



HAL
open science

Le pharmacien face aux médicaments à risque pendant l'allaitement maternel

Carole Dupuy

► **To cite this version:**

Carole Dupuy. Le pharmacien face aux médicaments à risque pendant l'allaitement maternel. Sciences pharmaceutiques. 2008. dumas-01186670

HAL Id: dumas-01186670

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01186670>

Submitted on 25 Aug 2015

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 long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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

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

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

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



g^uine^{ex}

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2008

N° 7021

**LE PHARMACIEN FACE AUX MEDICAMENTS A RISQUE
PENDANT L'ALLAITEMENT MATERNEL**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

DIPLÔME D'ETAT

DUPUY CAROLE

Née le 03/12/1984

A Grenoble

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE
PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 04/07/2008

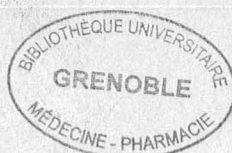
DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. RIBUOT Christophe

Membres

Mme GODIN-RIBUOT Diane, directeur de thèse

Mme GRANAT Agnès, pharmacien d'officine



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2008

N°

**LE PHARMACIEN FACE AUX MEDICAMENTS A RISQUE
PENDANT L'ALLAITEMENT MATERNEL**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

DIPLÔME D'ETAT

DUPUY CAROLE

Née le 03/12/1984

A Grenoble

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE
PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 04/07/2008

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. RIBUOT Christophe

Membres

Mme GODIN-RIBUOT Diane, directeur de thèse

Mme GRANAT Agnès, pharmacien d'officine



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**
Vice -Doyen : Mme Edwige **NICOLLE**

Année 2007-2008

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (GRNR)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (CHU)
DANEL	Vincent	SAMU-SMUR et Toxicologie (CHU)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie (U.V.H.C.I)
FAVIER	Alain	Biochimie (L.C.I.B / CHU)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Directeur UFR et CHU)
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie (D.P.M.)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie (L.B.F.A)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.)

PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie Clinique (CHU)
RIEU	Isabelle	Qualitologie (CHU)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
GRNR : Groupe de Recherche sur les Nouveaux Radio pharmaceutiques
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour du 11/09/07

ENSEIGNANTS ANGLAIS

FITE Andrée

GOUBIER Laurence

POSTES D'ATER

½ ATER	RECHOUM Yassine	Immunologie
½ ATER	MESSAI Radja	Mathématiques
½ ATER	GLADE Nicolas	Biophysique
1 ATER	KHALEF Nawale	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Précédés Pharmaceutiques
1 ATER	NZENGUE Yves	Biologie cellulaire
1 ATER	PEUCHMAUR Marine	Chimie Organique

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

ROUTABOUL Christel Chimie Inorganique (D.P.M.)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

NVMC : Nutrition, Vieillesse, Maladies Cardiovasculaires

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT
Vice-Doyen : Mme Edwige NICOLLE

Année 2007-2008

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG / CHU)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BOUMENDJEL	Ahcène	Pharmacognosie (D.P.M.)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique Structurale (U.V.H.C.I)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M)
COLLE	Pierre Emmanuel	Anglais
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique Economie Santé
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (N.V.M.C)
DESIRE	Jérôme	Chimie Bio- organique (D.P.M.)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Microbiologie (I.B.S.)
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique (D.P.M.)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2 / CHU)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (I.V.H.C.I / CHU)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie -Pharmacologie (HP2)
KRIVOBOK	Serge	Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / CHU)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biotechnologie (CHU / CRI IAB)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Bio- organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (D.P.M.)

Dédicaces

Je tiens à dédier cette thèse à mes parents, Jocelyne et Jean-Louis, à mes sœurs, Stéphanie et Julie ainsi qu'à mon compagnon, Laurent, qui m'ont toujours soutenu et ont cru en moi durant ces longues années d'études.

Remerciements

Je remercie tout d'abord Mme Godin-Ribuot pour son investissement précieux et indispensable dans la réalisation de cette thèse ainsi que les autres membres du jury, Mr Ribuot et Mme Granat, pour leur présence à ma soutenance.

Je tiens également à remercier ma famille et mes amis, qui se reconnaîtront, du soutien dont ils ont fait preuve en ce qui concerne mes projets personnels et professionnels.

Enfin, je remercie également les professeurs, les intervenants de la faculté de pharmacie, ainsi que le doyen pour le savoir qu'ils m'ont transmis.

Table des matières

Introduction

Première partie : Pourquoi allaiter son bébé ?

1. Avantages pour l'enfant
2. Avantages pour la mère
3. Inconvénients de l'allaitement
4. Les contre-indications
 - 4.1. Pour l'enfant
 - 4.1.1. Les infections virales ?
 - 4.1.2. La galactosémie du nouveau-né
 - 4.2. Pour la mère
 - 4.3. Le non-désir réel d'allaiter de la part de la mère...

Deuxième partie : Rappels anatomophysiologiques de l'allaitement

1. Anatomie
2. La sécrétion lactée
3. Facteurs externes influençant la lactation
 - 3.1. Les substances qui augmentent la sécrétion de prolactine
 - 3.2. Les substances qui diminuent la lactation

Troisième partie : Pharmacologie du passage du médicament dans le lait

1. Les compartiments
2. Facteurs influençant le passage d'un médicament dans le lait et sa toxicité
 - 2.1. Administration et pharmacocinétique du médicament chez la mère
 - 2.2. Composition et qualité du lait sécrété
 - 2.2.1. Temps écoulé depuis l'accouchement
 - 2.2.2. Nycthémère
 - 2.2.3. Etat physiopathologique de la mère
 - 2.2.4. Durée de la tétée
 - 2.2.5. Régime nutritionnel de la mère
 - 2.3. Facteurs liés à la substance active
 - 2.3.1. Le degré d'ionisation du médicament
 - 2.3.2. Taux de fixation aux protéines plasmatiques
 - 2.3.3. Coefficient de partage
 - 2.3.4. Poids moléculaire
 - 2.3.5. La demi-vie du médicament
 - 2.3.6. Le rapport entre la concentration dans le lait et la concentration dans le plasma
 - 2.4. Facteurs liés au nourrisson
 - 2.4.1. Etape d'absorption
 - 2.4.2. La distribution
 - 2.4.3. La métabolisation
 - 2.4.4. L'élimination

2.4.5. L'élimination

2.4.6. Susceptibilité particulière de certains nouveau-nés

2.5. Le volume de lait ingéré

Quatrième partie : Le pharmacien et les médicaments à risque chez la femme allaitante

1. Les médicaments contre-indiqués

1.1. Les médicaments qui inhibent la lactation de manière significative

1.1.1. Médicaments concernés

1.1.2. Comportement du pharmacien en pratique

1.2. Les médicaments contre-indiqués par leur risque chez le nourrisson allaité

1.2.1. Substances concernées

1.2.1.1. L'iode, l'amiodarone et les iodures

1.2.1.2. Les dérivés mercuriels

1.2.1.3. D'autres antiarythmiques

1.2.1.4. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans)

1.2.1.5. Les anticancéreux

1.2.1.6. Les immunosuppresseurs

1.2.1.7. Les amphétamines

1.2.1.8. Les androgènes et les anti-androgènes

1.2.1.9. Le chloramphenicol et le thiamphenicol

- 1.2.1.10. Le lithium
- 1.2.1.11. La fluindione
- 1.2.1.12. La phenylbutazone
- 1.2.1.13. Les rétinoïdes : dérivés de la vitamine A
- 1.2.1.14. Les dérivés morphiniques en usage prolongé
- 1.2.1.15. Le thiocolchicoside
- 1.2.1.16. Les produits radiopharmaceutiques à usage thérapeutique
- 1.2.1.17. Les antifongiques systémiques
- 1.2.1.18. Les antiviraux
- 1.2.1.19. Les vaccins à virus vivants
- 1.2.1.20. Les sulfamides antibactériens dans certains cas
- 1.2.1.21. Les dérivés phénoliques et les huiles essentielles
- 1.2.2. Comportement du pharmacien en pratique

2. Les contre-indications temporaires

2.1. Les produits radio pharmaceutiques à but diagnostic

- 2.1.1. Produits de contraste iodés
- 2.1.2. Dérivés du Technétium
- 2.1.3. Produits de contraste barytés
- 2.1.4. Produits de contraste pour échographie ou IRM

2.2. Les produits d'anesthésie générale

3. Les médicaments déconseillés

3.1. Médicaments concernés

- 3.1.1. Les médicaments de la sphère cardio-vasculaire concernés
- 3.1.2. Les analgésiques
- 3.1.3. Les médicaments du système nerveux central

- 3.1.3.1. L'alcool
- 3.1.3.2. Les benzodiazépines
- 3.1.3.3. Les hypnotiques
- 3.1.3.4. Les neuroleptiques
- 3.1.3.5. Les antiépileptiques
- 3.1.3.6. Les antidépresseurs

3.1.4. Les médicaments de la sphère digestive

- 3.1.4.1. Les antiulcéreux gastriques
- 3.1.4.2. Antiémétiques
- 3.1.4.3. Le lopéramide
- 3.1.4.4. Les antiseptiques intestinaux
- 3.1.4.5. Les anti-inflammatoires coliques

3.1.5. Les corticoïdes

3.1.6. Les antidiabétiques oraux

3.1.7. Un médicament de la sphère respiratoire : la théophylline

3.1.8. Les antibiotiques déconseillés

3.1.9. Les antituberculeux et les antilépreux

3.1.10. Les antiparasitaires concernés

3.1.11. Les immunoserums

3.1.12. Les sels d'or

3.2. Comportement du pharmacien en pratique

4. Quelques exemples de démarches thérapeutiques chez la femme
allaitante

4.1. Traiter une douleur banale

4.2. Traiter une hypertension artérielle

- 4.3. Traiter une pathologie cardio-vasculaire
- 4.4. Troubles de l'ionogramme
- 4.5. Claudication intermittente des membres inférieurs
- 4.6. Traiter une acidité ou une douleur gastrique
- 4.7. Douleur intestinale ou utérine
- 4.8. Traiter une constipation
- 4.9. Traiter une diarrhée
- 4.10. Traitement substitutif des pharmacodépendances aux opiacés
- 4.11. Traiter une allergie
- 4.12. Contraception orale chez la femme allaitante
- 4.13. Traiter un diabète chez une femme allaitante
- 4.14. Traiter une infection bactérienne
- 4.15. Traiter un herpès
- 4.16. Pédiculoses
- 4.17. Soigner une plaie
- 4.18. En prévision d'une anesthésie locorégionale...
- 4.19. Prescription de vitamine D

5. Organigramme récapitulatif

Conclusion

Références bibliographique

Index alphabétique des médicaments par dénomination ou par classe

Introduction

Lorsqu'un traitement est nécessaire chez la femme allaitante, les médecins préfèrent trop souvent déconseiller la poursuite de l'allaitement par précaution. Mais l'allaitement d'un nourrisson est d'un grand intérêt, il est donc important de connaître des sources fiables d'informations. D'après Thomas Hale, pharmacologue clinicien, auteur de *Médications and mothers' milk*, « Pour la majorité des médicaments administrés oralement, l'enfant allaité recevra au maximum 1 % de la dose ingérée par sa mère ». Mais que représente 1% pour un bébé ? La vie du médicament dans le corps d'un nourrisson est différente et les effets toxiques de certains médicaments ne sont pas doses dépendants.

Cette thèse a pour objectif de résumer les médicaments qui présentent réellement un risque pour le nourrisson s'ils sont administrés à la femme allaitante. Sa finalité est d'être un outil pour un pharmacien, voir même un médecin, se trouvant face à une prescription ou une sollicitation de conseil concernant une maman allaitant son enfant.

Ne seront citées que les spécialités françaises actuellement disponibles en France et dont les indications peuvent effectivement concerner une femme capable d'allaiter (ne seront citées ni les spécialités concernant les pathologies propres à l'homme, ni celles concernant les femmes ménopausées). Les conclusions sur les risques des médicaments suivants sont basées sur des utilisations à doses correspondant aux Autorisations de Mise sur le Marché (AMM). Les intoxications ne seront pas traitées ci-après ; on conseille d'arrêter l'allaitement en cas d'intoxication à un médicament ou à une substance.

Enfin, pour compléter l'aspect pratique de ce document, un index des dénominations communes internationales des médicaments cités est disponible à la fin.

Première partie : Pourquoi allaiter son bébé ?

[3.3. ; 4.1. ; 4.2. ; 4.3. ; 5.]

Les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé, de l'Académie Américaine de Pédiatrie et du Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie, sont d'allaiter son bébé, quand il n'y a pas de contre-indications bien sûr, jusqu'à l'âge de 6 mois exclusivement puis en complément de la diversification pendant deux à trois ans.

1. Avantages pour l'enfant

On pourrait étayer sur ce sujet durant des pages ; de nombreuses études se sont penchées sur les avantages de l'allaitement pour l'enfant et il existe de nombreuses sources qui étayent longuement les avantages de l'allaitement maternel.

Mais voilà comment peuvent être résumés ces avantages en trois points :

- Les avantages nutritionnels

Le lait maternel est le lait idéal pour le bébé ; comme il va être démontré plus loin, la composition du lait maternel est parfaitement adaptée à tout ce qu'un bébé d'homme a besoin pour une croissance normale. Il sera toujours le meilleur lait pour un bébé, bien au dessus des laits artificiels. Il couvre tous les besoins à lui seul pendant les six premiers mois. La digestion est plus rapide et

plus confortable qu'avec un lait artificiel, compte tenu du rapport protéines solubles sur caséines. De plus, il élimine le risque de contamination bactérienne lorsque le lait artificiel est reconstitué en particulier dans les pays dont le niveau de vie est faible.

- Les avantages fonctionnels

La composition du lait joue aussi sur le développement de l'enfant. Il contient des éléments immunologiques et des enzymes pour pallier à l'immaturation immunologique et enzymatique du bébé. L'allaitement maternel diminuerait le risque d'infections respiratoires et digestives (apport d'immunoglobulines A sécrétées, de macrophages et d'interleukines), de maladies infantiles ainsi que les manifestations allergiques. Le lait maternel ne contient pas de bêta lactoglobulines, des protéines du lactosérum, à l'origine des allergies au lait de vache.

De plus, les enfants nourris au sein auraient une masse maigre supérieure aux enfants nourris au lait artificiel à l'âge d'un an, donc une meilleure répartition pondérale.

- Les avantages relationnels

Beaucoup d'études ont montré qu'un enfant nourri au lait naturel maternel se développe mieux sur le plan relationnel que les enfants nourris au lait artificiel.

Cet avantage est surtout dû à la manière dont est nourri le bébé : le corps à corps avec sa mère, peau contre peau, l'amour et l'attention donnée pendant l'allaitement, qui peuvent certes être reproduits avec une alimentation au biberon.

2. Avantages pour la mère

- Digestifs :

Il est vrai aussi que l'allaitement sur une durée d'au moins six mois permet de brûler les réserves de graisse, avantage du côté esthétique pour la mère mais aussi bien sûr sur le plan de la santé de la mère car on observe une diminution de l'obésité maternelle à régime et activité sportive identique chez les femmes allaitantes.

- Utérins :

L'ocytocine sécrétée à chaque tétée stimule les contractions de l'utérus et permet ainsi un retour à la taille initiale plus rapide.

- Osseux :

Durant l'allaitement, le calcium osseux est mobilisé pour permettre la reconstruction osseuse et la synthèse du lait donc la densité osseuse de la mère diminue provisoirement pendant l'allaitement. Cependant, des études publiées dans le *Journal of the Medical Association* (par exemple, l'article 1.14) ont montré que les femmes qui ont accouché sans jamais allaiter avaient un risque de fracture du col du fémur plus élevé que les femmes qui avaient allaité. Un certain nombre d'études ont mis en évidence le fait que les femmes qui n'avaient pas allaité ou qui n'avaient allaité que peu de temps présentaient un risque plus élevé d'ostéoporose (notamment dans l'étude de Kritz-Silverstein, 1992).

- Equilibre hormonal :

Chaque largage d'ocytocine a des influences sur d'autres hormones notamment hypophysaires : ACTH, vasopressine, hormones de croissance, TSH... ce qui a des répercussions positives dans différents autres organes que le sein. Notamment, la libération d'ocytocine diminue la tension artérielle, améliore la digestion, augmente la circulation sanguine dans la peau et les muqueuses et diminue celle des muscles.

- Sur les règles :

En effet, on observe moins de règles chez la mère pendant l'allaitement mais elle n'est pas pour autant inféconde.

Un taux de prolactine élevé a un effet contraceptif car elle entraîne une insuffisance progestéronique du corps jaune. La protection contraceptive est donc éphémère car plus le temps écoulé depuis l'accouchement est long, et plus la réponse de la prolactine à la succion est faible. Le taux de prolactine baisse ensuite progressivement, même si l'allaitement continue, car la galactopoïèse est maintenue par la suite par un effet mécanique de vidange mammaire. [3.4.]

- Economie d'énergie ?

Les avis sont variables en fonction des mamans. Les principaux avantages sont qu'il n'y a pas besoin de s'occuper des biberons, de la stérilisation...et lorsque la mère et le bébé dorment ensemble, l'allaitement peut se faire parfois sans que la mère ne se réveille.

3. Inconvénients de l'allaitement

- Une insuffisance en deux vitamines:

Une insuffisance de composition du lait maternel est l'absence des vitamines D et K. La vitamine K traverse peu le placenta et la réserve du nouveau-né en vitamine K est très basse à la naissance ; il existe alors un risque d'hémorragie néo-natale si on n'administre pas une dose de vitamine K par voie intramusculaire à la naissance. Il est nécessaire de supplémenter l'enfant en vitamines K et D durant l'allaitement car elles ne sont que très peu présentes dans le lait : la concentration en vitamine D dans le lait est de 0,1 à 1 µg/L et la concentration en vitamine K dans le lait est de 2 à 3 µg/L. L'apport en vitamine D doit être de 20 à 25 µg/jour soit 800 à 1000 UI/jour de la naissance jusqu'à 18 mois et en vitamine K de 2 mg/semaine pendant toute la durée de l'allaitement exclusif. Il est aussi possible de supplémenter la mère elle-même en vitamine D. Il est aussi recommandé de supplémenter l'enfant en fluor, qu'il soit allaité ou nourri avec des préparations pour nourrisson.

- Insuffisance quantitative :

Il arrive parfois que la production de lait diminue, suite à une émotion, un stress ou autre. Cependant, en général, le débit peut être rétabli en faisant téter le bébé à une fréquence plus importante.

- La transmission de toxiques :

Le passage de médicaments dans le lait comme nous allons le voir par la suite, mais aussi de certains toxiques comme l'alcool, la nicotine, la caféine ou les drogues dont le cannabis qui auront un effet néfaste sur la croissance du bébé, devraient être une contre-indication à l'allaitement.

