques en font partie. La prise systématique de ce traitement serait donc à remettre en question.

Quant à la cabergoline, elle aussi un dérivé de l'ergot de seigle, il est probable qu'elle fasse aussi l'objet d'une future enquête de pharmacovigilance.

Par mesure de précaution, que peut-on proposer aux patientes ne souhaitant pas allaiter ? Les études autour des méthodes d'inhibition de la lactation « non » médicamenteuses sont peu nombreuses. Toutefois, il semblerait que les traitements locaux (bandage des seins, port d'un soutien gorge adapté, non présentation de l'enfant au sein) associés à la prise d'antalgiques en cas de douleurs serait une alternative tout aussi efficace, à privilégier et dénuée de tout risque pour la patiente.

Bibliographie

- [1] Gremmo Féger G. Lactation humaine : nouvelles données anatomophysiologiques. *Médecine et enfance* 2006, vol. 26, n°9
- [2] : L Houdebine. Physiologie de lactation, unité de biologie du développement Paris Jouy en Josas, *EMC, Gyneco-obst*, 2007. 5-008-A-30
- [3] Thirion. L'Allaitement, *Ramsay*, Paris, 1980
- [4] Bonet, L. Foix L'Hélias, B. Blondel Allaitement maternel exclusif et allaitement partiel en maternité : la situation en France en 2003 *Archives de Pédiatrie*, Volume 15, Issue 9, September 2008, Pages 1407-1415 M.
- [5] D. Turck. Breast feeding: health benefits for child and mother, Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie¹, *Archives de pédiatrie* 12 (2005) S145–S165,
- [6] Martinet J, Houdebine L. La Lactation, *La Recherche* 1982 ; 131 : 300-10
- [7] Margaret C Neville. lactation and its hormonal control, *physiology of reproduction*, chapter 57, Elsevier 2007
- [8] M.-P. Michel, G. Gremmo-Féger, E. Oger, J. Sizun. Étude pilote des difficultés de mise en place de l'allaitement maternel des nouveau-nés à terme, en maternité : incidence et facteurs de risque. *Archives de Pédiatrie*, Volume 14, Issue 5, May 2007, Pages 454-460
- [9] Aillet, Watiere, Breastfeeding after reduction mammoplasty performed during adolescence. *Eur Gynecol Reprod Biol* 2002 : 101 :79-82.
- [10] Allaitement maternel, mise en œuvre et poursuite dans les 6 premiers mois de vie de l'enfant. Mai 2002, *rapport ANAES*

- [11] V. Rigourd, JF Magny, V. Boulinguez. Conseils pour l'allaitement. *EMC*, 2008, 8-0415, p12
- [12] Dr Vivencio Barrios , *Fundam Clin Pharmacol* 2010, 24, Suppl 1, 73, article consulté le 19 décembre 2010, "theme series article list", URL : <https://frodon.univ-paris5.fr/http/onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1472-8206.2009.00808.1.x/abstract>
- [13] Duckman S.Hubbard JF. The role of fluids in relieving breast engorgement without the use of hormones. *am J. Obstet Gynecol* 1950; 60: 200-204
- [14] Mass S. Breast pain. Engorgement, nipple pain and mastitis. *Clin Obstet Gynecol* 2004;47:676-82.
- [15] Departement Sante et Developpement de l'Enfant et de l'Adolescent , Mastite causes et prise en charge. 2004, Genève, Organisation Mondiale de la Sante
- [16] Thomsen AC, Espersen T, Maigaard S. Course and treatment of milk stasis, non infectious inflammation of the breast and infectious mastitis in nursing women. *Am J Obst Gynecol* 1984;149:492-5.
- [17] J. Ghisolfi, D. Turck, M. Vidailhet and Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. Promotion de l'allaitement maternel et informations destinées aux parents sur les préparations pour nourrissons : 2 politiques de communication incompatibles ?. *Archives de Pédiatrie*, Volume 16, Issue 7, July 2009, Pages 971-975
- [18] Barbara Glowczewski. Cachez ce sein que je ne saurais voir, 9 MOIS ET MOI, *Histoires de rêves et de perception* p. 253-260 174 | octobre-décembre 2005 : Moitiés d'hommes
- [19] Fanello. Critères de choix concernant l'alimentation du nouveau-né : une enquête auprès de 308 femmes. *Archives de pédiatrie* Volume 10, numéro 1 pages 19-24 (janvier 2003)

- [20] C. Duclos. Factors associated with the choice of breast or bottle feeding for hospitalized neonates. *Arch Pediatr*. 2002 Oct;9(10):1031-8.
- [21] Fairbank L, O'Meara S, Renfrew MJ, Woolridge M, Sowden AJ, Lister-Sharp D. A systematic review to evaluate the effectiveness of interventions to promote the initiation of breastfeeding. *Health Technol Assess* 2000; 4(25).
- [22] S.Douville,L.Levesque. Enquête sur les arrêts précoces de l'allaitement maternel à la maternité du Havre. 2008, *Elsevier Masson*, 1637-4088
- [23] L. Labordea, J. Fulcherib, N. Gelbert-Baudinoc. Intérêt du Breastfeeding Assessment Score pour la prédiction du sevrage précoce de l'allaitement maternel en France. *Archives de pédiatrie* 14 (2007) 978–984
- [24] Crost M, Kamininski M. L'allaitement maternel à la maternité en France en 1995. Enquête nationale périnatale, *Arch Ped* 1998;5:1316-1326.
- [25] Ndeye Awa Sylla THIOYE, Le vécu socio-économique des femmes qui allaitent artificiellement dans le cadre de la PTME (Prévention de Transmission Mère-enfant) au Sénégal. [Thèse], enquête réalisée de mars à juillet 2007.
- [26] Ball TM ; Wright AL. Health care cost of formula feeding in the first year of life. *Pediatrics*1999 ; 103(4pt2) : 870-6
- [27] Smith J. The economics of breastfeeding. *Australian Financial Review* 1997
- [28] Didier Lett et Marie-France Morel. Une histoire de l'allaitement. Paris, *Éditions de la Martinière*, 2006, 159 pages
- [29] Allaitement maternel et médicaments. G.Gremmo-Féger, M. Dobrzynski,M.Collet service de gynécologie, Pédiatrie de Brest, *La revue sage-femme* 2003, 2 : 256-265, vol 32,n°5.
- [30] Hale TW. Medications and mothers' milk. *Tenth edition.Pharma*, 2002 : 266-70

- [31] Hale TW. Drug therapy and breastfeeding: pharmacokinetics, risk factors, and effects on milk production. *Neoreviews*. 2004;5:e164.
- [32] Lee A, Moretti ME, Collantes A; ChongD, Mazotta P,Koren G, et al. Choice of breastfeeding and physicians' advice : a cohort study of women recieving propylthiouracil. *Pediatrics* 2000; 106:27-30
- [33] De Schuiteneer B., De Coninck N. Médicaments et allaitement. Ed Arnette Blackwell 1996.
- [34] C Damase-Michel, M Rolland, J Tricoire, C Azogui-Assouline .Médicaments et allaitement maternel. *Encyclopédie Médico-chirurgicale* 5-111-A-A-10, 2002,14p
- [35] MO Marcoux, E. Laporte-Turpin .La galactosémie congénitale : une révélation singulière. *Archives de pédiatrie*, Volume 12, numéro 2, pages 160-162 (février 2005)
- [36] Pr JM Saudubray. Leucinose, Orphanet, 2004, *département de pédiatrie clinique de génétique médicale*.
URL : <http://www.orpha.net/consor/> consulté le 13 Novembre
- [37] Amir LH. Maternal smoking and reduced duration of breastfeeding: a review of possible mechanisms. *Early Hum Dev* 2001;64(1):45-67.
- [38] Matheson I, Rivrud GN. The effect of smoking on lactation and infantile colic" (letter). *JAMA* 1989;261(1):42-3.
- [39] Hopkinson JM, Schanler RJ, Fraley JK, Garza C., "Milk production by mothers of premature infants:influence cigarette smoking". *Pediatrics* 1992;90(6):934-8.
- [40] Little RE, Anderson KW, Ervin CH, Worthington-Roberts B, Clarren SK. Maternal alcohol use during breast-feeding and infant mental and motor development at one year." *N Engl J Med* 1989;321(7):425-30.