4. Les contre-indications :

4.1. Pour l'enfant :

4.1.1. Infections virales ? [6.3.]

- Les hépatites ne sont pas des contre-indications à l'allaitement maternel.
- Le sida est un sujet particulier car dans les pays développés, l'allaitement est contre-indiqué chez la mère atteinte du sida car, bien que le taux de transmission du virus par le lait soit faible, de nombreux substituts au lait maternel sont disponibles donc il est possible de minimiser le risque. Mais dans les pays où la qualité nutritionnelle est basse, un bébé a plus de chances de mourir s'il n'est pas allaité que s'il se contamine par le VIH.
- Une infection antérieure ou présente de la mère au *Cytomegalovirus* (CMV) requiert de la prudence lors de l'allaitement. En effet, le CMV est excrété dans le lait. Cependant, les recommandations sont de pasteuriser le lait que si le bébé est né prématuré et de mère CMV positive.
- Une infection au virus *Herpes simplex* peut se transmettre via le lait ou par contact direct avec des lésions virales sur le sein. On déconseille donc l'allaitement s'il existe des lésions sur les seins ou si l'hygiène est faible. En

revanche, l'allaitement est possible si les lésions sont situées ailleurs et si la mère lave ses lésions et désinfecte ses mains régulièrement. L'allaitement transmettra à l'enfant les lymphocytes de la mère dirigés contre le virus.

- La grippe reste une polémique. Certains médecins recommandent d'arrêter l'allaitement pour éviter de transmettre l'infection. Cependant, comme le virus n'est pas excrété dans le lait mais uniquement par les gouttelettes (éternuements, crachats, sécrétions nasales...), il est possible d'allaiter avec des précautions tels que de mettre un masque et limiter tout de même le contact avec le bébé hors allaitement. Mais la grippe, comme d'autres pathologies bénignes (sinusite, angine, gastro-entérites), n'est pas une contre-indication à l'allaitement.

4.1.2. Galactosémie du nouveau-né

La **galactosémie** est une maladie génétique par anomalie du métabolisme des glucides. Une alimentation pauvre en lactose et galactose avant les dix premiers jours de vie fait disparaître la plupart des symptômes et évitent l'apparition de complications.

4.2. Pour la mère :

L'état de santé de la mère peut être une contre-indication si l'allaitement risque de trop l'affaiblir ou d'aggraver l'évolution de la maladie.

4.3. Le non-désir réel d'allaiter de la part de la mère...

Deuxième partie : Rappels anatomo-physiologiques de l'allaitement

[3.3. ; 3.2. ; 4.2.]

Les rappels sont ici très simplifiés ; les documents d'anatomie ou de physiologie donnant des informations complètes sur ce sujet sont nombreux.

1. Anatomie

Le tissu glandulaire du sein se trouve juste en arrière de l'aréole, près du mamelon.

La glande mammaire est formée d'un nombre variable d'unités sécrétoires appelées alvéoles. Ces alvéoles sont elles-mêmes regroupées en lobules eux-mêmes regroupés en lobes.

Les lobules sont constitués de 10 à 100 alvéoles dont les canalicules débouchent dans un canal intermédiaire. Les lobes quand à eux regroupent 20 à 40 lobules dont les canaux se déversent dans un canal central, le canal lactifère.

Le sein contient une quinzaine de lobes.

Les alvéoles sont tapissées de cellules cuboïdes sécrétoires dès le troisième trimestre de la gestation et de cellules myoépithéliales qui peuvent se contracter. Les cellules sécrétoires produisent du lait qui est stocké dans les alvéoles en attendant d'être consommé. La sécrétion lactée est soumise à une rétro-inhibition déterminée par l'étirement des parois des alvéoles. Le sein n'est donc pas un réservoir de lait qui se vide quand le bébé tète. Le lait peut aussi être de nouveau sécrété au cours de l'allaitement.

Le lait suit ainsi ce trajet : il est sécrété dans les alvéoles, passe dans les canaux intermédiaires et enfin dans les canaux lactifères pour arriver à l'extérieur par des dizaines de pores situés sur le mamelon.

2. La sécrétion lactée

La glande mammaire grossit tout au long de la grossesse sous l'action de l'hormone gonadotrophique chorionique et de la prolactine, pendant que les œstrogènes et la progestérone stimulent la formation des canaux lactifères.

Les modifications hormonales du post-partum immédiat

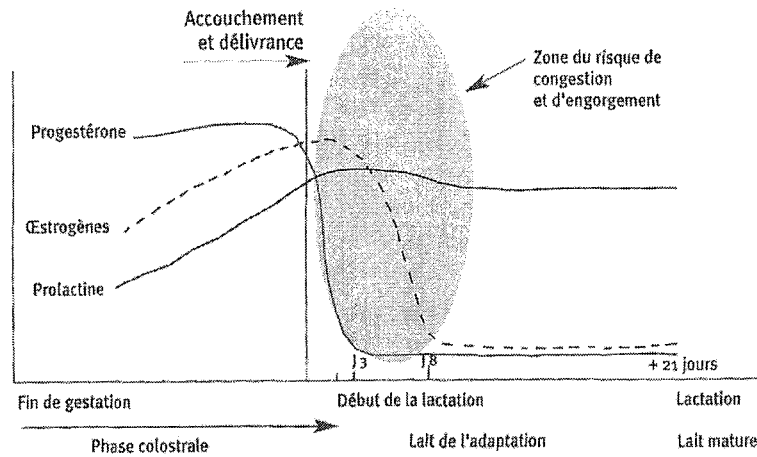


Figure 1 : d'après "L'allaitement", M.Thirion

Comme indiqué sur la figure 1, avant l'accouchement, les taux d'œstrogènes sont élevés. Ils inhibent la libération de la dopamine, qui elle-même inhibe la sécrétion de prolactine. Il en résulte donc que les œstrogènes stimulent indirectement la sécrétion de prolactine. En revanche, la progestérone inhibe le signal prolactinique au niveau mammaire.

A l'accouchement, le taux de progestérone chute brutalement, mais le taux d'œstrogènes reste encore élevé quelques jours pour stimuler la sécrétion de prolactine et faire sortir le colostrum.

Le colostrum est la première sécrétion du sein, très riche en protéines (immunoglobulines, enzymes, acides aminés libres, hormones, peptides glucidiques), en vitamines liposolubles et en sodium mais pauvre en graisses et en lactose.

Ensuite, lorsque le taux d'œstrogènes chute, il y a levée de l'inhibition périphérique des œstrogènes sur la glande mammaire et la lactation peut s'initier.

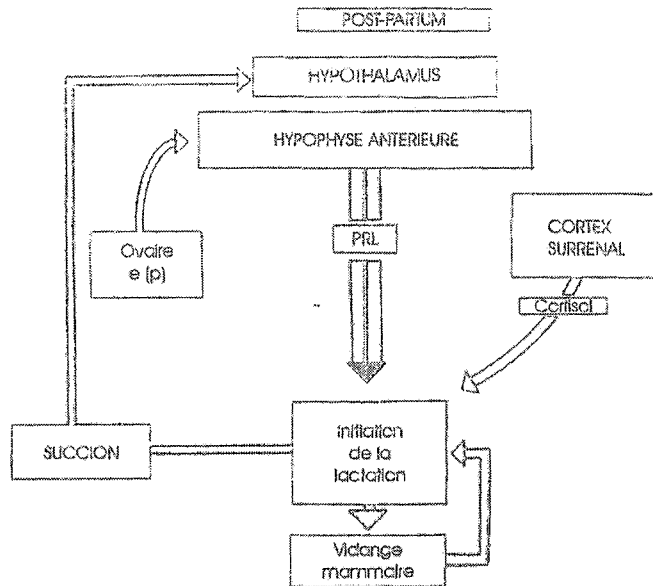


Figure 2 : Après la délivrance, initiation de la montée laiteuse par levée de l'inhibition périphérique des œstrogènes, d'après « Guide de Sénologie »

Pendant tout l'allaitement, la fabrication du lait se fait en continu sous l'action de la prolactine, sécrétée au niveau antéhypophysaire. Mais l'écoulement du lait dépend de la stimulation de l'aréole qui entraîne la libération réflexe d'ocytocine par l'hypophyse. Pendant la succion, la prolactine et le cortisol, sécrété par le cortex surrénal, agissent en synergie pour stimuler l'activité sécrétoire des cellules de la glande mammaire.

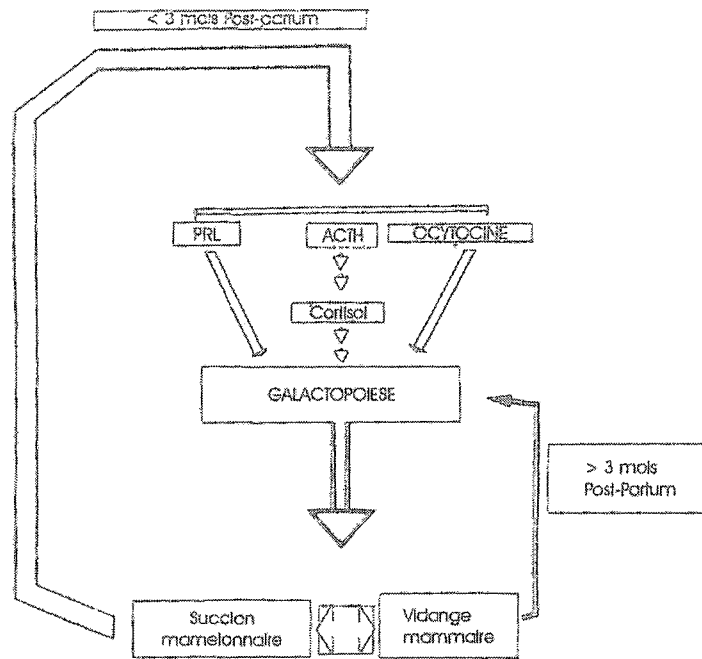


Figure 3 : Réflexe neuro-endocrinien de la galactopoïèse et ensuite phase d'automatisme par vidange

Comme expliqué sur la figure 3, trois mois après l'accouchement environ, la sécrétion de lait ne se fera plus que par une stimulation mécanique de vidange mammaire et de succion.

3. Facteurs externes influençant la lactation :

3.1. Les substances qui augmentent la sécrétion de prolactine

D'une part, il existe des substances stimulant la sécrétion de prolactine. Le PIF (Prolactin Inhibiting Factor) inhibe la sécrétion de prolactine et le PIF étant la dopamine, il est libéré sous l'influence d'influx

dopaminergiques. Ainsi les médicaments diminuant le taux de dopamine augmentent la sécrétion de prolactine.

D'autre part, certaines substances augmentent la lactation et peuvent donc augmenter le passage d'un médicament dans le lait, tels que la bière sans alcool qui stimule la sécrétion de prolactine, le cumin, l'ortie blanche ou le fenouil utilisés en phytothérapie et bien-sûr certains médicaments.

Les médicaments qui peuvent augmenter la sécrétion de prolactine sont assez nombreux, mais les plus importants sont :

- La protiréline (TRH ou Stimu TSH) est une hormone de l'hypothalamus qui stimule la sécrétion de TSH et de prolactine par l'hypophyse. Cependant, comme elle n'est pas du tout absorbée au niveau digestif du nourrisson, son administration est autorisée en cas d'allaitement.
- Certains anti-émétiques et dérivés : l'alizapride dont le passage dans le lait est inconnu, le métoclopramide dont l'usage est à éviter à cause de symptômes extra-pyramidaux observés (voir partie 3) et la dompéridone (voir l'étude 1.3.) déconseillée.
- Certains neuroleptiques : le sulpiride et dans les phénothiazines la chlorpromazine (qui bloque les récepteurs à la dopamine donc entraîne une augmentation du taux de prolactine) stimulent la lactation mais attention, ils sont déconseillés en période d'allaitement comme indiqué plus loin.

- L'ocytocine stimule la sécrétion de prolactine et donc favorise la lactation.
- Certains antidépresseurs tels que l'imipramine (Tofranil) ou le clomipramine (Anafranil).
- Les anti-histaminiques H2 : cimétidine (Stomédine, Tagamet), ranitidine (Azantac, Raniplex) : s'accumulent dans lait maternel et entraineraient une hyperprolactinémie.

Pour la plupart, il est donc important de retenir qu'ils ne sont pas contre-indiqués pendant l'allaitement du fait d'entraîner une hyperprolactinémie mais qu'ils risquent de modifier l'allaitement.

3.2. Les substances qui diminuent la lactation

D'autres substances diminueraient la lactation : le tabac et l'alcool.

Certains médicaments inhibent directement la sécrétion de prolactine.

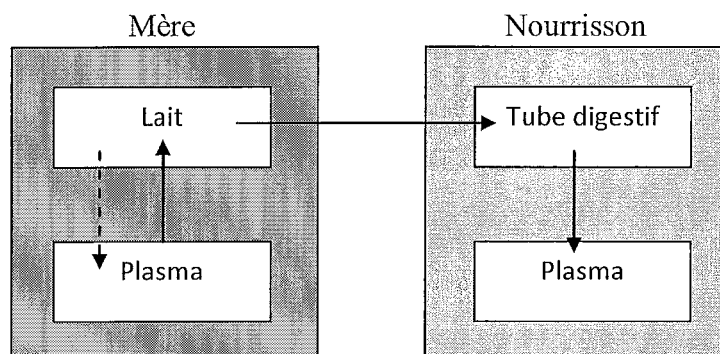
Ils sont cités dans la quatrième partie avec les médicaments à risque chez la femme allaitante.

Troisième partie : Pharmacologie du passage du médicament dans le lait

[1.5. ; 3.2.]

1. Les compartiments

La pharmacologie du passage du médicament dans le lait fait intervenir deux compartiments : le plasma maternel et le lait maternel. Entre les deux, entrent en jeu des membranes vues précédemment mais aussi de nombreux facteurs. Ensuite, la problématique des risques pour le nourrisson fait intervenir deux compartiments supplémentaires : le tube digestif et le plasma du nourrisson.



Lorsqu'un médicament diffuse dans le lait, il y atteint une concentration maximale, appelée le « pic lacté ». Il en est ensuite éliminé progressivement

par diffusion passive vers le plasma à travers les membranes (flèche en pointillés sur le schéma).

2. Facteurs influençant le passage d'un médicament dans le lait et sa toxicité :

2.1. Administration et pharmacocinétique du médicament chez la mère :

La posologie, la voie d'administration et la biodisponibilité du médicament vont déterminer les concentrations sériques maternelles et les concentrations du médicament dans le lait. On pourrait donc penser qu'il est préférable d'administrer les médicaments par petites fractions réparties sur la journée, mais il existe des cas particuliers pour lesquels une prise unique à dose élevée minimise le risque.

L'horaire de l'administration par rapport à la tétée est aussi un facteur important. Il est préférable d'allaiter lorsque la concentration sérique est la plus faible, donc juste avant la prise du médicament. Cependant, on connaît peu la cinétique des médicaments dans le lait et parfois, le pic de concentration dans le lait ne correspond pas au pic sérique maternel, de même que la demi-vie du médicament n'est pas la même que dans le sang. Donc là encore, il existe des cas particuliers pour lesquels des précautions d'administration sont nécessaires.

Enfin, la pharmacocinétique du médicament chez la mère dépendra de nombreux facteurs individuels (fonctions intestinales, rénales, hépatiques, vasculaires...) qui feront varier les étapes d'absorption, de diffusion, de métabolisation et d'élimination bien connues.

2.2. Composition et qualité du lait sécrété

Elles dépendent de plusieurs facteurs :

2.2.1. Temps écoulé depuis l'accouchement :

Pendant les trois jours suivant l'accouchement est sécrété ce qu'on appelle le colostrum, un lait très riche en protéines, vitamines liposolubles et immunoglobulines, et pauvre en lipides, en électrolytes et en lactose. La quantité de lait produite est peu importante les deux jours suivant l'accouchement avec environ 175 ml de lait produit. Le colostrum favorise l'élimination du méconium (premières selles de l'enfant). Le pH du lait est alcalin puis devient acide dans les jours suivants. Le lait s'enrichit alors en lipides et en glucides. A partir de la troisième semaine est sécrété le lait « définitif ». Son pH varie entre 6,35 et 7,65 d'une mère à l'autre et en fonction du moment de la tétée. La quantité sécrétée va augmenter nettement les cinq premiers jours d'allaitement puis augmentera progressivement jusqu'à six mois pour atteindre environ 800 grammes de lait par jour.

2.2.2. Nycthémère :

La teneur en lipides et la quantité de lait sécrété sont plus importantes le matin favorisant ainsi le passage des substances liposolubles.

2.2.3. Etat physiopathologique de la mère :

Plus la mère est jeune, plus la teneur en lipides est importante. En ce qui concerne la quantité de lait sécrété, l'environnement, l'état psychologique de la mère et tout stress extérieur peuvent jouer. En effet, l'allaitement dépend aussi du cortisol comme vu précédemment et le stress agit sur le cortex surrénal et en modifie les sécrétions. Par exemple, une émotion importante peut diminuer la production de lait.

2.2.4. Durée de la tétée :

La concentration en lipides et en protéines est plus importante en fin de tétée qu'au début donc là encore une influence sur le passage des médicaments dans le lait selon leur affinité.

2.2.5. Régime nutritionnel de la mère :

Le régime nutritionnel de la mère influence non seulement la composition du lait mais aussi les capacités que l'enfant aura à plus ou moins métaboliser un médicament. Si la nutrition ne couvre pas les besoins de la mère allaitante, la qualité et la quantité du lait s'en trouveront amoindries. La métabolisation de la mère et de l'enfant seront moins bonnes à cause de carences installées. En cas de prise d'un médicament par la mère, son élimination sera moins efficace, la concentration des métabolites actifs ou toxiques sera plus élevée et donc la toxicité du médicament augmentée à la fois chez la mère et l'enfant.

2.3. Facteurs liés à la substance active :

Ce sont les principaux facteurs intervenant dans le passage du médicament dans le lait. Le médicament qui se trouve dans la circulation sanguine doit rejoindre l'espace interstitiel péri-alvéolaire et traverser les membranes biologiques pour atteindre les alvéoles où est stocké le lait. Ce transfert se fait essentiellement par diffusion passive par gradient de concentration entre le compartiment sanguin et le compartiment lacté.

Les paramètres de cette diffusion sont les suivants :

2.3.1. Le degré d'ionisation du médicament :

Plus une substance est ionisée moins elle diffuse à travers la paroi membranaire. Le pKa détermine le degré d'ionisation de la molécule et le pH détermine la concentration de la forme non ionisée dans le compartiment.

Pour une substance acide :

$$pKa = pH + \log \frac{\text{conc forme non ionisée}}{\text{conc forme ionisée}}$$

On peut réaménager les équations en tenant compte de la différence entre les pH du sang et du lait pour aboutir à :

$$\frac{[Lait]}{[Plasma]} = \frac{1 + 10 (pH_{lait} - pKa)}{1 + 10 (pH_{sang} - pKa)}$$

Pour une substance basique :

$$pKa = pH + \log \frac{\text{conc forme ionisée}}{\text{conc forme non ionisée}}$$

On peut de même en déduire :

$$\frac{[Lait]}{[Plasma]} = \frac{1 + 10(pKa - pH_{lait})}{1 + 10(pKa - pH_{sang})}$$

Ces équations ne concernent que les fractions libres des médicaments et permettent de calculer que des valeurs approchantes des rapports [Lait]/[Plasma]. En théorie, on devrait tenir compte du coefficient de partage octanol/eau du médicament et de la partition du médicament entre lait et plasma donc les formules précitées ne donnent qu'un aperçu du passage du médicament dans le lait.

2.3.2. Taux de fixation aux protéines plasmatiques

La fraction de médicament liée aux protéines plasmatiques maternelles ne diffuse pas dans le lait. Les substances fortement liées aux protéines plasmatiques sont donc peu présentes dans le lait maternel.

2.3.3. Coefficient de partage

Il définit la liposolubilité du médicament et donc sa vitesse de passage dans le lait. Tout en se rappelant que comme il a été dit précédemment, la teneur en lipides du lait varie elle-même selon différents facteurs.

2.3.4. Poids moléculaire

S'il est inférieur à 200 daltons comme l'éthanol, le passage se fait par diffusion directe à travers l'espace intercellulaire et est donc très rapide. Pour les molécules de poids moléculaire entre 200 et 600 daltons, le passage se fait par diffusion passive et si le poids moléculaire est supérieur à 800-1000 daltons, le passage sera très faible, voire inexistant. C'est le cas de l'insuline, des interférons ou encore des héparines par exemple.

2.3.5. La demi-vie du médicament :

Plus elle sera courte et moins le médicament aura le temps de passer dans le lait. D'où l'intérêt pour les médicaments à demi-vie courte d'être administrés juste après la tétée afin qu'à la tétée suivante, la concentration plasmatique soit la plus basse possible.

2.3.6. Le rapport entre la concentration dans le lait et la concentration dans le plasma

En pratique, ce rapport peut donc être directement calculé en divisant ces concentrations mesurées au même moment, mais cela est rarement possible. Une valeur théorique du rapport peut être calculée à l'aide du degré d'ionisation comme vu précédemment. Il existe aussi une autre manière d'évaluer le rapport [lait]/[plasma] : on calcule le rapport des aires sous la courbe de l'évolution de la concentration du médicament dans chacun des compartiments lacté et plasmatique. Ce dernier calcul est le plus juste car il prend en compte la variabilité des concentrations du médicament dans le temps dans chacun des compartiments.

2.4. Facteurs liés au nourrisson

L'enfant reçoit passivement les substances concernées via le lait ; des facteurs sont spécifiques chez l'enfant à chaque étape de la cinétique du médicament.

2.4.1. Etape d'absorption :

Le tube digestif et donc l'absorption digestive des médicaments est différente de celle d'un adulte pendant les premiers mois de la vie. Le pH gastrique, la vitesse de vidange gastrique, le pool d'acides biliaires et la colonisation du tube digestif par la flore intestinale sont des éléments qui peuvent modifier l'absorption du médicament et par ailleurs sa biodisponibilité.

2.4.2. La distribution :

La fixation aux protéines plasmatiques est plus faible chez le nouveau né que chez l'adulte principalement à cause d'une plus faible concentration sérique de l'albumine et à affinité plus faible pour les médicaments. La fraction libre du médicament sera donc plus importante que chez l'adulte pour une même concentration plasmatique totale.

La répartition des compartiments aqueux et adipeux est différente selon l'âge, avec environ 75% d'eau corporelle totale et 15% de tissu adipeux chez le nouveau-né à terme contre 60% d'eau et 30% de tissu adipeux chez un nourrisson de 6 mois.

Enfin, les membranes séparant les compartiments sanguin et cérébral sont très perméables les premiers jours après la naissance et donc la distribution vers le système nerveux central est augmentée. La toxicité neurologique de médicaments à cet âge se traduit par des phénomènes convulsifs ou des encéphalopathies.

2.4.3. La métabolisation

Le principal organe mis en cause, le foie, n'est pas mature chez le nouveau-né : la captation par les cellules hépatiques est plus faible, l'activité des enzymes impliquées dans des réactions de phase I est moins importante et certaines enzymes de conjugaison de phase II manquent. Donc la concentration active des médicaments métabolisés par le foie est augmentée.

2.4.4. L'élimination

De même que le foie, le rein est immature à la naissance. Son activité de filtration glomérulaire se développe rapidement et devient normale vers le quinzième jour. La sécrétion tubulaire devient normale vers la fin du deuxième mois de vie. Mais l'excrétion des xénobiotiques reste perturbée jusqu'aux sixième à septième mois après la naissance.

2.4.5. Susceptibilité particulière de certains nouveau-nés

La prématurité, un déficit particulier en vitamines, des anomalies génétiques et tout simplement la variabilité interindividuelle sont des facteurs à prendre en compte. Il faudra aussi penser à étudier les interactions avec des médicaments administrés au nourrisson lui-même.

Au total, on notera donc chez le nouveau-né une augmentation de la demi-vie et une augmentation des concentrations sériques des médicaments en général d'où une analyse de la toxicité de l'administration du médicament à la mère allaitante à faire au cas par cas.

2.5. Le volume de lait ingéré

Il est en moyenne de 150 ml par kg et par jour et il nous permet d'estimer la dose de médicament reçue par l'enfant si on connaît la concentration de médicament dans le lait :

$$\text{Dose ingérée} = C(L) * \text{volume de lait ingéré}$$

C(L) est la concentration de médicament dans le lait et peut être estimée à l'aide de modèles prédictifs pharmacologiques plus ou moins complexes et fiables en fonction des paramètres physico-chimiques du médicament.

Des articles [notamment 1.10. ; 1.13.] ont été édités spécifiquement sur ces différents modèles prévisionnels de la concentration des médicaments dans le lait. Pour ces modèles en études de fiabilité, il est nécessaire de connaître au moins le pKa, le coefficient octanol/eau et le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques.

Quatrième partie : Le pharmacien et les médicaments à risque chez la femme allaitante

[1.5. ; 1.7. ; 1.9. ; 3.1. ; 3.2. ; 4.2. ; 4.4. ; 4.5. ; 6.1. ; 6.2.]

Le risque de l'administration des médicaments pendant l'allaitement n'est pas égal pour chacun d'entre eux. La gravité du risque encouru pour le bébé à la suite du passage du médicament dans le lait dépend de nombreux facteurs vus précédemment mais il est possible de classer les médicaments à risque en catégories, par exemple si on les contre-indique totalement chez la femme allaitante ou si on les déconseille simplement. Ils sont donc classés dans les sections suivantes en trois catégories simplifiées : les médicaments contre-indiqués car présentant un risque élevé, les médicaments nécessitant une interruption provisoire de l'allaitement et les médicaments déconseillés dont le risque est modéré.

Je tiens tout de même à rappeler que les contaminants du lait qui doivent être spontanément déconseillés par le pharmacien sont les drogues à usage illicite, l'alcool, la nicotine et une consommation élevée de caféine. De même, les voyages dans des pays à risque sanitaire élevé doivent être déconseillés.

1. Les médicaments contre-indiqués

Dans les paragraphes suivants sont répertoriés les médicaments contre-indiqués en fonction de la cause de leur contre-indication.

1.1. Les médicaments qui inhibent la lactation de manière significative

1.1.1. Médicaments concernés

- Les **agonistes dopaminergiques** diminuent la sécrétion de prolactine de manière importante : bromocriptine (Parlodel, Bromo-kin), cabergoline (Dostinex), quinagolide (Norprolac), lisuride (Dopergine, Arolac), pergolide (Celance), sélégiline (Déprényl) et piribédil (Trivastal).

La seule enfreinte à cette contre-indication est le traitement d'un prolactinome chez la femme allaitante ; dans ce cas, l'allaitement peut être poursuivi même sous traitement par un agoniste dopaminergique mais sous surveillance clinique et biologique (dosages sériques et lactés) (exemple de cas rapporté : 1.4.).

- **La levodopa**, dérivé de la dopamine, est aussi contre-indiquée. Elle est commercialisée en associations avec des inhibiteurs du catabolisme de la dopamine : levodopa-carbidopa (Sinemet), levodopa-benserazide (Modopar) et levodopa-carbidopa-entacapone (Stalevo).
- **La vitamine B6 ou pyridoxine** (Becilan, Pyridoxine Aguetant, Bayer ou Renaudin, Richard) à forte dose (plus de 250 mg par jour) augmente la concentration de dopamine cérébrale et donc diminue la lactogénèse. Elle est donc contre-indiquée à doses supérieures à 250 mg par jour pendant l'allaitement.
- **Les amphétamines**, par leur effet dopaminergique diminueraient en théorie la lactation, cependant cela n'a pas été observé en clinique. Elles sont contre-indiquées pendant l'allaitement mais pour des raisons expliquées dans la section suivante.

- **Les anti-œstrogènes** : un inducteur de l'ovulation, le clomifène (Clomid, Pergotime), le cyclofénil (pas de spécialités en France), des anticancéreux, l'anastrozole (Arimidex), l'exemestane (Aromasine), le létrozole (Femara), le tamoxifène (Nolvadex, Kessar, Oncotam, Tamofen) et le torémifène (Fareston), et un modulateur des récepteurs aux œstrogènes, le raloxifène (Evista, Optruma). Les anticancéreux sont aussi contre-indiqués à cause de leur toxicité comme vu dans la section suivante.
- **Les œstrogènes** : ils inhibent la lactation et diminuent la période d'allaitement, de plus ils passent faiblement dans le lait maternel et des études ont montré des effets cliniques chez l'enfant.

Les molécules concernées sont surtout des contraceptifs car les œstrogènes indiqués dans le traitement hormono-substitutif ne sont pas concernés chez la femme allaitante. Il s'agit de l'éthinylœstradiol en association (Adepal, Belara, Carlin, Cilest, Cycleane, Daily, Diane, Efezial, Efiprev, Evepar, Evra, Felixita, Harmonet, Holgyeme, Jasmine, Jasminelle, Ludeal, Lumalia, Meliane, Melodia, Mercilon, Minerva, Minesse, Minidril, Miniphase, Minulet, Moneva, Orthonovum, Perleane, Phaeva, Stediril, Triafemi, Tricilest, Tiella, Triminulet, Trinordiol, Varnoline et dans Nuvaring), l'œstriol (voie orale ou vaginale : Physiogine, voie vaginale : Gydrelle, Tropicrème) et un œstrogène anticancéreux, le diéthylstilbestrol (Distilbène).

- **La calcitonine de saumon** (Calsyn, Cadens, Miacalcic) : chez l'animal, la calcitonine inhibe la lactation.
- **Les dérivés de l'ergot de seigle** : l'ergotamine (Gynergène-caféiné), la dihydroergotamine (Diergo, Tamik, Seglor, Ikaran), le méthysergide (Désernilet) et la dihydroergocristine (Iskedyl).

En revanche, la methylergométrine (Methergin), utilisé dans les hémorragies en post partum liées à une atonie utérine, inhibe aussi l'allaitement mais peut être administrée sur une durée maximale de 3 jours [1.19].

- **Les diurétiques** : par leur mécanisme d'action, ils diminuent la sécrétion lactée mais seul le **furosémide** (Lasilix) est contre-indiqué en période d'allaitement car on sait depuis longtemps qu'il inhibe complètement la lactation à une posologie de 40 mg par jour chez la mère allaitante [1.6.]. Les autres diurétiques seront traités dans la section des médicaments déconseillés pendant l'allaitement.

1.1.2. Comportement du pharmacien à la délivrance

Les médicaments précédemment cités sont ceux qui ont une influence importante sur la lactation et donc dont l'utilisation chez la femme qui souhaite allaiter devrait être contre-indiquée par le pharmacien. Si le pharmacien se trouve devant une prescription de ces médicaments chez une femme allaitante, il se doit de ne pas délivrer, d'en avertir le médecin et de discuter avec lui d'une alternative thérapeutique.

1.2. Les médicaments contre-indiqués par leur risque chez le nourrisson allaité

1.2.1. Substances concernées

1.2.1.1. **L'iode, l'amiodarone et les iodures**

L'iode se concentre dans le lait et sa concentration dans le lait est nettement plus importante que dans le plasma maternel. De plus, la diminution de la concentration lactée en iode baisse lentement.

Tous les médicaments contenant de l'iode peuvent perturber la fonction thyroïdienne de l'enfant allaité, c'est pourquoi ils sont contre-indiqués pendant l'allaitement. Les médicaments les plus courants contenant de l'iode sont l'amiodarone (Cordarone), la polyvidone ou povidone iodée (voies cutanées, vaginales oculaires ou buccales : Betadine, Betaseptic, Poliodine) et les produits de contraste iodés vus plus loin. Mais les associations d'électrolytes (Decan, Nonan, Pediaven, Tracitrans, Tracutil), les spécialités contenant des produits marins à fortes concentrations en iode ou encore les compléments alimentaires avec de l'iode sont aussi contre-indiqués.

Pour les produits iodés de radiodiagnostic, se référer à la section suivante.

1.2.1.2. Les dérivés mercuriels

Il existe toujours des antiseptiques mercuriels ainsi que des formes ophtalmiques à base de mercure en France : Mercurescéine, Ophtergine, Oxyde mercurique jaune, Pommade Maurice, Soluchrom et Vitaseptol.

Il sera préférable de ne pas conseiller une spécialité contenant du phénylmercure en tant qu'excipient (Antibio-Synalar, Atropine collyre, Boroclarine, Cuterpes, Goniosol, Lacrypos, Synalar) lorsqu'il existe des alternatives.

Ils sont contre-indiqués chez la femme allaitante car ils traversent la peau, passent dans le lait maternel et peuvent provoquer une atteinte tubulaire rénale chez le nouveau-né.

1.2.1.3. D'autres antiarythmiques

La quinidine (Quinimax) et son dérivé l'hydroquinidine (Serecor) sont contre-indiquées pour plusieurs raisons : ces substances passent dans le lait maternel de manière significative, des réactions d'hypersensibilité peuvent se présenter et elles sont faiblement métabolisées chez le nourrisson, donc il existe un risque d'accumulation dans son organisme et donc d'intoxication. La flécaïnide (Flécaïne) passe fortement dans le lait maternel avec un rapport lait/plasma de l'ordre de 2 et elle peut entraîner des effets secondaires cardiaques graves. Compte-tenu des effets secondaires graves et de l'absence de données sur le passage dans

le lait maternel, la disopyramide (Isorythm, Rythmodan), la cibenzoline (Cipralan, Exacor) et le propafénone (Rythmol) sont contre-indiqués.

1.2.1.4. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans)

Les sartans et les IEC qui n'ont pas fait l'objet d'études chez la femme allaitante, mais dont le passage dans le lait est probable, sont contre-indiqués du fait d'un risque de toxicité rénale trop important. Sont concernés par cette contre-indication, parmi les IEC : le ramipril (Co-triatec, Triatec), le benazepril (Briazide, Briem, Cibacene, Cibadrex), le cilazapril (Justor), le fosinopril (Foziretic, Fozitec), l'imidapril (Tanatril), le lisinopril (Prinivil, Prinzide, Zestoretic, Zestril), le moexipril (Moex), le péridopril (Bi-preterax, Coversyl, Preterax), le quinapril (Acuilix, Acuitel, Korec, Koretic), le trandolapril (Odrik, Tarka), le zofenopril (Zofenil, Zofenilduo) ; ainsi que les sartans suivants : candésartan (Atacand, Co-kenzen, Hytacand, Kenzen), éprosartan (Coteveten, Teveten), irbésartan (Aprovel, Co-aprovel), losartan (Cozaar, Fortzaar, Hyzaar), olmésartan (Alteis, Alteisduo, Coolmetec, Olmetec), telmisartan (Pritor, Micardis, Micardisplus) et valsartan (Cotareg, Exforge, Nisis, Nisisco, Tareg). Si l'usage de ces classes thérapeutiques s'avère nécessaire, la prescription de

captopril et d'énalapril peut s'envisager avec des précautions importantes (section suivante).

1.2.1.5. Les anticancéreux

Le passage des alcaloïdes antitumoraux (vinblastine (Velbé), vincristine (Oncovin), vindésine (Eldisine), vinorelbine (Navelbine), paclitaxel (Taxol), docétaxel (Taxotère)) et les interférons (alpha-2a (Roféron-A), alpha-2b (Introna, Viraferon, et alpha-pégylé (Viraferonpeg, Pegasys), bêta (Avonex, Rebif, Betaferon), gamma (Imukin)) dans le lait maternel est inconnu ; au vu du risque potentiel de toxicité de ces substances, le traitement de la mère allaitante par ces médicaments et l'allaitement sont donc incompatibles.

Les agents alkylants, eux aussi antitumoraux, ont été étudiés quand à leur passage dans le lait maternel. Il est connu depuis longtemps que le cyclophosphamide (Endoxan) passe dans le lait maternel (article de 1.14.) et qu'il existe des cas de neutropénie et de thrombopénie chez des nouveau-nés allaités (1.2. et 1.8.). Pour les autres agents alkylants, le passage dans le lait maternel est moins bien connu mais étant donné le risque de toxicité hématologique de ces molécules, le traitement par ces substances est aussi contre-indiqué pendant l'allaitement. Les agents alkylants actuellement commercialisés en France sont (par ordre alphabétique) : altrétamine (Hexastat), busulfan (Busilvex,

Myleran), carmustine ou BCNU (Bicnu), chlorambucil (Chloraminophene), chlorméthine (Caryolysine), dacarbazine (Déticène), estramustine (Estracyt), fotémustine (Muphoran), ifosfamide (Holoxan), irinotécan (Camppto), lomustine ou CCNU (Bélustine), melphalan (Alkéran), pipobroman (Vercyte), procarbazine (Natulan), streptozocine (Zanosar), témozolomide (Témodal), thiotépa (Thiotépa), topotécan (Hycamtin).

Le cisplatine (Cisplatyl) passe aléatoirement dans le lait mais parfois à de fortes concentrations. De même compte-tenu de sa toxicité, il est contre-indiqué pendant l'allaitement. Pour la pharmacologie du carboplatine (Carboplatine, Paraplatine) et de l'oxaliplatine (Eloxatine), on peut se référer au cisplatine et en conclure qu'ils sont aussi contre-indiqués pendant l'allaitement.