- [41] Inhibition de la lactation après l'accouchement. Synthèse dossier, *La Revue prescrire* Juin 1995, Tome 15, N°152, p439-445
- [42] Rousier R. Inhibition de la lactation. Mémoire en vue de l'obtention du diplôme d'état de sage-femme ; 2007.
- [43] Berrebi A, Gassita L, Cohen M, Ayoubi JM, Fournié A. Inhibition de la lactation. In : Mise à jour en Gynécologie et Obstétrique, *CNGOF* . Paris : Vigot ;1997 p 295-307.
- [44] Oladapo OT, Fawole B. Treatments for suppression of lactation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD005937. DOI: 10.1002/14651858.CD005937.pub2
- [45] Pankaj Shrivastav, Korula George, N. Balasubramaniam, M. Padmini Jasper, Molly Thomas,A.S. Kanagasabhpathy. Suppression of Puerperal Lactation Using Jasmine Flowers (*Jasminum Sambac*), *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*
Volume 28, Issue 1, pages 68–71, February 1988
- [46] Niflugel, Gel dermique, *La revue Prescrire*, Mai 1991/tome 11 N°107, p236
- [47] Kouchenour NK. lactation suppression. *clinic obstet gynecol* 1980 ; 23(4) : 1045-1059.
- [48] Camille MURA. EPP en matière d'inhibition de la lactation dans le post-partum immédiat. *mémoire de sage-femme* Dijon, 2009
- [49] Swift K, Janke J. Breast binding... is it all that it's wrapped up to be?. *JOGNN - Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing*, 2003; 32(3):332–9.
- [50] Wang HC, An JM, Han Y, Huang LN, Zhao JW, Wei LX, et al. Multicentral randomized controlled studies on acupuncture at Shaoze (SI 1) for treatment of postpartum hypolactation. 2007;27(2):85—8.

- [51] Wei L, Wang H, Han Y, Li C. Clinical observation on the effects of electroacupuncture at Shaoze (SI 1) in 46 cases of postpartum insufficient lactation. *J Tradit Chin Med* 2008;28(3):168—72.
- [52] A randomised-controlled trial in Sweden of acupuncture and care interventions for the relief of inflammatory symptoms of the breast during lactation. Kvist LJ, Hall-Lord ML, Rydhstroem H, Larsson BW. *Midwifery* 2007;23(2):184—95.
- [53] J.-M. Stéphan. L'acupuncture autour de la naissance : bases scientifiques et état des lieux. 26 mars 2010, *La Revue Sage-femme* (2010) 9, 93—97
- [54] Traitement de la douleur de la montée laiteuse non souhaitée par homéopathie dans le post-partum immédiat. Berrebi A, Parant O, Ferval F, Thene M, Ayoubi JM, Connan L et al. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001; 30 : 353-357.
- [55] Tisanes bien les utiliser. *La revue prescrire*, article en une, Sept 2006 ; 26 (275) : 613
- [56] Bien utiliser les plantes en situation de soins, Prescrire rédaction, *La revue prescrire* ; août 2007, 27 : (288)
- [57] Bruneton J, Kuiper G. Famille des cannabinaées, le houblon. *Institut européen des substances végétales*, p4, Cachan 2002.
- [58] JM Griveaux. L'homéopathie pour calmer la douleur de la montée laiteuse, prescrire en question. *La revue prescrire*, 2005, 25(265) 465.
- [59] Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi. Effects of dehydroepiandrosterone-sulphate (DHEA-S) administration on puerperal lactation and maternal prolactin and estradiol levels. 1984 Oct;36(10):1935-42.
- [60] Healy M. Suppression lactation with oral diuretics. *Lancet* 1961; 1353
- [61] Lobo RA, Kletzky OA, Kaptein EM, Goebelsmann U.. Prolactin modulation of dehydroepiandrosterone sulfate secretion. *Am J Obstet Gynecol*. 1980 Nov 15;138(6):632-

[62] Koremblite, peiretti Fs. Prensa. Androgens in the inhibition of lactation. *Med argent Jun 22*;43(25):1982-3.

[63] Inhibition of lactation. Comparative study of an estro-androgen and of a diuretic. *Bruxelles Medical* Volume: 46 Issue: 51 (1966-12-18) p. 1258-1266. ISSN: 0068-3027

[64] Cominos DC et al. Suppression of post-partum lactation with furosemide. *S Afr Med J* 1976; 50: 251-252.

[65] Jacques DANGOUMAU, X, Pharmacologie Générale, Université Victor Segalen Bordeaux 2. édition 2006, ISBN N° 2-909176-24-

[66] R. G. MARCUS, SA MEDIESE TYD KRIF, Suppression of Lactation with High Doses of Pyridoxine., December 1975, p2345

[67] Inhibition of puerperal lactation: A comparative study of bromocriptine and pyridoxine. Boes EG. *S Afr Med J*. 1980 May 31;57(22):900-3.

[68] Pyridoxine for the suppression of lactation--a clinical trial on 1592 cases. Scaglione D, Vecchione A., *Acta Vitaminol Enzymol*. 1982;4(3):207-14.

[69] Elsener M, Ferrafiat M, de Bruyn M, Jouhet P, Robert Y, Rouge PE. Inhibition of postpartum physiological milk secretion by caffeine dihydroergocryptine and dihydroergotoxine.

[70] Centre Régional de Pharmacovigilance Nord - Pas de Calais. Peut-on prescrire du Vasobral® pour inhiber la lactation après un accouchement ?. *In Brèves en Pharmacovigilance* ; Numéro 24, août – octobre 2008.

[71] Melle MIRKOU Asmae, Pharmacovigilance et prescription des dérivés de l'ergot de seigle, dans l'inhibition de la lactation. *Mémoire du diplôme d'études spécialisées de pharmacie industrielle et biomédicale*, Juin 2009, Faculté de pharmacie de Lyon 1, [Thèse] n°28-2009

- [72] Morin P, Engelmann P, Coustenoble G, Lebrun, Gueris D. Letter: Inhibition of lactation by an antiprolactin substance. CB 154. *Nouv Presse Med.* 1975; 15;4 (39):2811-2.
- [73] Varga L.,Luttierbeck PM, Pryor JS, WennerR, Erb H. Inhibition of puerperal lactation with ergot alkaloids. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 1972;102:1284-5.
- [74] AVIS DE LA COMMISSION 8 décembre 2004, Lisuride, Laboratoires LISA-PHARM, HAS.
- [75] Monnier JC et coll. L'inhibition de la lactation par la bromocriptine. Influence sur la fonction gonadotrope du post-partum. *J gynecol obstet biol reprod* 1980; 9; 757-764
- [76] Dewhurst CJ, Harrison RF, Biswas S. Inhibition of puerperal lactation. A double blind study of bromocriptine and placebo. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1977;56(4):327-31.
- [77] Serum prolactin and the suppression of lactation.D. Weinstein, M. Ben-David, W. Z. PolishukBJOG: *An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, Volume 83, Issue 9, pages 679–682, September 1976
- [78] Hutchison, P Still, H. Lactation suppression with Bromocriptine. *New Zealand Medical Journal*; 1981; 94:309-10.
- [79] Walker S., Hibbard,BM, GroomG, Griffiths K., Davis RH. Controlled trial of bromocriptine, quineestrol and placebo in suppression of puerperal lactation. *Lancet* 1975; 2: 842-5
- [80] Berrebi A, Gassita L, Cohen M, Ayoubi JM, Fournié A. Inhibition de la lactation. In : Mise à jour en Gynécologie et Obstétrique, *CNGOF* . Paris : Vigot ;1997 p 295-307.