Les antimétabolites sont tous contre-indiqués avec l'allaitement : capécitabine (Xeloda), cladribine (Leustatine, Litak), cytarabine (Aracytine, Depocyte), fludarabine (Fludara), 5-fluorouracil (Fluoro-uracile), gemcitabine (Gemzar), hydroxycarbamide (Hydrea, Siklos), méthotrexate (Ledertrexate, Metoject), mercaptopurine (Purinethol), pentostatine (Nipent), raltitrexed (Tomudex), tegafur et uracile (UFT), thioguanine (Lanvis).

En ce qui concerne les agents intercalants, ils sont contre-indiqués car le passage des substances dans le lait n'est pas connu que ce soit pour les agents intercalants divers, tels que amsacrine (Amsalyo), étoposide (Celltop, Etopophos, Vepeside) ou

mitoxantrone (Novantrone, Elsep), ou pour les antibiotiques antimétaboliques, bléomycine (Bleomycine), daunorubicine (Cerubidine, Daunoxome), épirubicine (Farmorubicine), idarubicine (Zavedos), mitomycine C (Amétycine) et pirarubicine (Threprubicine), exception faite pour la doxorubicine qui n'est pas contre-indiquée pendant l'allaitement car elle n'est pas résorbée au niveau digestif.

Les anticancéreux hormonaux concernés tels que les anti-œstrogènes (anastrozole, exémestane, létrozole, tamoxifène, torémifène) ou les agonistes de la LH-RH, leuproréline (Enantone), nafaréline (Synarel) et triptoréline (Decapeptyl, Gonapeptyl) sont aussi contre-indiqués.

D'autres anticancéreux de mécanismes d'actions divers sont contre-indiqués : L-asparaginase (Kidrolase), mitoguanzone (Methyl-gag) et imatinib (Glivec) très excrétés dans le lait mais sans données sur l'allaitement.

Les anticorps monoclonaux antinéoplasiques sont aussi contre-indiqués. Les études sur leur passage dans le lait sont très peu nombreuses mais étant donné que les immunoglobulines sont excrétées dans le lait, on peut supposer que ces molécules le sont aussi. Ainsi l'abatacept (Orencia) contre-indique l'allaitement et ce pendant encore 14 semaines après l'arrêt du traitement ; de même pour l'alemtuzumab (Mabcampath) mais pendant 4 semaines après l'arrêt, le bevacizumab (Avastin) pendant 6 mois,

le cetuximab (Erbix) pendant 2 mois, le panitumumab (Vectibix) pendant 3 mois, le rituximab (Mabthera) pendant 12 mois et le trastuzumab (Herceptin) pendant 6 mois après l'arrêt du traitement.

Il est évident que si la mère souffre d'un cancer, le choix de la thérapeutique sera très difficile si elle choisit d'allaiter et le risque pour le nouveau-né certain. L'allaitement sera dans tous les cas contre-indiqué sous thérapie anticancéreuse. La mère devra choisir entre traitement et allaitement en toutes connaissances de cause et en étant évidemment avertie de tous les risques par l'équipe médicale qui l'entoure mais aussi le pharmacien.

1.2.1.6. Les immunosuppresseurs

Etant donné leurs nombreuses interactions médicamenteuses et leur toxicité, et sachant que les immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel, l'adalimumab (Humira), l'anakinra (Kineret), l'azathioprine (Imurel), le basiliximab (Simulect), la ciclosporine (Neoral, Sandimmun), le daclizumab (Zenapax), l'efalizumab (Raptiva), l'etanercept (Enbrel), l'everolimus (Certican), l'infliximab (Remicade), le léflunomide (Arava), la mitoxantrone (Elsep), le muronomab-CD3 (Orthoclone-OKT3), le mycophénolate mofétil (Cellcept) ou l'acide mycophénolique (Myfortic), le natalizumab (Tysabri), le sirolimus (Rapamune), le

tacrolimus (Prograf) que l'on connaisse leur passage dans le lait ou non, sont contre-indiqués pendant l'allaitement.

Les globulines anti-lymphocytaires de lapin et de cheval sont aussi contre-indiquées par manque de données sur le passage dans le lait maternel.

1.2.1.7. Les amphétamines

Pour mémoire, les anorexigènes ont été retirés du marché en septembre 1997, par un communiqué du 10 mars 1996 de l'Agence du médicament, en raison d'un risque cardiaque et pulmonaire avéré, en particulier pour des durées d'utilisation supérieures à 3 mois. Au niveau européen, les autres spécialités ont de même été retirées au plus tard en juin 2001.

En France, il n'existe actuellement qu'une amphétamine commercialisée: méthylphénidate (Ritaline, Concerta). Elle est contre-indiquée en période d'allaitement car elle se concentre dans le lait maternel et le risque d'effets indésirables neurologiques est trop important.

1.2.1.8. Les androgènes et les anti-androgènes

Les médicaments androgènes qui sont susceptibles d'être prescrits chez la femme allaitante (et encore, dans de rares cas à cause de

leur effet virilisant) sont l'androstanolone dans Andractim et la testostérone dans Intrinsa.

Les anti-androgènes sont aussi contre-indiqués car ils inhibent l'allaitement mais il n'en existe qu'un qui puisse être prescrit à une femme allaitante : la cyprotérone dans l'indication de traitement de l'acné chez la femme (Diane, Evepar, Holgyème, Lumalia, Minerva) ou d'hirsutisme chez la femme (Kaliàle).

Le danazol (Danatrol) est utilisé dans l'endométriose notamment, par son activité antiandrogénique. Il est contre-indiqué pendant l'allaitement car il est virilisant et son passage dans le lait est peu connu.

1.2.1.9. Le chloramphénicol et le thiamphénicol

En France, le chloramphenicol reste utilisé uniquement en collyre (Cebedexacol, Cebenicol) ; il n'existe plus de formes orales ou injectables commercialisées. Ces formes restent cependant utilisées dans des territoires d'Outre-mer, en Afrique et dans d'autres pays. Cependant, il faut savoir qu'il est strictement contre-indiqué chez la femme allaitante quelque soit la voie d'administration à cause d'une forte excrétion dans le lait et d'une toxicité cardio-respiratoire, hépatique et sur la moelle osseuse du nouveau-né.

De même, le thiamphénicol (Thiophénicol oral ou injectable) est contre-indiqué, par son fort passage et sa longue rémanence dans le lait maternel mais aussi par sa toxicité médullaire.

1.2.1.10. **Le lithium**

L'allaitement est contre-indiqué si la mère est sous traitement par le lithium (Granions de Lithium, Microsol lithium, Neurolithium, Oligosol lithium, Oligostim lithium, Téralithe) en raison d'un passage variable du lithium dans le lait maternel et d'effets rapportés chez le nouveau-né (hypotonie, hypothermie, cyanose).

1.2.1.11. **La fluindione**

La phénindione (non commercialisé en France) est contre-indiquée pendant l'allaitement suite à un cas d'hémorragie scrotale d'un nouveau-né dont la mère était sous phénindione. La fluindione (Préviscan) ou phenindione p-fluor est contre-indiquée car est un dérivé de la phenindione. Il faudra se tourner vers une autre antivitamine K si la décoagulation est nécessaire.

1.2.1.12. **La phenylbutazone (Butazolidine)**

Cet anti-inflammatoire dérivé de la pyrazolidinedione est contre-indiqué pendant l'allaitement à cause d'un risque de dyscrasie sanguine (perturbation des phénomènes de coagulation).

1.2.1.13. Les rétinoïdes : dérivés de la vitamine A

Un complément de vitamine A ou rétinol n'est pas contre-indiqué mais ne doit pas être donné en excès. L'isotrétinoïne (Roaccutane, Curacné, Procuta, Contracné) et l'acitrétine (Soriatane) sont contre-indiqués par voie orale pendant l'allaitement. L'acitrétine passe faiblement dans le lait car c'est un acide faible et il se lie fortement aux protéines plasmatiques ; quant à l'isotrétinoïne, nous n'avons pas de données sur son passage dans le lait. Leur contre-indication s'appuie donc uniquement sur le risque d'effets indésirables et surtout une tératogénicité élevée.

1.2.1.14. Les dérivés morphiniques en usage prolongé

Des doses uniques d'antalgiques morphiniques peuvent être administrées à des femmes allaitantes sous surveillance clinique du nouveau-né. Par contre, il existe un risque important d'effets secondaires morphiniques à type de dépression respiratoire, de bradycardie ou de cyanose, chez un enfant allaité par une mère traitée par un dérivé morphinique. Un traitement continu par un dérivé morphinique est donc totalement contre-indiqué pendant l'allaitement. Les analgésiques concernés sont :

- La buprénorphine (Temgesic)
- la codéine en analgésique ou en antitussif (seule : Paderyl, ou en association : Algicalm, Algisedal, Aspegic codéiné, Claradol

codéiné, Codoliprane, Compralgyl, Dafalgan codéiné, Efferalgan codéiné, Euphon, Gaosedal codéiné, Klipal codéiné, Lindilane, Migralgine, Neocodion, Novacetol, Prontalgine, Sedarene, Sedaspir, Thiopectol, Tussipax et enfin les sirops antitussifs: Camphodionyl, Codedrill, Dinacode, Eucalyptine Lebrun, Polery, Pulmobailly, Pulmoserum, Rhinathux , Tussipax)

- le dextropropoxyphène (Dextroref, Di dolko, Diadupsan, Dialgirex, Diantalvic, Dioalgo, Propofan)
- la dihydrocodéine (Dicodin)
- l'hydromorphone (Sophidone)
- la morphine (Actiskenan, Kapanol, Moscontin, Oramorph, Sevredol, Skenan) ou l'opium (Lamalane, mais aussi en tant qu'antidiarrhéique dans Paregorique Lafran)
- la nalbuphine (Nalbuphine Aguetant, Renaudin...)
- l'oxycodone (Oxycontin, Oxynorm)
- la pethidine (Pethidine Renaudin)
- le tramadol (Biodalgic, Contramal, Ixprim, Monoalgic, Monocrixo, Monotramadol, Orozamudol, Takadol, Topalgic, Trasedal, Zaldiar, Zamudol, Zumalgic)

1.2.1.15. **Le thiocolchicoside** (Coltramyl, Miorel, Myoplege)

Il est contre-indiqué pendant l'allaitement parce qu'il est fœtotoxique et tératogène et sa pharmacocinétique est trop mal connue pour connaître sa métabolisation dans l'organisme d'un nourrisson.

1.2.1.16. **Les produits radiopharmaceutiques à but thérapeutique**

Les produits radiopharmaceutiques à usage analgésique n'ont pas fait l'objet d'études pendant l'allaitement, étant donné leur tropisme osseux et leur toxicité, le strontium 89 (Metastron) et le samarium 153 (Quadramet) sont contre-indiqués pendant l'allaitement.

De même qu'en usage thérapeutique divers, l'iode 131 (Capsion) et l'yttrium 90 (Zevalin) imposent un arrêt définitif de l'allaitement car ils passent dans le lait et se fixent chez le nourrisson s'ils sont administrés ; ils sont donc contre-indiqués.

1.2.1.17. **Les antifongiques systémiques**

Ils sont contre-indiqués par voie générale car passent beaucoup dans le lait, les effets indésirables risqués sont importants ainsi que les interactions médicamenteuses au niveau du cytochrome P450.

Les dérivés azolés systémiques sont le fluconazole (Beagyne, Triflucan), l'itraconazole (Sporanox) et le kétoconazole (Nizoral) ; les autres antifongiques systémiques sont l'amphotéricine B (Abelcet, Ambisome, Amphocycline, Fungizone injectable), la caspofungine (Cancidas), la flucytosine

(Ancotin), la griséofulvine (Grisefuline) et la terbinafine (Lamisil, Fungster Gé).

En revanche, ils peuvent être utilisés par voie locale.

1.2.1.18. **Les antiviraux**

Les antiviraux suivants sont contre-indiqués compte-tenu de leur toxicité : adefovir (Hepsera), lamivudine (dans l'hépatite B : Zeffix) et ribavirine (Copegus, Rebetol).

En France, on n'utilisera pas les antiviraux actifs sur le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ainsi que les antiviraux qui ont des indications chez les patients atteints par le VIH (cidofovir, foscarnet) pendant l'allaitement car on contre-indique l'allaitement pour une mère infectée par le VIH.

Les suivants sont simplement déconseillés : entecavir (Baraclude), famciclovir (Oravir), ganciclovir (Cymevan) et valganciclovir (Rovalcyte), oseltamivir (Tamiflu) et zanamivir (Relenza).

1.2.1.19. **Les vaccins à virus vivants**

La vaccination est rarement nécessaire en période d'allaitement, mais parmi les vaccins qui pourraient éventuellement être

envisagés, les suivants sont contre-indiqués : le BCG sous forme bactérienne atténuée, la fièvre jaune, la rougeole, la typhoïde et la varicelle.

1.2.1.20. **Les sulfamides antibactériens dans certains cas**

Les sulfamides antibactériens sont contre-indiqués :

- Si le nourrisson allaité a moins d'un mois
- Si le nourrisson présente un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (risque de survenue d'hémolyses)
- Si l'enfant est prématuré
- Si le nouveau-né présente une hyperbilirubinémie (ictère du nouveau-né)

1.2.1.21. **Les dérivés phénoliques et les huiles essentielles**

Les huiles essentielles en général et quelque soit leur voie d'administration sont contre-indiqués pendant l'allaitement ; de même pour le phénol, les dérivés phénoliques et le camphre.

1.2.2. Comportement du pharmacien à la délivrance

Les médicaments précédemment cités sont contre-indiqués pendant l'allaitement donc si le pharmacien se trouve face à une de ces prescriptions, il lui faudra réévaluer le choix thérapeutique en

discutant avec le médecin prescripteur. Soit le traitement sera changé, soit il sera arrêté, soit il faudra arrêter l'allaitement (se référer à l'arbre décisionnel en fin de quatrième partie).

De même lorsque le pharmacien est amené à conseiller certains de ces médicaments à une femme, il est nécessaire de s'assurer qu'elle n'allait pas.

2. Les contre-indications temporaires

2.1. Les produits radio pharmaceutiques à but diagnostic

Il faut en premier lieu que le médecin et le radiologiste s'assure de la nécessité de ce radiodiagnostic chez la femme allaitante, voir si un autre examen qui n'interfère pas avec l'allaitement ne serait pas suffisant (échographie ou IRM sans produits de contraste par exemple) ou si le diagnostic ne peut attendre la fin de l'allaitement.

Si l'examen radiologique s'avère essentiel, il faudra ensuite choisir un produit compatible avec l'examen à effectuer, dont le passage dans le lait est le plus faible et ayant la plus courte durée d'élimination dans le lait. Ce choix devra être étudié par le pharmacien.

Enfin, la dernière précaution à prendre est d'administrer la dose efficace la plus faible possible.

Quand on indique de suspendre l'allaitement, l'idéal est de recueillir par avance le lait avant l'examen et de le conserver afin de continuer à nourrir l'enfant au lait maternel pendant la période d'interruption de l'allaitement. Pendant la période de contre-indication de l'allaitement, le lait produit devra être éliminé.

2.1.1. Produits de contraste iodés

Dans le cas d'utilisation d'iode 131, d'iode –fibrinogène ou de Lipiodol (esters d'acides gras d'huiles iodés donc très fort passage

dans le lait maternel) indispensable, l'allaitement devra être interrompu de manière définitive. Il est préférable d'utiliser l'iode 123 : ioflupane (Datscan) ou iobenguane (Adreview), car sa demi-vie dans le lait est d'environ 6 heures. Il faudra tout de même suspendre l'allaitement pendant au moins 24 heures (l'idéal est de 3 jours) et des dosages lactés indiqueront quand il pourra être repris.

Les AMM des produits de contraste iodés indiquent : « Les produits de contraste iodés sont faiblement excrétés dans le lait maternel. Leur administration ponctuelle à la mère comporte un risque faible d'effets indésirables pour le nourrisson. Il est préférable de suspendre l'allaitement maternel pendant 24 heures après l'administration du produit de contraste iodé (Gastrografine : amidotrizoates de sodium et de méglumine, Hexabrix : ioxaglate, Iomeron : ioméprol, Iopamiron : iopamidol, Ivepaque : iopentol, Omnipaque : iohexol, Optiject, Optiray : ioversol, Radioselectan : amidotrizoate, Telebrix : ioxitalamate, Ultravist : iopromide, Visipaque : iodixanol, Xenetix : iobitridol). De même, on effectuera toujours si possible un dosage lacté avant la reprise de l'allaitement.

2.1.2. Les dérivés du technétium

Les dérivés du Technétium existant en France sont : ^{99m}Tc -microsphères de serum albumine (Technescan Lyomaa), ^{99m}Tc -

bicisate (Neurolite), ^{99m}Tc -médronate (Amerscan), ^{99m}Tc -pyrophosphate (Technescan), ^{99m}Tc -sestamibi (Cardiolite), ^{99m}Tc -tétrafosmine (Myoview), mais aussi l'exametazime, marqueur des cellules pour fixation du Tc (Cerestab ou Ceretec).

Si leur administration est indispensable, l'allaitement doit être interrompu et le lait produit pendant les 12 heures suivantes doit être éliminé. L'allaitement pourra reprendre lorsque le taux d'activité dans le lait ne donnera plus lieu à une dose de radiations délivrée supérieure à 1 mSv. On considère qu'après deux demi-vies (12 heures), 75 % du taux de Technétium dans le sang est éliminé et le taux lacté est très bas.

2.1.3. Produits de contraste barytés

Le sulfate de baryum (Micropaque, Microtrast) est utilisé comme produit de contraste pour opacification du tube digestif. Aucune raison théorique ne fait suspecter le passage dans le lait. Son administration ne nécessite donc pas d'interruption de l'allaitement.

2.1.4. Produits de contraste pour échographie et IRM

Les microparticules de galactose, Echovist, Levovist, Sonovue en échographie sont déconseillées chez la femme allaitante car il n'existe pas de données sur le passage dans le lait.

En ce qui concerne les produits de contraste pour IRM, les recommandations sont variées en fonction des données existantes et de la toxicité des substances.

Pour l'acide gadopentétique (Magnevist), l'acide gadotérique (Artirem, Dotarem) et le ferumoxsil (Lumirem), il n'est pas nécessaire d'interrompre l'allaitement.

Pour le gadobénate de diméglumine (Multihance), le gadobutrol (Gadovist), le gadodiamide (Omniscan) et le gadotéridol (Prohance), leur administration implique une interruption de l'allaitement de 24 heures.

Pour le ferucarbotran (Cliavist) et l'oxyde de fer (Endorem), il faut interrompre l'allaitement pendant quelques jours, tirer et jeter le lait pendant ces quelques jours.

En revanche, on peut considérer le mangafodipir (Teslascan) contre-indiqué pendant l'allaitement, car il est recommandé de suspendre l'allaitement pendant 14 jours s'il est administré ponctuellement.

2.2. Les produits d'anesthésie générale

La prescription restera exceptionnelle, mais le cas est à envisager car un pharmacien hospitalier surtout peut se trouver face à une telle

prescription chez une femme allaitante. La prescription se fera toujours dans un cadre particulier, en collectivités. Il faudra alors veiller à ce que les doses utilisées soient les plus faibles doses efficaces. Les substances que l'on préférera prescrire chez une femme allaitante sont, par ordre de priorité les suivantes :

- Le fentanyl en IV pour lequel il faut attendre 4 heures avant de reprendre l'allaitement.
- L'isofurane (Aerrane, Forene) ou le protoxyde d'azote (Kalinox, Medimix) utilisés en inhalation et à demi-vies courtes : pas de délai, la patiente pourra de nouveau allaiter à son réveil.
- Le propofol (Diprivan): 10 heures ;
- L'alfentanil (Rapifen), le desflurane (Suprane), le flunitrazepam (Narcozep, benzodiazépine, voir aussi dans la section des médicaments déconseillés : Rohypnol), le midazolam (Hypnovel), le remifentanil (Ultiva), le sufentanil (Sufenta notamment utilisé en péridurale) et le thiopental (Pentothal): 24 heures ;
- l'étomidate (Hypnomidate), la kétamine et le sevoflurane (Sevorane) pour lesquels le passage dans le lait n'est pas documenté mais leur demi-vie courte (respectivement de 2,6 heures et 2 à 4 heures): 24 heures ;
- Pour l'acide hydroxybutyrique (GammaOH), il y a un désaccord entre les auteurs : certains le déconseillent par manque de données pendant l'allaitement et l'AMM dit que « l'allaitement peut être poursuivi au décours d'une anesthésie par GammaOH ».
- L'halothane, utilisé depuis longtemps en anesthésie générale par inhalation mais avec un risque d'hépatotoxicité chez l'adulte, sera prescrit en dernier recours.

- Les curarisants sont des molécules ionisées donc mal résorbé par le tractus digestif de l'enfant ;
 - o Le suxamethonium (Celocurine) peut être utilisé sans arrêt de l'allaitement ;
 - o Les suivants pourront être administrés si on respecte un délai avant la reprise de l'allaitement: le bromure de pancuronium (Pavulon), de rocuronium (Esmeron), et le bromure de vecuronium (Norcuron) avec un délai de 12 heures et l'atracurium (Tacrium) avec un délai de 24 heures ;
 - o Ces derniers sont déconseillés en général par manque de données: le cisatracurium (Nimbex) et le chlorure de mivacurium (Mivacron).

- Par ailleurs, le droperidol (Droleptan) qui est utilisé pour prévenir les nausées postopératoires est contre-indiqué chez la femme allaitante.

En revanche, il faut savoir que les anesthésies locales et régionales sont possibles sous surveillance stricte du nourrisson pendant l'allaitement.

3. Les médicaments déconseillés

Cette catégorie concerne des médicaments qui ne seront administrés chez la femme allaitante que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel encouru. Ils sont indiqués par classe thérapeutique.

3.1. Médicaments concernés

3.1.1. Les médicaments de la sphère cardio-vasculaire concernés

- Les cardiotoniques dont le passage dans le lait n'est pas connu : dopexamine (Dopacard), enoximone (Perfane) et milrinone (Corotrope).
- L'ibutilide (Corvert), l'adénosine (Adenoscan, Adenyl, Ampecyclal, Krenosin) sont des antiarythmiques déconseillés par l'insuffisance de données.
- **La plupart des antagonistes calciques est déconseillée pendant l'allaitement.** Le diltiazem (Bi-Tildiem, Deltazen, Diacor, Dilrene, Mono-Tildiem, Tildiem) passe faiblement dans le lait maternel mais sa pharmacologie chez le nourrisson est mal connue ; pour le bépridil (Unicordium), il passe dans le lait mais il existe trop peu de données. De même, il n'existe pas de données précises pour les antagonistes calciques suivants : amlodipine (Amlor, Caduet, Exforge), félodipine (Flodil, Logimax), isradipine (Icaz), lacidipine (Caldine), nicardipine (Loxen) et nimodipine (Nimotop) ; ils sont donc déconseillés pendant l'allaitement.

Comme il sera vu plus loin, le vérapamil est l'inhibiteur calcique le mieux connu et le plus sûr pendant l'allaitement.

- **Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion** : Le captopril (Captea, Captolane, Ecazide, Lopril) est contre-indiqué d'après le Vidal mais le rapport bénéfice/risque est à étudier. En cas de nécessité de traitement de la mère, les prises de ce médicament peuvent être adaptées aux tétées et son administration doit être accompagnée d'un suivi rénal de l'enfant allaité et de sa mère. L'allaitement reste possible sous captopril, de la même manière que sous enalapril (Co-renitec, Renitec).

- **Les bêtabloquants** demandent une réflexion particulière car ils passent dans le lait de manière plus ou moins importante. Ce sont des bases faibles ce qui favorise le passage dans le lait, ensuite, le taux de fixation aux protéines plasmatiques et la demi-vie seront des facteurs qui serviront à choisir un bêtabloquant plutôt qu'un autre pendant l'allaitement. Le passage systémique des bêtabloquants administrés par voie oculaire est moindre que par voie orale mais néanmoins réel. Les bêtabloquants qui passent le moins dans le lait et pour lesquels cela a été démontré par des études sont l'oxprénolol avec un rapport lait/plasma de 0,45 d'après le RCP de Trasicor et le propranolol.

Un traitement par céliprolol (Celectol), labetalol (Trandate), metoprolol (Logimax, Logroton, Lopressor, Seloken, Selozok), nadolol (Corgard), oxprénolol (Trasicor, Trasitensine), propranolol (Avlocardyl, Hemipralon, Sthasin), tertatolol (Artex), timolol (voie oculaire : Combigan, Cosopt, Digaol, Duotray, Ganfort, Gaoptol, Geltim, Nyogel, Nyolol, Ophthim, Pilobloq,

Timabak, Timacor, Timocomod, Timoptol, Xalacom et voie orale : Moducren) est possible mais nécessite une surveillance régulière et stricte du bébé d'un point de vue biologique et clinique sur la survenue de bradycardie, de troubles respiratoires ou d'hypoglycémie.

Certains bêtabloquants sont en revanche strictement déconseillés du fait d'un passage trop élevé dans le lait (faible liaison aux protéines plasmatiques ou demi-vie élevée), d'un risque d'accumulation ou de l'absence de données: acébutolol (Sectral), atenolol (Beta-adalate, Betatop, Tenordate, Tenoretic, Tenormine), betaxolol (voie oculaire : Betoptic ou voie orale : Kerlone), bisoprolol (Cardensiel, Cardicor, Detensiel, Lodoz, Wytens), carteolol (voie oculaire : Carpilo, Carteabak, Carteol et voie orale : Mikelan), carvedilol (Kredex), esmolol (Brevibloc), nebivolol (Nebilox, Temerit), pindolol (Viskaldix, Visken, Viskenquinze, rapport lait/plasma de 1,6 d'après les RCP) ou sotalol (Sotalex avec un rapport lait/plasma de 5 d'après le RCP).

- Les **alpha-bloquants** dont le passage dans le lait est inconnu et l'innocuité non établie sont aussi fortement déconseillés : moxisylyte (Carlytène) et nicergoline (Sermion) mais utilisés que dans de rares cas (syndrome de Raynaud ou troubles visuels) chez la femme allaitante, prazosine (Alpress, Minipress), urapidil (Eupressyl, Mediatensyl)

- Les antihypertenseurs divers : ils ne sont pas utilisés en première intention, donc leur utilisation pourra facilement être évitée chez la femme allaitante.

La clonidine (Catapressan), antihypertenseur d'action centrale, passe dans le lait maternel avec un rapport lait/plasma de 2 à 3 donc son administration est déconseillée pendant l'allaitement. En revanche, si la mère était traitée par la clonidine pendant la grossesse, il existe un effet rebond d'hypertension du nouveau-né à la naissance, il est alors recommandé de continuer de traiter la mère qui l'allait par la clonidine pour atténuer cet effet et l'arrêt de l'allaitement sera effectué le plus progressivement possible.

Les médicaments d'action centrale dont le passage dans le lait n'est pas connu, tels que guanfacine (Estulic), moxonidine (Physiotens) et rilménidine (Hyperium), sont déconseillés pendant l'allaitement.

La réserpine passe dans le lait maternel mais il existe trop peu de données, elle est déconseillée en période d'allaitement (en association dans le Tensionorme).

Le passage du minoxidil (Lonoten) et de son dérivé glucurono-conjugué dans le lait maternel est malconnu (des rapports lait/plasma respectifs de 0,7 et 0,1 d'après une seule étude 1.18.) et est considéré comme assez faible. Mais au vu des effets indésirables possibles chez le nourrisson (hirsutisme, hypertrichose) en cas d'utilisation prolongée, que ce soit à but hypotenseur ou en application locale dans l'alopecie, l'usage de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillé.

Le nitroprussiate sodique (Nitriate) est déconseillé par manque de données.

- L'absence de données sur le passage dans le lait de molsidomine (Corvasal) déconseille son administration à la femme allaitante.

- **Les diurétiques :**

Ils sont déconseillés car diminuent tous la sécrétion lactée et peuvent induire des troubles hydro électrolytiques chez la mère et le nouveau-né.

En ce qui concerne le triamtérène (Isobar, Prestole), diurétique épargneur potassique, et l'acétazolamide (Diamox), diurétique inhibiteur de l'anhydrase carbonique, ils sont déconseillés pendant l'allaitement par manque de données.

Les diurétiques sulfamidés (thiazidiques et apparentés) sont déconseillés car en plus du risque de déshydratation et d'hypokaliémie, ils peuvent entraîner des réactions allergiques dues aux sulfamides et des thrombocytopénies chez le nourrisson. Sont concernés altizide (Aldactazine, Practazin, Spiroctazine), bendrofluméthiazide (Précyclan, Tensionorme), chlortalidone (en association dans Logroton, Tenoretic, Trasitensine), cicléstanine (Tenstaten), clopamide (Viskaldix), hydrochlorothiazide (présente dans de très nombreuses associations : Acuilix, Alteisduo, Briazide, Captea, Cibadrex, Coaprovel, Cokenzen, Coolmetec, Corenitec, Cotareg, Esidrex, Fortzaar, Foziretic, Hytacand, Hyzaar, Koretic, Lodoz, Micardisplus, Moducren, Moduretic, Nisisco, Prestole, Prinzide, Wytens, Zestoretic, Zofenilduo), indapamide (Bipreterax, Fludex, Preterax) et méthylclothiazide (Isobar).

En revanche, toujours compte-tenu d'un bénéfice important chez la mère, le bumétanide (Burinex), diurétique de l'anse, ainsi que le canrénoate de potassium (Soludactone) et la spironolactone (Aldactazine, Aldactone, Aldalix, Flumach, Practazin, Practon, Spiroctan, Spiroctazine, Spironone), diurétiques de l'épargne potassique, peuvent être utilisés à doses normales s'il est possible de réaliser une surveillance biologique (ionogramme, en particulier la kaliémie, numération formule sanguine et créatinine plasmatique) et clinique extrêmement étroite du nourrisson et de sa mère, tout en sachant qu'il existe un risque d'inhibition de l'allaitement.

- Les anti-hypotenseurs courants déconseillés en l'absence de données sont la cafédrine (Praxinor), l'étiléfrine (Effortil), l'heptaminol (Débrumyl, Heptamyl), le midodrine (Gutron), le nicéthamide (Coramine glucose), la théodrénaline (Praxinor).

- **Les vasodilatateurs périphériques et les anti-ischémiques** sont aussi déconseillés compte-tenu du manque de bénéfice chez la mère et l'absence de données sur le passage de ces molécules dans le lait : buflomedil (Fonzylane), L'ifenprodil (Vadilex), naftidrofuryl (Diactane, Gevatran, Praxilène), piracetam (Gabacet, Nootropyl), raubasine (Iskedyl), trimétazidine (Vastarel), vinburnine (Cervoxan), vincamine (Rheobral, Rutovincine, Vincarutine).

- L'acide tranexamique (Exacyl, Spotof), antihémorragique, est déconseillé pendant l'allaitement car l'acide tranexamique passe dans le lait faiblement,

certes, mais il existe trop peu de données pour se positionner quand à sa toxicité.

- **Les hypolipémiants** sont par principe déconseillés pendant l'allaitement. En effet, une femme présentant une dyslipidémie, ne pourra pas toujours allaiter son enfant. Le médecin doit d'abord évaluer la quantité et la qualité des lipides présents dans le lait sécrété. Si la mère peut alors allaiter son enfant, seul un traitement par des mesures diététiques adaptées est compatible avec l'allaitement. Sont donc déconseillés les fibrates, les statines, les résines échangeuses d'ions, les triglycérides d'acides oméga 3 et d'autres hypolipémiants tels que le tiadenol (Fonlipol), le benfluorex (Mediator) et l'acide nicotinique (Niaspan).

- **Un anticorps antiagrégant plaquettaire : l'abciximab (Reopro)**

Son utilisation n'est pas formellement contre-indiquée, mais on le déconseille car il n'existe pas de données permettant de conclure à son absence d'effet chez le nouveau-né allaité.

3.1.2. Les analgésiques

- **L'aspirine** ou acide acetylsalicylique, que ce soit à doses antiagrégantes (Asasantine, Cardiolupsan, Kardegic, Pravadual) ou à doses antalgiques (seule ou en associations : Actron, Afebryl, Alka-seltzer, Antigrippine, Aspegic,

Aspirine du Rhone, Aspirine PH8, Aspirisucré, Aspro, Catalgine, Cephyl, Metaspirine, Migpriv, Novacetol, Polypirine, Sedaspir, Solucetyl, ainsi que toute spécialité du nom d'Aspirine), est déconseillé en période d'allaitement car il passe dans le lait maternel et il existe un risque d'allergie.

- L'usage prolongé des **analgésiques centraux** est déconseillé. La floctafénine (Idarac) est déconseillée même en prise unique car elle passe dans le lait maternel et peut entraîner des réactions de type allergique, en revanche, une prise ponctuelle de nefopam (Acupan) est possible.

- Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** passent dans le lait et peuvent entraîner de nombreux effets indésirables de classe et d'autres effets liés à chaque spécialité : acide niflumique (Nifluril), acide tiaprofénique (Flanid, Surgam), alminoprofène (Minalfène), diclofenac (Artotec, Flector, Voltarène, Xenid), etodolac (Lodine), fenoprofène (Nalgesic), flurbiprofène (Antadys, Cebutid, Strepfen), ibuprofène (Advil, Antarène, Brufen, Doltaque, Ergix, Expanfen, Gelufene, Hemagene, Intralgis, Nureflex, Nurofen, Solufen, Spedifen, Spifen , Tiburon, Upfen), ketoprofène (Bi-profenid, Profenid, Topfena, Toprec), nabumétone (Nabucox), meloxicam (Mobic), naproxène (Alève, Apranax, Naprosyne), nimésulide (Nexen), phenylbutazone (voie orale ou rectale : Butazolidine), piroxicam (Brexin, Cycladol, Feldène, Infracene, Proxalyoc, Zofora), sulindac (Arthrocine) et teloxicam (Tilcotil). On les déconseille donc en traitement prolongé chez la femme allaitante.

- En cas de crise de goutte, la **colchicine** est déconseillée car elle diminue l'allaitement et sa toxicité est élevée. **L'allopurinol** est aussi déconseillé, mais

il peut être utilisé à doses inférieures à 300 mg si une surveillance clinique et biologique (dans le lait, le sérum de la mère et de l'enfant) est assurée.

3.1.3. Les médicaments du système nerveux central

3.1.3.1. **L'alcool**

On déconseille tous les médicaments contenant de l'alcool, quelque soit la voie.

L'alcool a des effets néfastes pendant l'allaitement ; il inhibe l'ocytocine donc le réflexe d'éjection du lait, peut entraîner un syndrome de Cushing chez le nouveau-né et nuire à sa croissance.

Après la prise d'un verre d'alcool, on conseille d'attendre 3 heures avant d'allaiter. Si la mère est alcoolique, l'allaitement est contre-indiqué.

3.1.3.2. **Les benzodiazépines**

Les benzodiazépines sont lipophiles, ont un poids moléculaire peu élevé et passent toutes dans le lait maternel. Elles subissent pour certaines des métabolisations en des dérivés qui ont des demi-vies longues et qui peuvent s'accumuler dans le lait.

On déconseillera fortement la prise répétée de benzodiazépines pendant l'allaitement, quelle que soit son indication.

Une prise unique occasionnelle d'une dose modérée est possible sans risque pour l'enfant allaité mais on choisira de préférence une benzodiazépine à demi-vie courte et à forte liaison aux protéines plasmatiques : soit le lorazépam (Temesta), le lormetazépam (Noctamide), le midazolam (Hypnovel, Versed), l'oxazépam (Seresta) et le témazépam (Normison).

On déconseille donc l'utilisation de l'alprazolam (Xanax), du bromazépam (Anxyrex, Lexomil, Quietiline), du chlordiazépoxyde (Librax), du clobazam (Urbanyl), du clonazépam (Rivotril), du clorazébate dipotassique (Noctran, Tranxène), du clotiazépam (Veratran), du diazépam (Valium), de l'estazolam (Nuctalon), du flunitrazépam (Rohypnol, en contre-indication temporaire pour Narcozep), du loflazébate d'éthyle (Victan), du loprazolam (Havlane), du nitrazépam (Mogadon), du nordazépam (Nordaz), du prazépam (Lysanxia) et du tétrazépam (Megavix, Myolastan, Panos) pendant l'allaitement à cause d'un risque de sédation, d'hypotonie ou de succion insuffisante du nourrisson.

Le méprobamate (Equanil, Precyclan) est un anxiolytique déconseillé aussi pendant l'allaitement car il passe dans le lait et

peut entraîner des effets de sédation ou des troubles digestifs chez le nouveau-né allaité.

En ce qui concerne la buspirone (Buspar), le captodiamine (Covatine), l'étifoxine (Stresam) et l'hydroxyzine (Atarax), autres anxiolytiques, l'absence de données pendant l'allaitement rend leur utilisation déconseillée pendant l'allaitement.

3.1.3.3. Les hypnotiques

Le zolpidem (Stilnox) a fait l'objet d'études et il faudra utiliser cette substance qu'en cas de réelle nécessité. Une prise unique est possible à condition d'attendre 4 heures après la prise pour une nouvelle tétée. Le zopiclone (Imovane) est déconseillé car n'a pas été l'objet d'études validées.