[81] Monnier JC et coll. L'inhibition de la lactation par la bromocriptine. Influence sur la fonction gonadotrope du post-partum. *J gynecol obstet biol reprod* 1980; 9; 757-764

[82] Rolland R, Schellekens LA., Inhibition of puerperal lactation by bromocriptine. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)*. 1978;216:119-30.

[83] Les Antiparkinsoniens. université de Lyon 1, 40 pages, consulté le 20 Décembre 2010.

URL : <http://ispb.univ-lyon1.fr/ms/volume2/23-antiparkinsoniens.pdf>,

[84] Nguyen C. Existe-t-il des alternatives à la bromocriptine ? Evaluation des pratiques au sein du réseau Périnatal Lorrain. *Diplôme d'Etat de sage-femme* ; Nancy 2006 : 100 pages+annexes.

[85] Optimisation de la prescription de bromocriptine en suites de couches, impact sur la qualité de la prise en charge des patientes . *diplôme d'Etat de Docteur en pharmacie* ; Toulouse 2008 : 120 pages+annexes.

[86] Thorbert G, Akerlund M. Inhibition of lactation by cyclofenil and bromocriptine. *Br J Obstet Gynaecol*. 1983;90(8):739-42.

[87] Venturini PL, Horowski R, Maganza C, Morano S, Pedretti E, Ragni N. Effects of lisuride and bromocriptine on inhibition of lactation and on serum prolactin levels: comparative double-blind study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1981 May;11(6):395- 400.

[88] Burckard E, Patrigeon RG, Felten D, Combourieu E, Escarment J. Convulsions due to a postpartum cerebral angiopathy associated with the administration of bromocriptine. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2003;22(1):46-9.

[89] Schobel HP, Schmieder RE, Hartmann S, Schächinger H, Luft FC. Effects of bromocriptine on cardiovascular regulation in healthy humans. *Hypertension*. 1995; 25 (5):1075-82

- [90] Nighoghossian N, Picot M, Baraza C, Felten D, Hermier M. Angiopathie cérébrale aiguë réversible du post-partum. *Revue Neurologique*. 2006 ; 162 (10) :1014-1018
- [91] Lucas C, Deplanque D, Salhi A, Hachulla E, Doumith S. Benign. Angiopathy of the puerperium: a clinicoradiological case associated with ingestion of bromocriptine. *Rev Med Interne*. 1996;17(10):839-41.
- [92] Dupin AC. « Ischémies aiguës et bromocriptine dans le post-partum: à propos de 5 cas. », *Th, D Méd*, Montpellier I ; 1996
- [93] Eickman FM. Recurrent myocardial infarction in a postpartum patient receiving bromocriptine. *Clin Cardiol*. 1992;15(10):781-3.
- [94] Willey Liss. DA agonists, Ergot derivatives : Bromocriptine, Movement disorders Inc, Vol 17, Suppl 4, 2002, p 53-67.
- [95] Reeves RR, Pinkofsky HB. Postpartum psychosis induced by bromocriptine and pseudoephedrine. *J Fam Pract* 1997;45:164-6.
- [96] Boyd A. Bromocriptine and psychosis: a literature review. *Psychiatr Q* 1995;66:87-95.
- [97] Rains, Christopher P.; Bryson, Harriet M.; Fitton. Cabergoline: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Potential in the Treatment of Hyperprolactinaemia and Inhibition of Lactation. Andrew, *Institution Adis International Limited*, Auckland, New Zealand, 49(2):255-279, February 1995.
- [98] PARLODEL 2,5 mg, inhibition de la lactation, comprimé sécable, direction de l'évaluation des actes et produits de santé, Avis 9 mai 2007, *HAS Commission de la transparence*
- [99] FDA Drug Bulletin: post-partum hypertension seizures, strokes reported with bromocriptine. *FDA Drug Bull* 1994; 14:3-4

[100] Commission de la transparence “avis de la commission du 7 juillet 2004” disponible sur le site: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031957.pdf>, consulté le 9 novembre 2010

[101] Martindale. The extra pharmacopoeia 30th edition. *The pharmaceutical Press*, London 1993:1169

[102] Graille V, Lapeyre-Mestre M, Lamarque V, Fournié A, Montastruc JL. A propos d'une enquête de pharmacovigilance sur la bromocriptine utilisée dans l'inhibition de la lactation. *La lettre du pharmacologue*. 1995 ; 9 (1) : 16-17.

[103] Fabienne Ory-Magne, Christine Brefel-Courbon, Olivier Rascol. L'évaluation des agonistes dopaminergiques. 1 (5) : 145-8, Pôle Neurosciences, CHU de Toulouse, *neurologie.com* | vol. 1 n°5 | septembre 2009

[104] *British National Formulary* N°29 (March 1994): 292

[105] Jeffcoate TNA et coll. Puerperal thromboembolism in relation to the inhibition of lactation by estrogen therapy, *Br Med J* 1968; 4;19-25

[106] Morin P et coll. inhibition de la montée laiteuse par la bromocriptine et fécondité ultérieure. *Presse Med* 1978; 7 (41):3779

[107] Elton RL et coll. Is bromocriptine teratogenic?. *Ann Inter Med* 1979; 91 : 791

[108] Turkalj et coll. Surveillance of bromocriptine in pregnancy. *JAMA* 1982; 247: 1589-1591

[109] Rolland R, Piscitelli G, Ferrari C, Petroccione A. Single dose cabergoline versus bromocriptine in inhibition of puerperal lactation: randomised, double blind, multicentre study European Multicentre Study. *BMJ*. 1991;302:1367-71