3.1.3.4. Les neuroleptiques

Les phénothiazines passent faiblement dans le lait mais ont des effets indésirables graves chez le nourrisson tels qu'apnée du sommeil, mort subite du nourrisson, arythmies cardiaques, symptômes extrapyramidaux... Elles sont donc déconseillées pendant l'allaitement. La chlorpromazine augmente par ailleurs la sécrétion lactée mais elle n'est pas utilisée dans cette indication à cause des effets indésirables.

Les neuroleptiques phénothiazidiques actuellement sur le marché sont l'acépromazine (Noctran), l'alimémazine (Théralène), la chlorpormazine (Largactil), la cyamémazine (Tercian), la fluphénazine (Modecate, Moditen), la levomépromazine (Nozinan), la périciazine (Neuleptil), la perphénazine (Triliphan) et la pipothiazine (Piportil).

Les dérivés thioxanthéniques, flupentixol (Fluanxol) et zuclopenthixol (Clopixol), passent très faiblement dans le lait maternel mais sont déconseillés en usage prolongé, ainsi que les butyrophénones (droperidol (Droleptan), halopéridol (Haldol), pipampérone (Dipipéron)) qui ont des effets secondaires graves non doses dépendants.

L'amisulpride (Solian), l'aripiprazole (Abilify), la carpipramine (Prazinil), la clozapine (Leponex), la loxapine (Loxapac), l'olanzapine (Zyprexa), le pimozide (Orap), la rispéridone (Risperdal), le sulpiride (Dogmatil, Synedil), le sultopride (Barnetil) et le tiapride (Tiapridal) sont aussi déconseillés.

3.1.3.5. Les antiépileptiques

L'enfant d'une mère épileptique aura dans la plupart des cas déjà été exposé durant la grossesse. Si la mère désire réellement allaiter, le médecin devra procéder à des dosages plasmatiques réguliers chez la mère et chez l'enfant : pharmacologiques,

hématologiques, enzymes hépatiques... et à une surveillance clinique très étroite en ce qui concerne la survenue d'effets indésirables chez le nourrisson qui seront une hypotonie, une succion insuffisante, des troubles digestifs ou encore une éruption cutanée. Ces dosages sont parfois difficiles à réaliser. Le pharmacien veillera à ce que la monothérapie soit privilégiée.

Par contre, on déconseille fortement l'instauration d'un traitement antiépileptique chez une mère allaitante ; si cette instauration est indispensable, il faudra interrompre définitivement l'allaitement.

Sont concernés : l'acide valproïque et le valproate de sodium (Depakine, Depakote, Micropakine), la carbamazépine (Tegretol), l'ethosuximide (Zarontin), le felbamate (Taloxa), la fosphéytoïne (Prodilantin), la gabapentine (Neurontin), la lamotrigine (Lamictal, Lamicstart), le lévétiracétam (Keppra), l'oxcarbazépine (Trileptal), la tiagabine (Gabitril), l'oxitriptan (Levotonine), le phenobarbital (Alepsal, Aparoxal, Gardenal, Kaneuron), la phénytoïne (Dihydan, Dilantin), la prégabaline mais uniquement en association (Lyrica), la primidone (Mysoline), le topiramate (Epileptomax), le valpromide (Depamide), la vigabatrine utilisée qu'en association (Sabril) et le zonisamide (Zonegran) en association à d'autres antiépileptiques ; ainsi que certaines benzodiazépines antiépileptiques, diazepam (Valium),

clobazam en association à d'autres antiépileptiques (Urbanyl) et clonazepam (Rivotril).

3.1.3.6. Les antidépresseurs

Ils sont très utilisés chez les femmes allaitantes en raison de la fréquence des dépressions post partum.

Les antidépresseurs tricycliques diminuent la sécrétion lactée mais toutefois l'allaitement peut souvent être poursuivi avec la plus grande rigueur. Il conviendra au pharmacien de s'assurer d'un suivi clinique cardiaque et neurologique très strict de l'enfant allaité. Si la prescription s'avère nécessaire, il faudra s'assurer que la molécule choisie soit peu sédatrice, avec une courte demi-vie, sans métabolite actif et administré à la plus petite dose possible juste après une tétée.

L'imipramine (Tofranil) par exemple a une demi-vie de 10 à 20h et passe faiblement dans le lait maternel, elle peut donc être prescrite à la femme allaitante mais toujours avec la plus grande rigueur et avec un suivi des taux sanguins chez la mère et chez l'enfant.

Sont déconseillés l'amoxapine (Defanyl), la carpipramine (Prazinil), la clomipramine (Anafranil), la doxépine (Quitaxon), la

fluoxétine (Prozac), la fluvoxamine (Floxyfral), la miansérine (Athymil), la tianeptine (Stablon) et la trimipramine (Surmontil).

Les autres antidépresseurs non cités sont à éviter.

3.1.4. Les médicaments de la sphère digestive

3.1.4.1. Les antiulcéreux gastriques :

- **Les antihistaminiques H2** : cimétidine (Stomédine, Tagamet), famotidine (Pepcidac, Pepciduo, Pepdine), nizatidine (Nizaxid), ranitidine (Azantac, Raniplex) passent de façon assez importante dans le lait maternel ; le nourrisson reçoit respectivement 10% et 20% de la dose thérapeutique pédiatrique si la mère est traitée par la cimétidine et la ranitidine.
- **Les inhibiteurs de la pompe à protons** : esoméprazole (Inexium), lansoprazole (Lanzor, Ogast, Ogastoro), omeprazole (Mopral, Zoltum), pantoprazole (Eupantol, Inipomp), rabéprazole (Pariet) sont aussi déconseillés par manque de données sur l'allaitement.
- On conseillera, en cas d'acidité gastrique durant l'allaitement, à la mère de prendre un antiacide, de préférence le sucralfate (Keal, Ulcar) ou des sels de calcium ou de magnésium de façon ponctuelle. Ces médicaments sont peu résorbés par la muqueuse digestive. Voir plus précisément dans la section suivante.

3.1.4.2. Antiémétiques :

- Le **métoclopramide** (Anausin, Primperan, Prokinyl) a fait l'objet de beaucoup d'études ; elle stimule la lactation et son rapport lait/plasma oscille d'après ces études entre 1 et 4. L'allaitement est possible si la prise de ce médicament reste ponctuelle (en cas de vomissements post-césarienne par exemple), et que le nouveau-né est à terme et en bonne santé. On préconisera à la mère d'attendre quand même 4 heures après son administration pour allaiter. En cas de prématurité ou d'utilisation de doses élevées ou prolongées, l'allaitement est déconseillé.
- La **dompéridone** (Biperidys, Motilium, Motilyo, Peridys) augmente aussi la lactation mais passe plus faiblement dans le lait maternel. La quantité maximale reçue par l'enfant est d'environ un millième de la dose thérapeutique pédiatrique. Cependant, il n'existe pas assez de données concernant une longue période de traitement pour affirmer l'innocuité de la dompéridone en prise répétée. La prise occasionnelle est donc possible mais on déconseille une prise répétée.
- De même, vu le manque de données sur les antiémétiques suivants, on les déconseille pendant l'allaitement même de manière ponctuelle: que ce soit des neuroleptiques (voir aussi plus loin le détail pour les neuroleptiques) tels qu'alizapride (Plitican), droleptol (Droleptan), halopéridol (Haldol) ou métopimazime (Vogalène, Vogalib), des antihistaminiques H1 tels que dimenhydrinate (Dramamine, Mercalm, Nausicalm), diphenhydramine (Nautamine), méclozine (Agyrax) ou oxetorone (Nocertone), des sétrons tels que dolasetron (Anzemet), granisetron (Kytril), ondansetron (Zophren) ou

tropisetron (Navoban), ou encore des antiémétiques divers tels que l'aprépitant (Emend), dronabinol (Marinol) ou scopolamine (Scopoderm).

3.1.4.3. Le **lopéramide**

La prise de lopéramide (Altocel, Arestal, Diaretyl, Dyspagon, Ercestop, Imodium, Imoscel, Indiaral, Nabutil, Peracel) pendant l'allaitement a été étudiée et il en ressort qu'il est possible de l'administrer ponctuellement, mais qu'il est largement déconseillé en traitement prolongé à cause de ses propriétés opiacées.

3.1.4.4. Les **antiseptiques intestinaux**

Le tilbroquinol et tiliquinol (Intetrix) utilisés dans les amibiases intestinales, et le nifuroxazide (Bacterix, Bifix, Diafuryl, Ediston, Ercefuryl, Panfurex, Septidiaryl) utilisé dans les diarrhées infectieuses, sont déconseillés par manque de données.

3.1.4.5. Les **anti-inflammatoires coliques**

Le budésonide per os (Entocort), ainsi que la mésalazine ou acide 5-aminosalicylique (Fivasa, Pentasa, Rowasa, en association avec la sulfapyridine dans Salazopyrine) et ses dérivés, olsalazine (Dipentum) et para-aminosalicylate de sodium (Quadrasa). Ils sont déconseillés car il n'existe pas de données sur leur excrétion dans le lait et ils n'excluent pas le risque de survenue de rash ou de diarrhée au nourrisson allaité.

3.1.5. Les corticoïdes

On déconseille l'utilisation chez la femme allaitante des corticoïdes suivants de façon prolongée par voie orale ou parentérale : betaméthasone (Betnesol, Célestamine, Célestène, Diprostène), budésonide (Entocort, Rafton dans la maladie de Crohn), dexaméthasone (Dectancyl), fludrocortisone, hydrocortisone (Hydrocortisone Roussel) et triamcinolone (Kenacort).

On conseillera, s'il existe des raisons impératives du maintien du traitement par les corticoïdes, plutôt la prednisone (Cortancyl), la prednisolone (Solupred) ou la méthylprednisolone (Medrol, Solumedrol) à une posologie inférieure ou égale à 20 mg par jour par voie orale. On considère que ces mêmes molécules par voie inhalée, locale ou intra-articulaire sont aussi sans danger à posologies raisonnables pour l'enfant allaité.

3.1.6. Les antidiabétiques oraux

Ils sont tous déconseillés pendant l'allaitement car peuvent induire des hypoglycémies chez le nouveau-né ; que ce soit des biguanides (metformine), des inhibiteurs des alpha-glucosidases (acarbose, miglitol), des sulfamides hypoglycémiants (glipizide, glimépiride,

glibornuride, gliclazide, carbutamide), des glinides (répaglinide), des glitazones (pioglitazone, rosiglitazone) ou des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (sitagliptine).

3.1.7. Un médicament de la sphère respiratoire : **la théophylline**

La théophylline (Dilatrane, Euphylline, Pnumogéine, Tedralan, Theosta, Xantium) est déconseillée chez la femme allaitante car elle passe beaucoup dans le lait (on retrouve 75% des taux plasmatiques dans le lait). Mais elle n'est pas contre-indiquée si on prend les précautions suivantes :

- Donner à la mère les concentrations minimales actives en théophylline, en mesurant les taux plasmatiques et lui déconseiller les aliments contenant des xanthines (café, thé, chocolat)
- Utiliser des préparations à courte durée d'action : Dilatrane suppos ou sirop et Penumogéine sirop.
- Prendre le médicament juste après la tétée et attendre 3 à 4 heures après la prise pour la prochaine tétée
- Assurer un suivi clinique étroit du nourrisson (apparition d'agitation, de vomissements ou de tachycardie) et effectuer si possible des dosages sanguins 1 à 2 heures après la tétée.

Donner plutôt en première intention le salbutamol seul, non en association (Airomir, Asmasal, Ventexxair, Ventoline), et attendre 2 à 3 heures après l'administration pour allaiter. Les bêta-2-mimétiques autres que le salbutamol sont déconseillés car les données sont trop faibles et le risque pour le nourrisson est important. Le bromure d'ipratropium (Atrovent) peut être utilisé en prise unique mais non en traitement prolongé.

Les corticoïdes par voie inhalée, beclométhasone (Asmabec, Beclojet, Beclone, Beclorhino Becosplin, Becospray, Beconase, Becotide, Bemedrex, Ecobec, Innovair, Miflasone, Nexxair, Prolair, Qvar), budésonide (Miflonil, Novopulmon Novolizer, Pulmicort), fluticasone (Flixotide) peuvent être utilisés chez la femme allaitante (éviter les associations).

Mais dans un asthme grave, la théophylline peut être prescrite si indispensable.

3.1.8. Les antibiotiques déconseillés :

- **Les aminosides** sont déconseillés, voir contre-indiqués si la mère ou l'enfant présentent une insuffisance rénale et pendant la première semaine de vie de l'enfant. Les risques d'une utilisation pendant l'allaitement sont une candidose, des diarrhées ou encore une oto-néphrotoxicité. Si la prescription s'avère

indispensable, elle devra s'accompagner de dosages plasmatiques des taux d'aminoside prescrit chez la mère et chez l'enfant.

- **Les tétracyclines** sont déconseillées pendant l'allaitement : elles passent dans le lait et il existe un risque théorique pour le nouveau-né de coloration de l'émail dentaire, de ralentissement de la croissance osseuse et de destruction de la flore endogène intestinal. Mais il faut savoir qu'un traitement de courte durée (7 jours) s'il est complètement indispensable serait possible car des études ont montré que ce risque ne se vérifiait pas en pratique [1.11.].

- **Les macrolides et apparentés** (lincosanides, kétolides, synergistines) sont déconseillés. Les macrolides vrais ont des rapports lait/plasma élevés car ce sont des bases et il a déjà été rapporté des cas de diarrhées chez le nourrisson avec la spiramycine. Les lincosanides quant à eux présentent un risque non négligeable de colites pseudo-membraneuses.

- **Les sulfamides antibactériens** sont contre-indiqués en cas de :
 - Nourrisson allaité de moins d'un mois
 - Déficit en glucose-6-phosphate-deshydrogénase (risque de survenue d'hémolyses)
 - Prématurité de l'enfant
 - Hyperbilirubinémie chez le nouveau-né (ictère du nouveau-né)

En dehors de ces cas particuliers, les sulfamides restent tout de même déconseillés. Sont commercialisés en France le cotrimoxazole (Bactrim) sulfaméthizol (Rufol) et l'antiparasitaire, la sulfadiazine (Adiazine).

- **Les quinolones** ne passent que faiblement dans le lait maternel mais elles présentent une toxicité importante au niveau cartilagineux chez les enfants qui nous entraîne à les déconseiller pendant l'allaitement [1.17].
- La colistine (Colimycine) est déconseillée, compte-tenu de sa toxicité rénale et neurologique.
- La vancomycine (administrée par voie parentérale) et la teicoplanine (Targocid par voie parentérale) sont déconseillés en raison de leur oto-néphrotoxicité.
- La nitrofurantoïne (Furadantine, Furadoïne, Microdoïne) est déconseillée si le nouveau-né a moins d'un mois et s'il présente un déficit en glucose-6-phosphate-deshydrogénase.

3.1.9. **Les antituberculeux et les antilépreux**

Ce sont l'éthambutol (Dexambutol, Myambutol), l'isoniazide (Dexambutol, Rifater, Rifinah, Rimifon), la pyrazinamide (Pirilène, Rifater), la rifabutine (Ansatipine), la rifampicine (Rifadine, Rifater, Rifinah, Rimactan) et la Streptomycine Panpharma en injectable.

Le traitement antituberculeux est déconseillé pendant l'allaitement pour plusieurs raisons :

- L'allaitement maternel peut accroître l'immunogénicité du BCG chez le nouveau-né et la maladie est contagieuse par voie respiratoire [1.1.];
- On associe le plus souvent la vitamine B6 à un traitement antituberculeux et elle décroît la production lactée ;
- Les médicaments antituberculeux qui passent donc dans le sang du bébé, même à de faibles concentrations peuvent modifier le métabolisme de médicaments administrés au bébé directement.

Connaissant ces risques, le choix d'allaiter sous traitement de la tuberculose dépendra du contexte : dans un pays souffrant de malnutrition ou à hygiène précaire et donc dans lequel le risque de ne pas allaiter est plus élevé que le risque d'allaiter avec la tuberculose, on choisira d'allaiter même sous traitement. La surveillance sera alors stricte et impliquera d'arrêter l'allaitement si un ictère ou un effet indésirable survient chez le nouveau-né.

Dans des pays à hygiène élevée, si la mère choisit d'allaiter, elle devra prendre le médicament juste après la tétée et remplacer la tétée suivante par du lait artificiel.

Et enfin, si l'enfant est aussi traité pour la tuberculose, il faudra tenir compte de la dose qui peut passer dans le lait pour calculer les doses à administrer à l'enfant.

Pour la rifampicine, une coloration en orange du lait maternel est possible.

3.1.10. Les antiparasitaires déconseillés

Le métronidazole (Flagyl, et en association dans Bimissilor, Birodogyl, Missilor, Rodogyl) et le tinidazole (Fasigyne) peuvent atteindre un rapport lait/plasma de 1. Une dose unique peut être envisagée chez la femme qui allaite, si interruption de l'allaitement pendant les 24 heures suivant l'administration pour le métronidazole et 72 heures pour le tinidazole. On déconseille très fortement la prise répétée de métronidazole et de tinidazole.

Une administration de praziquantel (Biltricide) nécessite une interruption de l'allaitement de 72 heures.

L'ornidazole (Tiberal), la pentamidine (Pentacarinat) et le secnidazole (Secnol) sont déconseillés pendant l'allaitement à cause de leur éventuelle toxicité.

L'halofantrine (Halfan), à cause d'un certain retentissement sur la croissance, et l'atovaquone (Malarone, Wellvone) sont les seuls antipaludéens qui soient réellement déconseillés pendant l'allaitement.

3.1.11. Les immunosérums

Si la mère doit recevoir un immunosérum (Favirab, Immunoglobuline équine Pasteur, Viperfav), on lui déconseillera d'allaiter.

En revanche, il est possible d'allaiter suite à l'administration de gammaglobulines car elles sont inactivées par les enzymes gastriques.

3.1.12. Les sels d'or :

L'auranofine (Ridauran) administré par voie orale et l'aurothiopropanolsulfonate de sodium (Allochrysine) administré par voie intra-musculaire pendant l'allaitement expose l'enfant allaité aux effets toxiques des sels d'or. Chez des enfants allaités, de l'or en petite quantité était présent dans la circulation de l'enfant ; parfois des effets indésirables sont survenus et dans certains cas, aucun effet n'a été retenu chez le nouveau-né. Sachant que les sels d'or peuvent être utilisés en pédiatrie pour l'arthrite rhumatoïde juvénile, on ne contre-indique pas leur utilisation chez la femme allaitante. Si le traitement est nécessaire, il faudra donc que le pharmacien hospitalier (ces médicaments sont réservés actuellement aux collectivités) s'assure d'un suivi clinique, biochimique et hématologique de l'enfant allaité par un médecin avant de délivrer.

3.2. Comportement du pharmacien en pratique

Les médicaments déconseillés sont nombreux et leurs effets indésirables sont fréquents. Le pharmacien se devra de veiller à la réelle nécessité du traitement et s'il se révèle indispensable, il devra veiller à une surveillance stricte des taux plasmatiques chez la mère et chez l'enfant, des dosages lactés, et d'autres dosages qui permettent de contrôler la toxicité d'un médicament (par exemple transaminases pour une toxicité hépatique, clairance de la créatinine si toxicité rénale, etc.).

4. Quelques exemples de démarches thérapeutiques chez la femme allaitante

En ce qui concerne les autres médicaments non cités dans les chapitres précédents, ils ne présentent pas de danger trop important pour le nourrisson. Mais il importera toujours de faire preuve de bon sens dans la prescription ou les conseils à la femme allaitante, et toujours de n'utiliser les médicaments que si c'est réellement justifié.

Dans ce chapitre seront donnés quelques exemples de conseils à la prescription pour des pathologies couramment rencontrées.

4.1. Traiter une douleur banale

Le paracétamol non associé (Claradol, Dafalgan, Doliprane, Dolko, Dolotec, Efferalgan, Expandox, Geluprane, Panadol, Paralyoc, Sedarène et en injectable Perfalgan qui sera moins conseillé aux femmes allaitantes) passe faiblement dans le lait avec un rapport lait/plasma d'environ 1. La quantité reçue par l'enfant est évaluée à environ 10% de la dose thérapeutique préconisée en pédiatrie et le nouveau-né est équipé au niveau enzymatique pour métaboliser le paracétamol. Donc le paracétamol peut être utilisé en cas de douleur ponctuelle, en respectant tout de même une précaution : attendre environ 3 heures après la prise pour allaiter.

4.2. **Traiter une hypertension artérielle**

La méthildopa (Aldomet) passe dans le lait mais peut être administrée pendant l'allaitement avec surveillance clinique des risques : hypotension, bradycardie, dépression du système nerveux central chez l'enfant allaité.

4.3. **Traiter une pathologie cardiovasculaire :**

- La lidocaïne en injectable, utilisée pour ses propriétés antiarythmiques, peut être administrée pendant l'allaitement mais avec des règles strictes : surveillance du bébé à l'hôpital et dosages sanguins réguliers chez la mère et le bébé.

- La digoxine (Digoxine Nativelle, Hémigoxine Nativelle) passe dans le lait faiblement avec un rapport lait/plasma d'environ 0,8. Elle peut être administrée, toujours à la dose minimale efficace et sous surveillance clinique très étroite de l'enfant. Des dosages de digoxine peuvent être effectués mais ils peuvent être faussement positifs si l'enfant a moins de deux mois.

- Parmi les antagonistes calciques, le vérapamil est l'inhibiteur calcique le mieux connu et le plus sûr pendant l'allaitement. Si la prescription d'un inhibiteur calcique s'avère nécessaire, il peut être administré juste après la tétée et il faut attendre 4 heures avant la tétée suivante pour diminuer en théorie la quantité reçue par l'enfant. La nifédipine (Adalate, Chronadalate, Beta-adalate, Tenordate) est à administrer sous

surveillance clinique très étroite du nouveau-né allaité associée à des dosages sériques chez la mère et l'enfant. La nitrendipine (Baypress, Nidrel) doit être administrée que si nécessaire et sous suivi clinique régulier.

- En ce qui concerne les antivitamines K, il est préférable d'administrer celles pour lesquelles il existe des données : warfarine (Coumadine) et acenocoumarol (Minisintrom, Sintrom). Il sera toutefois nécessaire d'administrer un supplément de 1 à 2 mg par jour de vitamine K1 au nourrisson allaité.

4.4. Troubles de l'ionogramme

Les préparations contenant des ions (par exemple riches en sodium ou en potassium) peuvent être administrées sous réserve de suivi de l'ionogramme du nourrisson.

4.5. Claudication intermittente des membres inférieurs

La pentoxifylline (Pentoflux, Torental) est à éviter en période d'allaitement, mais si elle reste la seule alternative possible à un traitement de claudication intermittente des membres inférieurs chez la mère, elle peut être utilisée si dosée dans le sang du bébé allaité et le lait maternel.

4.6. Traiter une acidité ou une douleur gastrique

La prise d'antiacides de façon occasionnelle pendant l'allaitement est sans danger. Si un traitement prolongé est nécessaire, il est préférable de prescrire une spécialité le moins riche possible en sels d'aluminium. Les antiacides actuellement disponibles sur le marché sont : hydroxyde de magnésium (Chlorumagene), carbonate de calcium (Rennie) et des associations sans sels d'aluminium (Dops, Gaviscon, Hepatoum sels d'aluminium (Phosphalugel, Rocgel). Certaines associations antiacides contiennent du kaolin qui contient lui-même des sels d'aluminium (Gastropax).

4.7. Douleurs intestinales ou utérines

En cas de douleurs spasmodiques du tube digestif ou de l'utérus, il sera préférable d'administrer du phloroglucinol (Spasfon, Spassirex) en première intention, de préférence de façon ponctuelle et juste après la tétée. Il est préférable d'éviter l'usage des autres spasmolytiques, surtout les anticholinergiques.

4.8. Traiter une constipation

La constipation est fréquente en post partum.

Les laxatifs doivent être utilisés uniquement si les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas à rétablir un transit intestinal. On utilisera préférentiellement les laxatifs de lest ou la paraffine qui ne sont pas du tout éliminés dans le lait. Les laxatifs conseillés sont la gomme guar (Mucipulgite, Mulquine) et la gomme de sterculia (Normacol) et l'ispaghul (Agiolax, Mucivital, Parapsyllium, Spagulax mucilage pur, Transilane), toujours les plus purs possibles et non associés de préférence comme dans les spécialités précédemment citées.

4.9. **Traiter une diarrhée**

On peut conseiller la smectite dioctaédrique (Smecta), le charbon de bois médicinal (Carbophos ou autre, non associé), ou les flores de substitution : *Bacillus bifidus* (Lyo-Bifidus), *Lactobacillus acidophilus* (Lacteol), *Lactobacillus casei* (Bacilor) ou *Saccharomyces boulardii* (Ultra-levure). Il conviendra de déconseiller les autres antidiarrhéiques pour lesquels il manque des données et qui peuvent être absorbés au niveau intestinal.

4.10. **Traitement substitutif des pharmacodépendances aux opiacés**

L'instauration d'un traitement par la méthadone est strictement contre-indiquée pendant l'allaitement. En revanche, si la mère avait déjà initié son traitement avant sa grossesse, on peut envisager de continuer le

traitement mais à petites doses sous surveillance clinique très étroite du nouveau-né. Il faudra aussi arrêter très progressivement l'allaitement, afin d'éviter un syndrome de sevrage chez le nourrisson.

Un traitement par la buprénorphine (Subutex) ne peut être envisagé comme vu dans les analgésiques morphiniques précédemment.

4.11. Traiter une allergie

Il conviendra de choisir des antihistaminiques H1 peu sédatifs et peu anticholinergiques. On conseille donc en cas de nécessité la cétirizine (Actifed Allergie, Actifedduo, Alairgix, Humex allergie, Réactine, Virlix, Zyrtec, Zyrtecset) avec un suivi clinique très strict du nourrisson et on évitera les autres antihistaminiques.

4.12. Contraception orale chez la femme allaitante

(1.15)

On pourra conseiller une contraception microdosée par progestatif seul : desogestrel (Cerazette) ou levonorgestrel (Microval), et éventuellement par lynestrenol (mais en deuxième intention car non microdosé dans Orgametril), noréthistérone (Milligynon, ou en deuxième intention car non microdosé dans Primolut-nor) ou norgestriénone (Ogyline).

Une autre possibilité est le stérilet ou dispositif intra-utérin. En théorie, le stérilet augmente la sécrétion d'ocytocine et devrait donc stimuler

l'allaitement, mais en pratique des études ont montré un allaitement plus court chez les femmes portant un stérilet.

Pour des informations plus spécifiques au choix de la contraception de la femme allaitante, lire l'article 1.12.

4.13. Traiter un diabète chez la femme allaitante

L'essentiel sera un contrôle optimal de la glycémie avec une autosurveillance très stricte car ni l'hypoglycémie, ni l'hyperglycémie ne sont favorables à l'enfant et à l'allaitement. L'insuline est sans danger pour l'enfant allaité car elle ne passe pas dans le lait et elle est détruite dans le tube digestif.

4.14. Traiter une infection bactérienne

De nombreux antibiotiques sont déconseillés en période d'allaitement comme vu précédemment. L'acide fusidique (Fucidine) et la fosfomycine (Fosfomycine, Monuril, Uridoz) sont à éviter en période d'allaitement, il est préférable de prescrire des antibiotiques plus surs.

Les antibiotiques qui peuvent justement être prescrits sont les bêta-lactamines.

Les bêta-lactamines, les pénicillines, les céphalosporines, les carbapénèmes et l'aztreonam (Azactam), passent dans le lait de manière

très faible. Il existe toujours un risque d'allergie, de candidose et de diarrhée.

4.15. **Traiter un herpès**

Comme vu dans les contre-indications à l'allaitement, une infection au virus *Herpes simplex* n'est pas une contre-indication à l'allaitement si les conditions d'hygiène sont bonnes et s'il n'y a pas de lésions sur les seins. L'aciclovir (Zovirax) et son précurseur, le valaciclovir (Zelitrex), peuvent être utilisés à doses thérapeutiques normales chez la femme allaitante. En effet, le passage de ce médicament dans le lait est important avec un rapport lait/plasma de 3, mais la dose ingérée par l'enfant par le lait est bien inférieure à celle utilisée en pédiatrie. Il faudra tout de même tenir compte du fait que la quantité de lymphocytes peut être modifiée par ce traitement et que l'innocuité de ce médicament pendant l'allaitement n'a pas été établie.

4.16. **Pédiculoses**

Si la mère est infestée par des poux, il sera préférable d'utiliser en première intention des soins locaux d'action mécanique (étouffement du parasite) qui ne sont pas contre-indiqués chez les nourrissons.

4.17. **Soigner une plaie**

Si la mère présente une plaie, il conviendra d'utiliser comme antiseptique local de première intention la chlorhexidine aqueuse (Biseptine, Cetavlex, Cetavlon, Diaseptyl, Dosisseptine en unidoses uniquement, Euraxsepti, Merfene, Plurexid, Septivon), même en association avec du benzalkonium (Dermobacter, Mercryl). Mais on déconseille son application sur les seins.

Dans tous les cas, tous les médicaments utilisés en cutanés peuvent être toxiques s'ils sont appliqués sur une grande surface.

4.18. En prévision d'une anesthésie locorégionale...

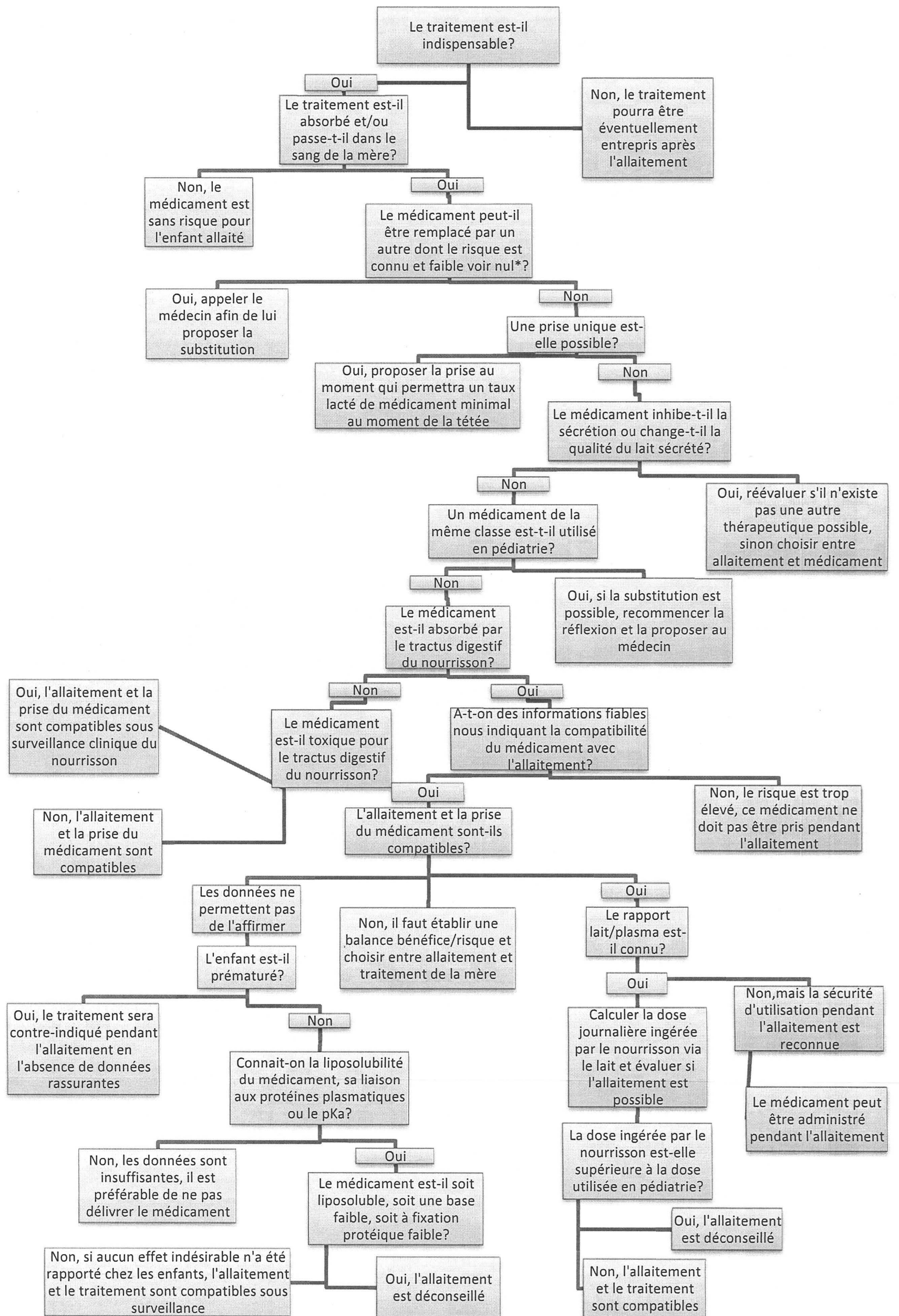
Les anesthésiques locaux sont des bases faibles donc surtout éliminés par les urines. Il est possible d'allaiter au décours d'une anesthésie locorégionale mais par précaution, on conseillera d'attendre 4 heures avant d'allaiter.

4.19. Prescription de vitamine D

La vitamine D nécessite une certaine précaution d'administration chez la femme allaitante car de trop fortes doses peuvent provoquer une intoxication de l'enfant allaité et entraînant chez lui une hypercalcémie. On recommande une dose inférieure ou égale à 400 UI par jour chez la femme allaitante. En France, on peut compléter en vitamine D seule avec la colécalciférol (Uvedose, Vitamine D3 Bon, ZymaD) ou l'ergocalciférol (Sterogyl, Uvesterol D).

5. Arbre de décision du pharmacien face aux médicaments pendant l'allaitement

La page suivante présente un arbre de décision qui récapitule la démarche de réflexion que devrait avoir un pharmacien en collaboration avec le médecin face à la prescription de médicaments pour une femme allaitante.



En ce qui concerne les molécules non citées dans cette thèse ou les nouveautés thérapeutiques, il faut connaître les alternatives : rechercher les données existantes et contacter un centre de pharmacovigilance ou de toxicovigilance. Les données disponibles sont souvent difficiles d'accès pour un pharmacien exerçant dans un milieu non hospitalier, c'est pourquoi il est indispensable de savoir comment se les procurer. Toutes les coordonnées de ces centres sont sur le site des Centres Régionaux de Pharmacovigilance :

<http://www.centres-pharmacovigilance.net>

Coordonnées du Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments de Grenoble, responsable : Dr Mallaret

Tel : 04 76 76 51 45

Fax : 04 76 76 56 55

E-mail : pharmacovigilance@chu-grenoble.fr



Conclusion

L'allaitement est très important pour le bébé et pour sa mère ; c'est pourquoi la mise en place d'une thérapeutique pour une femme allaitante ne doit pas être systématiquement considérée comme une barrière.

Si l'instauration de médicaments s'avère indispensable, la décision de maintenir l'allaitement dépend du médecin mais aussi du pharmacien. Celui-ci se doit notamment de détecter toute contre-indication à l'allaitement s'il se trouve face à un conseil ou à une prescription médicale.

Le pharmacien doit dans tous les cas donner une réponse à la mère allaitante la plus fiable possible compte-tenu des connaissances actuelles. La décision devra toujours être prise en fonction du rapport entre le bénéfice pour la mère et le risque pour le nourrisson.

Cette thèse a pour objet de regrouper les médicaments à risque pendant l'allaitement et de guider le pharmacien dans sa prise de décision.