- [110] Melis GB, Mais V, Paoletti AM, Beneventi F, Gambacciani M, Fioretti P. Prevention of puerperal lactation by a single oral dose of the new prolactin-inhibiting drug: Cabergoline. *Obstetrics and gynecology*, 1988; 71:311-4.
- [111] Bracco PL, Armentano G, Pellegrini A, Sugliano GC, Tornatore GP. Cabergoline in the inhibition of lactogenesis and suppression of lactopoiesis. *Minerva Ginecol*. 1997; 49(10):469-73.
- [112] Bozhinova S, Porozhanova V, Penkov V. Dostinex - the most effective medicine for inhibition of postpartal lactation. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2001;40(4):11-4.
- [113] Bravo-Topete EG, Mendoza-Hernández F, Cejudo-Alvarez J, Briones-Garduño C. Cabergoline for inhibition of lactation. *Cir*. 2004;72(1):5-9.
- [114] Protocoles en Gynécologie Obstétrique, *Conseil National des Gynécologues et Obstétriciens Français*. Issy-les-Moulineaux : Masson ; 2007.
- [115] Webster, Jonathan. Comparative Review of the Tolerability Profiles of Dopamine Agonists in the Treatment of Hyperprolactinaemia and Inhibition of Lactation. Institution Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, England. *Source Drug Safety*. 14(4):228-238, April 1996,
- [116] Inmaculada Baeza Pertegaz, MD, José Manuel Goikolea Alberdi, MD, Eduard Parellada Rodón, MD, PhD. Is cabergoline a better drug to inhibit lactation in patients with psychotic symptoms? *Revue de psychiatrie & de neuroscience* Vol. 27, no 1, 2002
- [117] Rascol O, Slaoui T, Regragui W, Ory Magne F, Brefel Courbon C, Montastruc JL Dopamine agonists. Handbook of Clinical. *Neurology* 2007 ; 84 : 73-92.
- [118] Inmaculada Baeza Pertegaz, MD, José Manuel Goikolea Alberdi, MD, Eduard Parellada Rodón, MD, PhD. Is cabergoline a better drug to inhibit lactation in patients with psychotic symptoms? Letter to the Editors Correspondance, , Barcelona, Spain, *Revue de psychiatrie & de neuroscience* Vol. 27, no 1, 2002

- [119] Chang SC, Chen CH, Lu ML. Cabergoline-induced psychotic exacerbation in schizophrenic patients . *Gen Hosp Psychiatry*. 2008; 30(4):378-80.
- [120] Kaushik P, Soule MR, Ellison WA, Ahmed B, Kaushik R. Cabergoline-associated erythema nodosum. *Ann Pharmacother* . 2008;42(2):284-7.
- [121] Al-Zubaidi AS, Afandi B. Severe digital vasospasm caused by cabergoline. *Saudi Med J*. 2005;26(7):1153-5
- [122] Buhendwa L, Zachariah R, Teck R, Massaquoi M, Kazima J, Firmenich P. Cabergoline for suppression of puerperal lactation in a prevention of mother-to-child HIV-transmission programme in rural Malawi. *Trop Doct*. 2008;38(1):30-2.
- [123] R. Serreau, Drugs during preeclampsia. Fetal risks and pharmacology? *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. Volume 29, Issue 4, April 2010, Pages e37-e46 ?
- [124] Caballero Gordo A, Lopez-Lazareno N, Calderay M, Caballero Gordo JL, Mancheno E, Sghedoni D, Cabergoline a single dose inhibition of puerperal lactation. *J reprod med* (in press) 1991, 36, 717-21.
- [125] Giorda G, De Vincenttis S, Motta T, Casazza S, Fadin M, D'Alberton A. Cabergoline vs bromocriptine in suppression of lactation after cesarian delivery. *Gynecol obstetric investigation* 1991; 31, 93-6
- [126] Bracco PL, Armentano G, Pellegrini A, Sugliano GC, Tornatore GP. Cabergoline in the inhibition of lactogenesis and suppression of lactopoiesis, *Ginecologia e Ostetricia*, 1996
- [127] Duchesne, Leke R., Bromocriptine mesylate for prevention of post-partum lactation, *obstetric gynecol*, 1981, 57, 464-7.

Annexes

Annexes 1 : Principales caractéristiques des agonistes dopaminergiques :

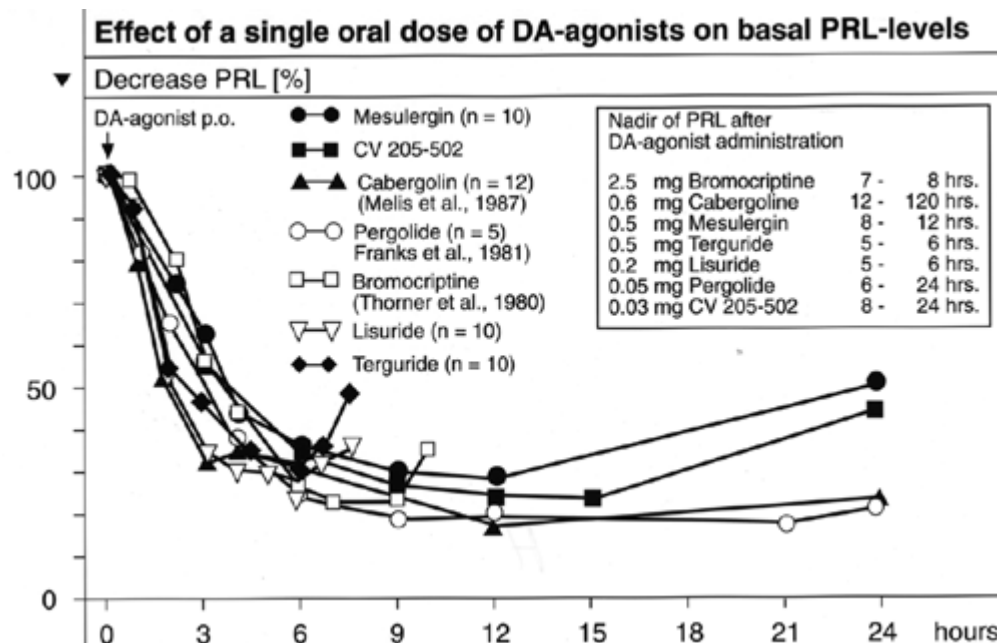
Tableau 1. Principales caractéristiques des AD

Agonistes	Dose quotidienne recommandée (mg)	Nbre prises par jour	Voie d'administration	Demi-vie d'élimination (h)	Affinité pour les récepteurs				
					D1	D2	5-HT	$\alpha 1$	$\alpha 2$
Apomorphine (Apokinin®)	*	*	Sous-cutanée	0.5	++	++	0/+	0/+	++
Bromocriptine (Parlodel®)	10-60	3	Per os	3-8	-	++	++	++	++
Cabergoline	2-6	1	Per os	65-110	0/+	+++	++	++	++
Dihydroergocryptine	30-120	3	Per os	15	+/-	++	++	++	++
Lisuride (Dopergine®)	1-5	3	Per os	2-3	0/+	+++	+++	+++	+++
Pergolide (Celance®)	1.5-4	3	Per os	20	+	+++	+++	+++	+++
Piribédil (Trivastal®)	150-300	3	Per os	21	0/+	+++	0	0/+	++
Pramipexole (Sifrol®)	1.05-3.1	3	Per os	8-12	0/+	+++	0/+	0/+	++
Ropinirole (Requip®)	6-24	3	Per os	6-8	0	+++	0	0	0
Rotigotine (Neupro®)	8-16	1	Transdermique	3	+++	+++	0	0	0

* Non applicable à cette molécule, 5-HT Récepteurs sérotoninergiques, disponibles en France.

Fabienne Ory-Magne, L'évaluation des agonistes dopaminergiques, 1 (5) : 145-8, Pôle Neurosciences, CHU de Toulouse *neurologie* | vol. 1 n°5 | septembre 2009

Annexes 2 :



Inhibition de la libération de prolactine après une seule administration orale de différents agonistes de la dopamine. Les agonistes de la dopamine se différencient au niveau de leur action et de leur demi-vie biologique.

Annexes 3 :

Proportion de femmes allaitantes en France, à la sortie de la maternité :

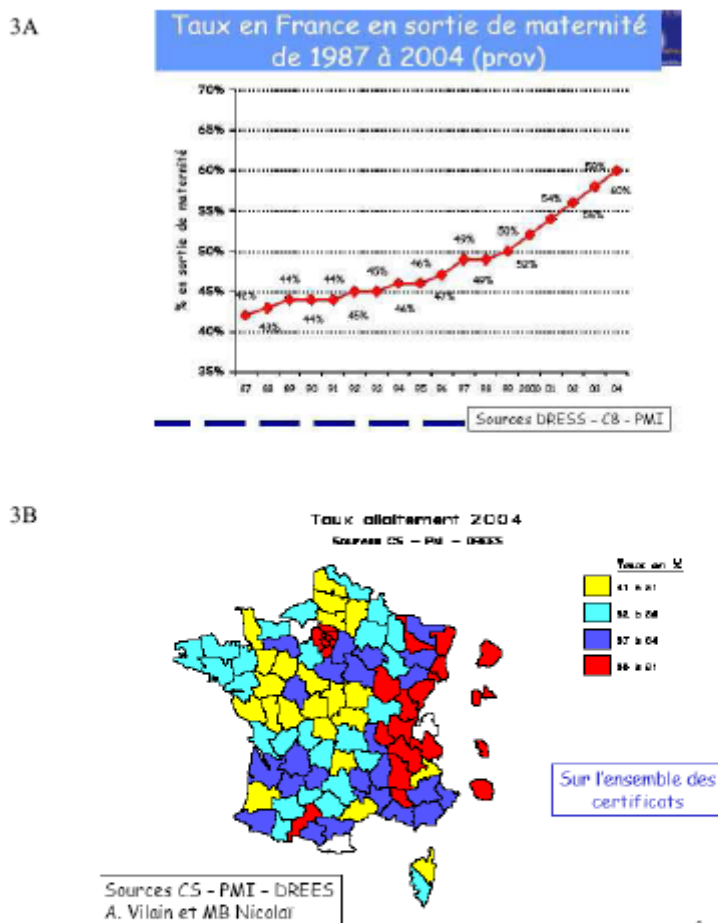


Figure 3: Taux d'allaitement en France

(D'après http://www.reseau-naissance.com/joomla/images/duree_bb.pdf (10)

consulté le 01 août 2009)

CS : Certificat de Santé

PMI : Protection Maternelle et Infantile

DRESS : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques

Annexes 4 :

Effets secondaires de la bromocriptine et de la cabergoline chez les femmes atteintes d'hyperprolactinémie

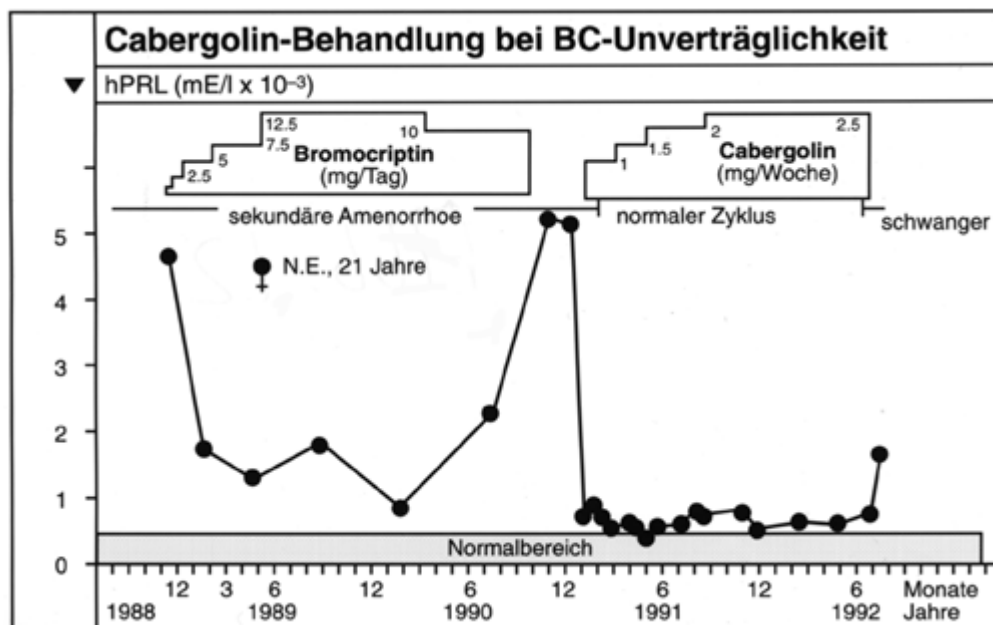
Effet	Bromocriptine		Cabergoline	
	(n = 231)Patientes (%)		(n = 221)	
Nausées	115	(50)	68	(31)
Vomissements	22	(10)	10	(4)
Constipation	21	(9)	15	(7)

Céphalées	68	(29)	66	(30)
Vertiges	59	(26)	55	(25)
Troubles gastro-intestinaux	45	(20)	34	(15)
Faiblesse	41	(18)	29	(13)
Douleurs mammaires	12	(5)	10	(4)
Dépression	4	(2)	7	(3)
Bouffées de chaleur	5	(2)	7	(3)

Sources: Webster et al., N. Engl. J. Med. 331 (1994), 904

Annexes 5 :

Traitement à la cabergoline en cas d'intolérance à la bromocriptine chez les femmes atteintes d'hyperprolactinémie.



Annexes 6 :

Tableau récapitulatif des récepteurs dopaminergiques au niveau du Système nerveux central (SNC) et périphérique (SNP)

SNC	SNP
Le système moteur extra-pyramidal : (récepteur de type D1) Responsable de la régulation du tonus musculaire et de la coordination des mouvements.	Des vaisseaux (récepteurs D5) : vasodilatation (rénale essentiellement).
Le système limbique (récepteur D1, D2, D3, D5) qui joue un rôle important dans la régulation du comportement.	Du coeur (récepteurs D5) : renforcement des contractions
La stimulation des récepteurs D2 de la CTZ est suivie de nausées et de vomissements	De l'intestin : diminution du péristaltisme par inhibition présynaptique du parasympathique et de la libération de motiline.
- Les récepteurs hypophysaires (D2) du faisceau hypothalamo-hypophysaire participent à la régulation des sécrétions ante-hypophysaires. Leur stimulation entraîne : -l'inhibition de la sécrétion de prolactine et l'arrêt de la lactation -la sécrétion d'hormone de croissance.	

Annexes 7:

Article de Pharmacovigilance :[130]

Le cinquième Congrès commun de la Société de Physiologie de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (P2T) du 23 au 25 mars 2010.

Dérivés de l'ergot de seigle et Inhibition de la lactation : toujours des effets indésirables !

Jean-Louis Montastruc

En 1994, la FDA avait retiré à la bromocriptine (Parlodel°, Bromo-Kin°) l'indication « inhibition de la lactation » à la suite de la mise en évidence d'effets indésirables (EI) "graves". A cette date, l'analyse de la Banque Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) avait permis au CRPV de Toulouse de confirmer les risques cardiovasculaires et neuropsychiatriques de ce dérivé ergoté. Le CRPV de Lyon a étudié les déclarations d'EI des ergotés (utilisés dans l'indication « inhibition de la lactation ») dans la BNPV entre 1993 et 2008. Il a trouvé 197 notifications aux CRPV français concernant, non seulement la bromocriptine, mais aussi la dihydroergocryptine (Vasobral°) et le lisuride (Arolac°). Ce chiffre de 197 s'avère presque 2 fois plus élevé que le nombre d'EI déclarés entre 1985 et 1993, période de l'enquête toulousaine. Dans 39% des observations, l'EI était « grave », avec notamment 2 décès ! Les risques sont cardiovasculaires (infarctus du myocarde), neurologiques (AVC, angiopathie cérébrale) ou encore psychiatriques (crises comitiales, psychoses). Un mésusage est trouvé dans 45 cas, avec notamment des prescriptions en présence de facteurs de risque connus comme tabac, obésité...