Références bibliographiques

1. Articles de périodique :

- 1.1. American Thoracic Society and Center for Disease Control. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am Rev Resp Dis* 1986 ; 363 : 355-63
- 1.2. Amato D, Niblett JS. Neutropenia from cyclophosphamide in breast milk. *Med J Aust* 1977; 12 : 3_3-384
- 1.3. Cammani F, Genazzi AR. Prolactin-releasing effect of domperidone in normoprolactinemic and hyperprolactinemic subjects. *Neuroendocrinology* 1980 ; 30 : 2-6
- 1.4. Canales et al. Bromocriptine as prophylactic therapy in prolactinoma during pregnancy. *Fertil Steril* 1981 ; 36 : 524-526
- 1.5. Centre National d'Information sur le Médicament Hospitalier. *Médicaments et allaitement, Dossier du CNIMH* 1996, XVII, 5-6
- 1.6. Cominos DC et al. Suppression of postpartum lactation with furosemide. *S Afr Med J* 1976 ; 21 : 251-252
- 1.7. Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk, *Pediatrics* 2001; 108; 776-789
- 1.8. Durodola JL. Administration of cyclophosphamide during late pregnancy and early lactation: a case report. *J Natl Med Assoc* 1979; 71 : 165-166
- 1.9. Evelyn T. Rubin, Amy Lee, Shinya Ito. When breastfeeding mothers need CNS-acting drugs, *Can J Clin Pharmacol* Dec. 8, 2004; *Vol 11(2)* : e257-e266

- 1.10. Fleishaker JC. Models and methods for predicting drug transfer into human milk, *Adv Drug Deliv Rev.* 2003 Apr 29; 55(5): 643-52
- 1.11. Hendeles L, Trask PA. Tetracycline and lactation. *J Am Dent Assoc* 1983 ; 107 : 12-13
- 1.12. King J. Contraception and lactation, *J Midwifery Womens Health.* 2007 Nov-Dec; 52(6) : 614-20
- 1.13. Larsen LA, Ito S, Koren G. Prediction of milk/plasma concentration ratio of drugs, *Ann Pharmacother.* 2003 Sep; 37(9):1299-306
- 1.14. PH Wiernick, JH Duncan. Cyclophosphamide in human milk. *Lancet* 1971; 1 : 912
- 1.15. Laukaran VH. The effects of contraceptive use on the initiation and duration of lactation. *Int J Gynaecol Obstet* 1987; 25 (Suppl) : 129-142
- 1.16. RG Cummings et al. Breastfeeding and other reproductive factors and the risk of hip fracture in elderly women, *Int J Epidemiol* 1993; 684-91
- 1.17. Schaefer C. *Drugs during pregnancy and lactation.* Amsterdam : Elsevier, 2001 : 62-3
- 1.18. Valdivieso A et al. Minoxidil in breast milk. *Ann Intern Med* 1985 ; 102 :135
- 1.19. Vidal et Jolivet A et al. Effets des dérivés des alcaloïdes de l'ergot de seigle sur la sécrétion lactée dans le post partum immédiat. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1978 ; 7 : 129-134

2. Supplément de périodique :

Laukaran VH. The effects of contraceptive use on the initiation and duration of lactation. *Int J Gynaecol Obstet* 1987; 25 (Suppl) : 129-142

3. Ouvrages :

3.1. A. Berrébi, C. Damase-Michel, E. Elefant. *Guide des médicaments anti-infectieux lors de la grossesse et de l'allaitement*, Doin, Rueil-Malmaison, 2003

3.2. Bruno De Schuiteneer, Bart de Coninck. *Médicaments et allaitement*, 2^e édition, Arnette Blackwell, Bruxelles, 1996

3.3. Dr Marie Thirion. *L'allaitement*, nouvelle édition, Albin Michel, Paris, 2004

3.4. Colin Claude. *Guide de sénologie*, Ellipses Marketing, 1997

4. Sites internet (consultés de décembre 2007 à mai 2008)

4.1. Site de l'association Information Pour l'Allaitement (IPA) :

www.info-allaitement.org

4.2. Site de l'Institut Prévention Santé en Néonatalogie :

www.santeallaitementmaternel.com

4.3. Site de la Leche League France :

www.llfrance.org

4.4. Banque de données informatique sur le médicament Thériaque :

www.theriaque.org

4.5. Base de données informatique Vidal pour les professionnels :

www.vidalpro.net

5. Document officiel

Comité de Nutrition de la Société Française de pédiatrie, *Allaitement maternel, les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère*, Programme National Nutrition Santé (PNNS)

6. Autres

6.1. Feuille *Médicaments et allaitement, Quelques règles simples...* de l'Unité de Renseignements « Médicament, Grossesse et Allaitement » du service de Pharmacologie Clinique du CHU de Toulouse

6.2. Jack Newman, MD, FCRPC - Pédiatre - Responsable de consultations de lactation - Toronto – Canada, Traduction du feuillet n°9a. *You Should Continue Breastfeeding (1) Drugs and Breastfeeding.*

6.3. Jack Newman, MD, FCRPC - Pédiatre - Responsable de consultations de lactation - Toronto - Canada Traduction du feuillet n°9b. *You Should Continue Breastfeeding (2) Illness in the mother or baby.*

Index alphabétique des médicaments par dénomination ou par classe

- abatacept, 46
abciximab, 68
acarbose, 81
acébutolol, 64
acenocoumarol, 92
acépromazine, 73
acétazolamide, 66
aciclovir, 97
acide hydroxybutyrique, 60
acide mycophénolique, 46
acide fusidique, 97
acide nifluniquique, 69
acide tiaprofénique, 69
acide tranexamique, 67
acide valproïque, 75
acitrétine, 50
adalimumab, 46
adefovir, 53
adénosine, 62
alcool, 70
alemtuzumab, 46
alfentanil, 60
alimémazine, 73
alizapride, 24 ; 79
allopurinol, 70
alminoprophène, 69
alprazolam, 71
altizide, 66
altrétamine, 43
aminosides, 83
amiodarone, 40
amisulpride, 74
amlodipine, 62
amoxapine, 77
amphétamines, 37 ; 47
amphotéricine B, 52
amsacrine, 44
anakinra, 46
androstanolone, 48
anesthésiques locaux, 99
anostrozole, 38 ; 45
aprépitant, 79L
aripiprazole, 74
asparaginase, 45
aspirine, 68
atenolol, 64
atovaquone, 87
atracurium, 61
auranofine, 88
aurothiopropansulfonate
de sodium, 88
azathioprine, 46
barytés (produits de
contraste), 57
basiliximab, 46
beclométhasone, 83
benazépril, 42
bendrofluméthiazide, 66
bensérazide, 37
bépridil, 62
bêta-lactamines, 97
betaméthasone, 80
betaxolol, 64
bevacizumab, 46
bisoprolol, 64
bléomycine, 45
bromazépam, 71
bromocriptine, 37
bromure d'ipratropium, 83
budésonide, 80, 83
buflomedil, 67
bumétanide, 67
buprénorphine, 50
buspirone, 72
busulfan, 43
cabergoline, 37
cafédrine, 67
calcitonine, 38
candésartan, 42
canrénoate de sodium, 67
capécitabine, 44
captodiamine, 72
captopril, 43 : 63
carbamazépine, 75
carbidopa, 37
carbonate de calcium, 93
carboplatine, 44
carbutamide, 81
carmustine ou BICNU, 44
carpipramine, 74, 77
carteolol, 64
carvedilol, 64
caspofungine, 52
céliprolol : p.63
cétirizine, 95
cetuximab, 45
charbon, 94
chlorambucil, 44
chloramphénicol, 48
chlordiazépoxide, 71
chlorhexidine, 98
chlormétine, 44
chlorpormazine, 24 ; 73
chlortalidone, 66
cimétidine, 25 ; 77
cibenzoline, 42
ciclétanine, 66
ciclosporine, 46
cilazapril, 42
cisatracurium, 61
cisplatine, 44
cladribine, 44
clobazam, 71, 76
clomifène, 38
clomipramine, 25 ; 77
clonazépam, 76
clonazépam, 71

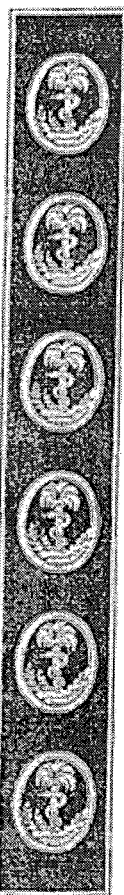
- clonidine, 65
clopamide, 66
clorzébate dipotassique, 71
clotiazépam, 71
clozapine, 74
codéine, 50
colchicine, 70
colistine, 85
cyamémazine, 73
cyclofénil, 38
cyclophosphamide, 43
cyprotérone, 48
cytarabine, 44
dacarbazine, 44
daclizumab, 46
danazol, 48
daunorubicine, 45
desflurane, 60
desogestrel, 96
dexaméthasone, 81
dextropropoxyphène, 51
diazepam, 76
diazépam, 71
diclofenac, 69
diéthylstilbestrol, 38
digoxine, 91
dihydrocodéine, 51
dihydroergocristine, 38
dihydroergotamine, 38
diltiazem, 62
dimenhydrinate, 79
diphenhydramine, 79
disopyramide, 42
dispositif intra-utérin, 96
docétaxel, 43
dolasetron, 79
dompéridone, 24 ; 78
dopexamine, 62
doxépine, 77
doxorubicine, 45
droleptol, 79
dronabinol, 61 ; 79
droperidol, 74
efalizumab, 46
enalapril, 43 ; 63
enoximone, 62
entacapone, 37
entecavir, 53
epirubicine, 45
eprosartan, 42
ergotamine, 38
esmolol, 64
esomeprazole, 77
estazolam, 71
etanercept, 46
éthambutol, 85
éthinylestrodiol, 38
ethosuximide, 75
étifoxine, 72
etiléfrine, 67
etodolac, 69
etomidate, 60
estramustine, 44
etoposide, 44
everolimus, 46
exémestane, 38 ; 45
famciclovir, 53
famotidine, 77
felbamate, 75
félodipine, 62
fenoprofène, 69
fentanyl, 60
flécaïnide, 41
floctafénine, 69
flores de substitution, 94
fluconazole, 52
flucytosine, 52
fludarabine, 44
fludrocortisone, 81
fluindione, 49
flunitrazépam, 60, 72
5-fluorouracil, 44
fluoxétine, 77
flupentixol, 74
fluphénazine, 73
flurbiprofène, 69
fluticasone, 83
fluvoxamine, 77
fosfomycine, 97
fosinopril, 42
fosphéytoïne, 75
fotémustine, 44
furosémide, 39
gabapentine, 75
ganciclovir, 53
gemcitabine, 44
glibornuride, 81
gliclazide, 81
globulines anti-
 lymphocytaires, 47
glimépride, 81
glipizide, 81
granisetron, 79
griséofulvine, 52
guanfacine, 65
halofantrine, 87
halopéridol, 74, 79
halotane, 60
heptaminol, 67
hydrochlorothiazide, 66
hydrocortisone, 81
hydromorphone, 51
hydroquinidine, 41
hydroxycarbamide, 44
hydroxyde de
 magnesium, 93
hydroxyzine, 72
hypolipémiants, 68
ibuprofène, 69
ibutilide, 62
idarubicine, 45
ifenprodil, 67
ifosfamide, 44
imatinib, 45
imidapril, 42
imipramine, 25 ; 76
immunserum, 88
indapamide, 66
influximab, 46
insuline, 96
interféron, 43
iode, 40 ; 52
iodés (produits de
 contraste), 56
irbésartan, 42
irinotécan, 44
isofurane, 60
isoniazide, 85
isotrétinoïne, 50
isradipine, 62
itraconazole, 52
ketamine, 60
kétoconazole, 52
ketoprofène, 69
labétolol, 63
lacidipine, 62
lamivudine, 53
lamotrigine, 75
lansoprazole, 77
laxatifs, 94
léflunomide, 46
letrozole, 38 ; 45
leuproréline, 45
lévétiracétam, 75
levodopa, 37
levomépromazine, 73
levonorgestrel, 96
lidocaïne, 91
lisinopril, 42
lisuride, 37
lithium, 49
loflazépate d'éthyle, 72
lomustine ou CCNU, 44
lopéramide, 79
loprazolam, 72

- lorazépam, 71
lormetazépam, 71
losartan, 42
loxapine, 74
lynestrenol, 96
macrolides et
 apparentés, 84
méclozine, 79
meloxicam, 69
melphalan, 44
méprobamate, 72
mercuriels (dérivés), 41
mésalazine, 80
metformine, 81
méthadone, 95
méthotrexate, 44
méthylclothiazide, 66
méthylergométrine, 39
methyldopa, 91
méthylphénidate, 47
methylprednisolone, 81
méthysergide, 38
métoclopramide, 24 ; 78
métopimazine, 79
métronidazole, 87
miansérine, 77
midazolam, 60 ; 71
midodrine, 67
miglitol, 81
milrinone, 62
minoxidil, 65
mitoguazone, 45
mitomycine, 45
mitoxantrone, 45 ; 46
mivacurium, 61
moexipril, 42
molsidomine, 66
morphine, 51
moxisylyte, 64
moxonidine, 65
muronomab-CD3, 46
mycophénolate mofétil, 46
nabumétone, 69
nadolol, 63
nafaréline, 45
naftidrofuryl, 67
nalbuphine, 51
naproxène, 69
natalizumab, 46
nébivolol, 64
nefopam, 69
nicardipine, 62
nicergoline, 64
nicéthamide, 67
nifédipine, 92
nifuroxazide, 80
nimésulide, 69
nimodipine, 62
nitrazépam, 72
nitrendipine, 92
nitrofurantoïne, 85
nitroprussiate de sodium, 65
nizatidine, 77
nordazépam, 72
noréthistérone, 96
norgestriénone, 96
oestriol, 38
olanzapine, 74
olmésartan, 42
olsalazine, 80
omeprazole, 77
ondansétron, 79
ornidazole, 87
oseltamivir, 53
oxaliplatine, 44
oxazépam, 71
oxcarbazépine, 75
oxetorone, 79
oxitriptan, 75
oxprénolol, 63
oxycodone, 51
paclitaxel, 43
pancuronium, 61
panitumumab, 46
pantoprazole, 77
para-aminosalicylate de
 sodium, 80
paracétamol, 90
pentamidine, 87
pentoxifylline, 93
pentostatine, 44
pergolide, 37
périciazine, 73
perindopril, 42
perphénazine, 73
péthidine, 51
phenobarbital, 75
phenylbutazone, 49 ; 69
phénylmercure, 41
phénytoïne, 75
phloroglucinol, 93
pimozide, 74
pindolol, 64
pioglitazone, 82
pipampérone, 74
pipobroman, 44
pipothiazine, 73
piracetam, 67
pirarubicine, 45
piribedil, 37
piroxicam, 70
polyvidone ou povidone, 40
prazépam, 72
praziquantel, 87
prazosine, 64
prednisolone, 81
prednisone, 81
prégabaline, 75
primidone, 75
procarbazine, 44
propafénone, 42
propranolol, 63
propofol, 60
protiréline, 24
pyrazinamide, 85
pyridoxine (vitamine
 B6), 37
quinagolide, 37
quinidine, 41
quinolones, 85
rabéprazole, 78
raloxifène, 38
raltitrexed, 44
ramipril, 42
ranitidine, 25 ; 77
raubasine, 67
réfifentanil, 60
répaglinide, 82
résérpine, 65
ribavirine, 53
rifabutine, 86
rifampicine, 86
rilménidine, 65
rispéridone, 74
rituximab, 46
rocuronium, 61
rosiglitazone, 82
salbutamol, 83
samarium, 52
scopolamine, 79
secnidazole, 87
sélégiline, 37
sevoflurane, 60
sirolimus, 46
sitagliptine, 82
smectite dioctaédrique, 94
sotalol, 64
spironolactone, 67
streptomycine, 86
streptozocine, 44
strontium, 52
sucralfate, 78
sufentanil, 60
sulfamides
 antibactériens, 84

- sulindac, 70
- sulpiride, 74
- sultopride, 74
- suxamethonium, 61
- tacrolimus, 47
- tamoxifène, 38 ; 45
- technetium (dérivés), 57
- tegafur et uracile (UFT), 44
- telmisartan, 42
- teloxicam, 70
- témazépam, 71
- témozolomide, 44
- terbinafine, 52
- tertatolol, 63
- tétracyclines, 84
- tétrazépam, 72
- théadrénaline, 67
- théophylline, 82
- thiamphénicol, 48
- thiocolchicoside, 51
- thioguanine, 44
- thiopental, 60
- thiotepa, 44
- tiagabine, 75
- tianeptine, 77
- tiapride, 74
- tilbroquinol, 80
- tiliquinol, 80
- timolol, 63
- tinidazole, 87
- topiramate, 75
- topotecan, 44
- torémifène, 38 ; 45
- tramadol, 51
- trandolapril, 42
- trastuzumab, 46
- triamcinolone, 81
- triamtérène, 66
- trimétazidine, 67
- trimipramine, 77
- triptoréline, 45
- tropisetron, 79
- urapidil, 64
- valaciclovir, 97
- valganciclovir, 53
- valproate de sodium, 75
- valpromide, 76
- valsartan, 42
- vancomycine, 85
- vecuronium, 61
- vérapamil, 63; 91; 92
- vigabatrine, 76
- vinblastine, 43
- vinburnine, 67
- vincamine, 67
- vincristine, 43
- vindésine, 43
- vinorelbine, 43
- vitamine D, 99
- warfarine, 92
- yttrium, 52
- zanamivir, 53
- zofenopril, 42
- zolpidem, 73
- zonisamide, 76
- zopiclone, 73
- zuclopenthixol, 74



Serment des Apothicaire



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

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

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.

THESE SOUTENUE PAR : DUPUY CAROLE

TITRE : LE PHARMACIEN FACE AUX MEDICAMENTS A RISQUE
PENDANT L'ALLAITEMENT

CONCLUSION

L'allaitement est très important pour le bébé et pour sa mère ; c'est pourquoi la mise en place d'une thérapeutique pour une femme allaitante ne doit pas être systématiquement considérée comme une barrière.

Si l'instauration de médicaments s'avère indispensable, la décision de maintenir l'allaitement dépend du médecin mais aussi du pharmacien. Celui-ci se doit notamment de détecter toute contre-indication à l'allaitement s'il se trouve face à un conseil ou à une prescription médicale.

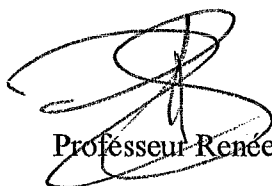
Le pharmacien doit dans tous les cas donner une réponse à la mère allaitante la plus fiable possible compte-tenu des connaissances actuelles. La décision devra toujours être prise en fonction du rapport entre le bénéfice pour la mère et le risque pour le nourrisson.

Cette thèse a pour objet de regrouper les médicaments à risque pendant l'allaitement et de guider le pharmacien dans sa prise de décision.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 16/06/2008

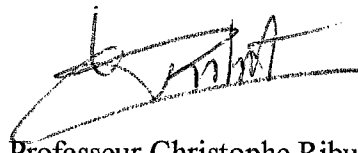
LE DOYEN



Professeur Renée Grillot



LE PRESIDENT DE LA THESE



Professeur Christophe Ribaut

THESE SOUTENUE le 04/07/2008 à Grenoble

par DUPUY CAROLE (24 rue de l'Industrie, 38170 Seyssinet)

TITRE : LE PHARMACIEN FACE AUX MEDICAMENTS A RISQUE PENDANT
L'ALLAITEMENT

RESUME

L'allaitement est très important pour le bébé et pour sa mère ; c'est pourquoi la mise en place d'une thérapeutique pour une femme allaitante ne doit pas être systématiquement considérée comme une barrière.

Si l'instauration de médicaments s'avère indispensable, la décision de maintenir l'allaitement dépend du médecin mais aussi du pharmacien. Celui-ci se doit notamment de détecter toute contre-indication à l'allaitement s'il se trouve face à un conseil ou à une prescription médicale.

Le pharmacien doit dans tous les cas donner une réponse à la mère allaitante la plus fiable possible compte-tenu des connaissances actuelles. La décision devra toujours être prise en fonction du rapport entre le bénéfice pour la mère et le risque pour le nourrisson.

Cette thèse a pour objet de regrouper les médicaments à risque pendant l'allaitement et de guider le pharmacien dans sa prise de décision.

MOTS-CLES : allaitement, médicaments, pharmacien, contre-indications, arbre de décision

Président du jury : M. RIBUOT Christophe

Membres

Mme GODIN-RIBUOT Diane, directeur de thèse

Mme GRANAT Agnès, pharmacien d'officine