Malgré les recommandations, il persiste encore beaucoup d'EI « graves » (et aussi mortels) avec les ergotés utilisés dans la lactation. Ce travail souligne aussi une utilisation hors AMM de la dihydroergocryptine et de la cabergoline (Dostinex°)

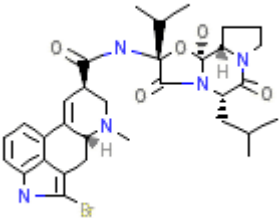
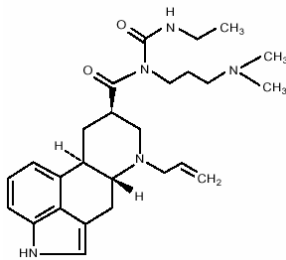
(Fundam Clin Pharmacol 2010, 24, Suppl 1, 73).

Consulté le 20 Décembre 2010

http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/BIP_2010_No2.pdf

Annexes 8 :

Tableau récapitulatif des deux molécules : bromocriptine et cabergoline

DCI	BROMOCRIPTINE	CABERGOLINE
		
	Parlodel inhibition de la lactation 2,5mg cp sec	Dostinex 0.5mg cp
Mode d'action :	<i>La Bromocriptine</i> est un agoniste dopaminergique. Au niveau hypothalamohypophysaire, elle freine la sécrétion de la prolactine et réduit l'hyperprolactinémie, qu'elle soit d'origine physiologique (grossesse, post-partum) ou pathologique.	<i>La Cabergoline</i> est un agoniste dopaminergique D2 dérivé de l'ergot de seigle, doté d'une activité inhibitrice puissante et prolongée de la sécrétion de prolactine. Il agit par stimulation directe des récepteurs D2-dopaminergiques au niveau des cellules lactotropes de l'hypophyse, en inhibant la sécrétion de prolactine. L'abaissement de la prolactinémie est proportionnel à la dose en ce qui concerne l'intensité et la durée de son action.
Pharmacocinétique :	-Le taux d'absorption estimé est compris entre 75 et 95 %. -Le maximum de la concentration plasmatique est atteint en 1 h 30 environ. -Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 96 %. Le produit présente une forte	-Le produit est absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal avec une concentration plasmatique maximale de radioactivité entre 0,5 et 4 heures -La liaison aux protéines plasmatiques est de 41 à 42 % - éliminés dans les urines et les fèces

	affinité tissulaire. L'élimination a lieu essentiellement par voies biliaire et fécale	
Temps de demi-vie plasmatique:	6 à 8 heures	68 et 115 heures <i>La variabilité interindividuelle est très grande.</i>
Indications :	Prévention ou inhibition de la lactation physiologique pour raison médicale, dans : - le post-partum immédiat (ablactation) ; - le post-partum tardif (sevrage).	- Hyperprolactinémie idiopathique. - Hyperprolactinémie liée à la présence d'un microadénome ou d'un macroadénome hypophysaire, et leurs manifestations cliniques : - chez la femme : galactorrhée, oligo ou aménorrhée, infertilité ; - chez l'homme : gynécomastie, impuissance.
AMM pour inhibition de la lactation :	OUI	NON
Effets indésirables :	Psychiatrique : confusion, agitation psychomotrice, hallucinations Neurologique : céphalées, sensation vertigineuse, assoupissement, Somnolence, insomnie Vasculaires : hypotension orthostatique, syndrome de Raynaud (rare) Gastro-intestinaux : nausée,	Ces effets sont communs à tous les agonistes dopaminergiques. Les effets les plus fréquents sont : - nausées et vomissements ; - céphalées, étourdissements/vertiges ; - douleurs abdominales et constipation ; - asthénie. - Somnolence, insomnie

	constipation, vomissement <i>En général ces effets indésirables sont doses dépendant et diminue avec la diminution de la posologie.</i>	<i>Les symptômes rapportés surviennent habituellement dès les premiers jours de traitement, ne nécessitent en général pas son interruption et disparaissent, pour la plupart, avec sa poursuite.</i>
Interactions médicamenteuses :	• Contre-indiqué : -phénylpropanolamine. <i>(n'existe plus en France traitement anciennement utilisé pour décongestionnant nasal)La patiente risque des de développer des crises hypertensives et vasoconstriction.</i> - Neuroleptiques antiémétiques et antipsychotiques <i>Ces médicaments sont des antagonistes réciproques des agonistes dopaminergiques</i> • Déconseillé : -Macrolides (sauf spiramycine), <i>augmentation des concentrations plasmatiques de cabergoline avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.</i> -Alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine,	Idem

	<i>méthylergométrine) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées</i>	
Contre-indications absolues :	• Hypersensibilité à la bromocriptine ou à d'autres alcaloïdes de l'ergot de seigle. • Pour le traitement à long terme : signe de valvulopathie cardiaque décelé lors d'une échocardiographie réalisée avant le traitement. • Toxémie gravidique, hypertension du post-partum ou puerpérale. • Insuffisance coronaire. • Patients ayant des troubles psychiques sévères (et/ou des antécédents psychiatriques), présentant des facteurs de risque vasculaire ou une artériopathie périphérique.	• Hypersensibilité connue à la cabergoline ou à l'un des constituants de ce médicament. • Pour un traitement à long terme : signe de valvulopathie cardiaque décelé lors de l'échocardiographie préalable au traitement.
Contre-indications relatives :	La plupart des incidents ou accidents cardiovasculaires observés sont survenus chez des patientes présentant des facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle, tabagisme, obésité), une artériopathie	

	périphérique, ou traitées de façon concomitante par des médicaments vasoconstricteurs.	
Posologie :	- Post-partum immédiat : $\frac{1}{2}$ comprimé le premier jour, 1 comprimé le 2^e jour, puis 2 comprimés par jour en 2 prises pendant 14 jours - Au cas où une discrète sécrétion lactée réapparaît 2 à 3 jours après l'arrêt du traitement, celui-ci peut être repris à la même posologie pendant une semaine. <i>Pour améliorer la tolérance, l'administration du médicament doit se faire au milieu du repas</i>	- Post-partum immédiat : 1mg en 1 prise dès J0-J1 - Sevrage : (si lactation déjà installée) : 0,25mg*2/jour pendant 2 jours. <i>Pour améliorer la tolérance, l'administration du médicament doit se faire au milieu du repas, de préférence le soir, ou au coucher avec une légère collation.</i>
Coût :	Liste I - Remboursable à 65 % - Prix : 4,17 €.	Liste I - Remboursable à 65 % - Prix : 37.00 € (8 comprimés).
Droit d'être prescrit par une sage-femme	OUI	NON

Annexes 10 :

« BAS : Breastfeeding assessment score » : score permettant d'évaluer le risque de sevrage précoce chez les patientes débutant un allaitement maternel en suites de couches.

Items constitutifs du Breastfeeding Assessment Score (N = 4)	
Items	Points ^a
<i>Âge maternel</i>	
< 21 ans	0
21–24 ans	1
> 24 ans	2
<i>Expérience antérieure d'allaitement</i>	
Échec	0
Aucune	1
Succès	2
<i>Difficultés de tétées pendant le séjour en maternité</i>	
À chaque tétée	0
À la moitié des tétées	1
< 3 tétées	2
<i>Intervalle entre les tétées (h)</i>	
> 6	0
Entre 3 et 6	1
< 3	2
<i>Nombre de biberons donnés à la maternité</i>	
≥ 2	0
1	1
0	2
<i>Antécédent de chirurgie mammaire</i>	–2
<i>Hypertension artérielle en cours de grossesse^b</i>	–2
<i>Utilisation de ventouse lors de l'accouchement</i>	–2

L. Laborde et al. / Archives de pédiatrie 14 (2007) 978–984

Annexes 11 :

Pharmacovigilance liste des médicaments publiés par l'Afssaps :



SUIVIS RENFORCES / ENQUETES DE PHARMACOVIGILANCE EN COURS

Alertes aux lecteurs

Tous les médicaments disponibles sur le marché en France font l'objet d'une surveillance dans le cadre de la pharmacovigilance.

Figurent sur la liste ci-dessous des médicaments ou classes de médicaments faisant l'objet, à ce jour, d'un suivi renforcé ou d'une enquête de pharmacovigilance :

- soit parce que les autorités sanitaires ont jugé nécessaire, à titre préventif, de renforcer ce suivi
- soit parce que des signaux de risque ont été détectés, justifiant une vigilance accrue.

Les motifs du renforcement de cette surveillance sont précisés dans le tableau ci-dessous ainsi que les actions en cours ou envisagées, résultant de cette surveillance.

Ces médicaments bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché : le bénéfice qu'ils apportent aux patients dans leurs indications thérapeutiques est donc jugé plus important que le risque lié à son utilisation car c'est le critère essentiel permettant la délivrance et le maintien de l'autorisation de mise sur le marché.

Aussi, la présence d'un médicament sur cette liste est-elle une garantie pour les patients. Cela signifie qu'il existe une surveillance particulièrement proactive de ce médicament, et que les mesures adaptées seront prises si nécessaire.

Cela ne doit en aucun cas conduire les patients à qui il a été prescrit un de ces médicaments à interrompre sans avoir préalablement pris conseil auprès de leur pharmacien et/ou consulté leur médecin.

LISTE DES MEDICAMENTS

CTPV : Comité technique de pharmacovigilance
 CNPV : Commission nationale de pharmacovigilance
 CTEIP : Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
 CNSP : Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes
 PGR : Plan Gestion des Risques
 Fiche PGR-P : fiche PGR publique

45	PARLODEL® et génériques (bromocriptine) - 26/06/1981 - 19/08/1988	Inhibition de la lactation	Nationale	NON	NON	Enquête de PV en cours : risques de complications neuro-vasculaires	Examen par le CTPV prévu en 2011 Réévaluation du B/R envisagée
----	--	----------------------------	-----------	-----	-----	--	---

Annexes 12 :

Taux d'effets indésirables chez les patientes traitées par bromocriptine ou cabergoline

Etude prospective multicentrique, menée auprès de 272 patientes [109].

Sign/symptom	No of adverse events	
	Women receiving cabergoline (n=136)	Women receiving bromocriptine (n=136)
Dizziness	8	17
Vertigo	1	2
Symptomatic hypotension		1
Palpitation	1	
Headache	7	6
Nausea	2	10
Vomiting		3
Abdominal pain	2	
Epigastric pain	1	1
Drowsiness	1	
Other	2	4
Total	25*	44†

*Occurring in 22 women.

†Occurring in 36 women.

Annexes 13 :

Lettre d'informations destinées aux patientes souhaitant participer à l'étude :

LETTRE D'INFORMATION DESTINEE AUX ACCOUCHEES

ETUDE 2010-2011 « Inhibition de la montée de lait dans le post-partum »

Chère Madame,

Il vous a été prescrit récemment du « PARLODEL® » ou « DOSTINEX® » afin de bloquer votre montée laiteuse compte tenu du mode d'allaitement que vous avez choisi. C'est la raison pour laquelle je sollicite votre participation au travail de recherche de fin d'études que j'effectue, en qualité d'étudiante sage-femme. Cette étude a pour objectif de déterminer le traitement le plus efficace et le mieux toléré lors de l'inhibition de la lactation. Pour cela, mon directeur de mémoire et moi-même avons choisi de comparer plusieurs méthodes médicamenteuses.

Si vous acceptez de participer à cette étude, quelques questions vous seront posées ponctuellement au cours de votre séjour en maternité.

Après votre sortie et avec votre accord préalable, je vous contacterai par téléphone ou par mail, 2 à 3 semaines après votre sortie de la maternité, afin de recueillir vos impressions sur votre traitement et ses effets.

Votre participation à cette étude est entièrement volontaire et si vous ne souhaitez pas y participer, il suffira de le préciser à la sage-femme, cela n'influencera en aucune manière la qualité des soins que vous recevrez.

Les données vous concernant et recueillies dans le cadre de cette étude seront codées de façon à garantir leur confidentialité (votre nom n'apparaîtra jamais).

Vos données nominatives nous serviront exclusivement pour l'envoi du questionnaire. Une fois l'étude terminée, elles seront détruites.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous voudrez bien porter à cette lettre et de votre participation à la réalisation de cette étude, qui a pour unique but d'améliorer la prise en charge de l'inhibition de la montée laiteuse dans le post-partum sur le plan national.

Je vous prie d'agréer l'expression de mes salutations distinguées

Brune Galouzeau de Villepin

Etudiante sage-femme, Ecole Baudelocque

Université de médecine Paris 5 René Descartes

brunegdv@gmail.com

P.S. : Si vous souhaitez recevoir les résultats de cette étude, il vous suffit de remplir le coupon ci-joint. Nous vous l'adresserons au cours de l'été 2011.

.....

QUESTIONNAIRE DESTINE AUX ACCOUCHEES:

N° ACCOUCHEMENT :

☐ PARLODEL

☐ DOSTINEX

(à remplir par la sage-femme)

Merci de bien vouloir remplir ce questionnaire durant votre séjour en suites de couches.

Il sera à remettre à la sage-femme lors de la sortie de la maternité.

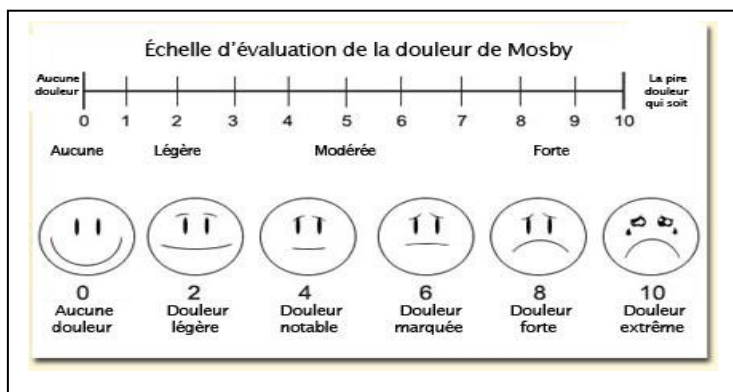
Ressentez-vous lors de la prise du médicament des.....? (Cocher)

	J0	J1	J2	J3	J4
					
• nausées					
					
• vertiges					
• palpitations					
					
• maux de tête					
					
• vomissements					
					
• douleurs abdominales					
					
• anxiété					

- **Pour les patientes sous « Parlodel »:**

Avez-vous interrompu le traitement ? Si oui pour quelles raisons ?

Avez-vous observé une amélioration depuis l'arrêt du traitement ?



Cette échelle est notée de 0 (douleur aux seins nulle) à 10 (douleur extrême aux seins). Avec tous les intermédiaires possibles.

- **Cochez : Où situez-vous la douleur ressentie aux seins?**

Douleurs mammaires	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
0								
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								

- **A quel niveau du sein avez-vous mal? Localiser la douleur sur les schémas suivants:**



• **Cochez :**

Tensions mammaires	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
Seins non tendus								
Seins tendus uniquement à la palpation								
Tension mammaire importante, empêchant une activité du quotidien								

• **Avez-vous une sécrétion spontanée de lait?**

Sécrétion spontanée de lait	OUI	NON
-Absence d'écoulement		
-Qq. gouttes< 3 jours		
-Sécrétion importante<3 jours		
-Sécrétion importante>3 jours		

Aspect, coloration :

- ☐ Colostrum (jaunâtre)
- ☐ Lait (transparent, blanchâtre)
- ☐ Écoulement absent

Quels sont les conseils que l'on vous a donnés pour éviter la montée laiteuse?

Traitements locaux :

- ☐ Bandage des seins
- ☐ Soutien gorge adapté
- ☐ Application locale du « froid, chaud »
- ☐ Restriction hydrique
- ☐ Osmogel®
- ☐ Massage des seins
- ☐ Autres.....

Quels sont ceux que vous appliquez:

- ☐ Bandage des seins
- ☐ Soutien gorge adapté
- ☐ Application locale du « froid, chaud »
- ☐ Restriction hydrique
- ☐ Osmogel®
- ☐ Massage des seins
- ☐ Autres.....

-Date d'accouchement :

-Nom :

-Date de Naissance :

-Email :

Merci d'avoir bien voulu remplir ce questionnaire.

Les résultats de cette étude seront communiqués à partir de Mai 2011. Si vous souhaitez recevoir un exemplaire de ce mémoire ou pour toutes autres questions merci de me contacter :

Brune Galouzeau de Villepin,

Etudiante sage-femme de l'école Baudelocque/Port-Royal , faculté de médecine de Cochin

brunegdv@gmail.com

QUESTIONNAIRE J21

1) Motif de l'allaitement artificiel :

† motif personnel ? :

† motif médical ? :

2) Y a t il des éléments que vous souhaiteriez me signaler depuis votre sortie ?

-ré hospitalisation ?

-arrêt de l'allaitement artificiel, passage à l'allaitement maternel ?

-.....

3) Quels traitement prenez-vous actuellement ? (Oui=O ; Non=N)

-Antalgiques(paracétamol, doliprane...)

-Anti-inflammatoire (Aspirine,...)

-Morphinique ?

-Fer ? Magnésium ?

-Antibiotiques ?

-Parlodel ?

-Autres :

.....

.....

4) Tension mammaire ?

Codez de 0 à 2 :

0=Seins non tendus

1=Seins tendus uniquement à la palpation

2=Tension mammaire importante, empêchant une activité du quotidien

5) Avez-vous eu une sécrétion spontanée de lait ?

Sécrétion spontanée de lait :
-Non
-Qq. gouttes< 3jours
-sécrétion importante<3jours
-sécrétion importante>3jours

6) Avez-vous ressenti des effets indésirables de la liste suivante :

- céphalées.....
- vomissements.....
- nausées.....
- palpitations.....
- douleurs abdominales.....
- anxiété.....
- vertiges.....

- Avez-vous des insomnies? (J21) Oui ☐

Non ☐



7) D'une échelle de 0 à 10 où situez-vous la douleur ressentie ?

5) En cas de douleurs au sein, avez-vous trouvé une méthode, un traitement qui vous soulage ?

« Patientes sous Parlodel »

6) Observance du traitement : 4* ½ comprimés de Parlodel ?

-A quel moment de la journée avez-vous l'habitude de prendre vos comprimés de Parlodel ? (pendant les repas ? entre les repas ? dès que vous y penser ?)

7) Y a-t-il eu des oublis ?

- aucun.....
- 2 comprimés ou moins
- Plus de 3 comprimés

Titre et Résumé

Objectifs : Comparer l'efficacité et la tolérance, de la bromocriptine (2,5mg*2/jour pendant 21 jours) avec la cabergoline (1mg dose unique), dans le cas de l'inhibition de la montée laiteuse.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude comparative, prospective, menée à Necker et Port-Royal auprès de 99 patientes réparties en 2 groupes : 52 patientes sous Parlodel vs 47 patientes sous Dostinex. Les femmes ont dû remplir 2 questionnaires : l'un en suites de couches puis l'autre 21 jours après.

Résultats : 36%(19/52) des patientes sous bromocriptine se sont plaintes d'effets indésirables contre 17%(8/47) dans le groupe cabergoline (en particulier lors de l'installation du traitement on a recensé des sensations de vertiges, nausées, céphalées...). 25% (13 sur 52) des patientes traitées par Parlodel 2,5mg ont interrompu leur traitement dans les 3 semaines du post-partum. Le taux de réussite de ces deux agonistes dopaminergiques, s'élève à 78% pour la bromocriptine vs 85% pour la cabergoline ($p=0,2$). Lorsque l'on évalue l'efficacité du traitement 3 semaines après l'accouchement, le taux d'effets rebonds est similaire dans les 2 groupes (4%). A condition que, la bromocriptine ait une durée de traitement totale de 21 jours et que la cabergoline soit administrée dans les premières 24heures suivant l'accouchement.

Conclusions : Une dose unique de cabergoline 1mg est au moins aussi efficace que 2,5mg*2/jour de bromocriptine pendant 21 jours de traitement. De par sa simplicité de prise et son meilleur rapport bénéfice-risque : la cabergoline devrait être l'agoniste dopaminergique de première intention, dans la prise en charge de l'inhibition de la lactation dans le post-partum immédiat. Néanmoins, avant toute prescription, il faut bien s'assurer de l'absence de contre-indication, car les agonistes dopaminergiques ne sont pas dénués de tout risque.

Mots-clés

Agonistes dopaminergiques, bromocriptine, cabergoline, inhibition lactation, post-partum, dérivés de l'ergot de seigle, étude prospective comparative, sage-femme

Title and Abstract

Objective : To compare the efficacy and safety of a single dose of cabergoline 1mg with that of 2,5mg of bromocriptine, twice daily, during 21 days.

Methods and subjects: A prospective, comparative study on 2 parallel groups (Bromocriptine 52 women vs Cabergoline 47 women). The 99 women, not wishing to lactate, had to fill out 2 questionnaires. One during their hospital stay and the other 21 days after the beginning of the treatment.

Main outcomes: A higher rate of adverse events was reported within the bromocriptine's group (36%,19/52) compared to the cabergoline group (17%,8/47), . Complete success was achieved in 78% of the women treated by bromocriptine and in 85% with those under cabergoline ($p=0,2$). 13 women, out of the 52, (25%) stopped taking their treatment, because of intolerance and adverse events. After 21 days of treatments, rebound breasts symptomatology occurred in both groups in 4%.

Conclusions: A single dose of cabergoline is at least as effective as bromocriptine 2,5mg twice daily for 21 days in preventing puerperal lactation. Because of the considerably lower rate of adverse events and a higher rate of success, cabergoline should be the drug of choice for lactation inhibition. Nevertheless, dopamine agonists, should be prescribe with great care, because of possible dangerous events.

Keywords :

bromocriptine, cabergoline, Agonists, D2 dopamine receptor, ergot derivatives, puerperium, comparative study.