



HAL
open science

Évaluation du risque d'une exposition médicamenteuse au cours de l'allaitement maternel à travers les cas de pharmacovigilance du Centre Régional Marseille-Provence-Corse: validation d'un outil pour les praticiens

Tessa Pietri

► To cite this version:

Tessa Pietri. Évaluation du risque d'une exposition médicamenteuse au cours de l'allaitement maternel à travers les cas de pharmacovigilance du Centre Régional Marseille-Provence-Corse: validation d'un outil pour les praticiens. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03522748

HAL Id: dumas-03522748

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03522748v1>

Submitted on 12 Jan 2022

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
DE PHARMACIE OPTION PHARMACIE HOSPITALIERE-
PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 16 juin 2021

Par Mlle PIETRI Tessa
Née le 7 juin 1993, à Aix-en-Provence

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
Tenant lieu de

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

----oOo----

TITRE :

**Évaluation du risque d'une exposition médicamenteuse au
cours de l'allaitement maternel à travers les cas de
pharmacovigilance du Centre Régional Marseille-
Provence-Corse : Validation d'un outil pour les praticiens.**

----oOo----

JURY :

Président Mr le Professeur Pascal RATHELOT.

Membres : Mme la Professeure Joëlle MICALLEF,

Mme le Docteur Marie-José GERVOISE,

Mr le Docteur Romain GUILHAUMOU,

Mme le Docteur Hélène PEYRIERE,

Mme le Docteur Estelle WOLFF,



27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen : Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens : M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission : Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
Conseiller du Doyen : M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires : M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
Professeurs émérites : M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
Professeurs honoraires : M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs : Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet : Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité : Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES	
-------------------------------	--

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS	
---------------------------------	--

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS	
--------------------	--

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE - CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
----------------------------------------------	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
----------------------------------------------------------------------	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---------------------------------------------------	----------------------------------------

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien - Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

Remerciements :

À Monsieur le Professeur Pascal Rathelot,

Pour avoir accepté la présidence de mon jury de thèse, j'en suis honorée. Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée.

Pour votre compétence et votre sens de la pédagogie durant ces années d'enseignement.

À Madame la Professeur Joëlle Micallef,

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre équipe et de m'avoir encadrée durant cette année au Centre régional de Pharmacovigilance. Je vous suis reconnaissante pour le temps consacré à ce travail.

Votre compétence et vos connaissances m'inspirent le plus grand respect.

À Madame le Docteur Marie Boyer,

Je vous remercie pour votre générosité, de votre patience et de votre bienveillance quotidienne.

Je vous remercie de m'avoir accordée de votre temps et donnée de précieux conseils.

Je vous en suis très reconnaissante. Vous êtes une personne que j'admire.

À Monsieur le Docteur Romain Guilhaumou,

Pour l'honneur que vous me faites de siéger à ce jury de thèse. Je vous remercie de m'avoir si bien accueillie et intégrée lors de mon externat au sein du laboratoire de pharmacologie clinique.

Soyez assuré de mon profond respect et de ma grande considération.

À Madame le Docteur Hélène Peyrière,

Pour l'honneur que vous me faites en participant à ce jury.

Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

À Madame le Docteur Wolff,

Pour avoir accepté d'être mon référent universitaire. Pour votre bienveillance et le temps consacré à la préparation des étudiants de la filière internat.

Pour votre pédagogie et votre aide tout au long de ces années riches d'enseignement.

À mes parents,

Pour leur amour inconditionnel, leur confiance sans failles et leur soutien indéfectible.

À toi maman, pour toutes ces heures passées à mes côtés depuis toujours, pour avoir consacré tout ton temps à m'élever. Pour ta patience et ta douceur. Je suis chanceuse d'être ta fille.

À toi papa, pour les moments précieux passés ensemble. Pour toute l'énergie à construire un avenir paisible. Tu es un exemple de vie et de réussite. Je suis chanceuse d'être ta fille.

Je vous remercie de m'avoir transmis vos valeurs et d'avoir fait de moi la personne d'aujourd'hui.

À Bastien,

Pour être la personne qui m'a fait confiance. Pour ces sept années d'amour, de joie, d'émotion, de vie. Merci d'être comme tu es, et de m'aider à avancer et pour la jolie aventure que nous allons écrire.

À mon papy Yaya,

Je sais que tu aurais été très fier de compter un deuxième docteur en pharmacie dans ta famille.

J'aurais adoré que tu sois là. Ta voix, tes appels, tes blagues, et tes baisers nous manquent. Nous avons eu beaucoup de chance de t'avoir comme grand-père.

À ma mamie Lili, pour ta tendresse et mes doux souvenirs d'enfance. Pour être ma mamie gâteau.

À mon tonton Laurent, ma tata Karine, ma cousine Margot, pour les jolis moments passés ensemble.

À ma belle-famille, qui m'a accueillie à bras ouverts.

À mes amis, pour être la famille que j'ai choisie.

À Claudia, mon binôme, qui aurait cru qu'on en arrive là. Pour notre complémentarité, pour nos délires, pour nos soirées mémorables.

À Mathilde, pour ton soutien, nos discussions, nos joies, nos dîners. Pour la sœur, la confidente et l'amie que tu es.

À Celia, mon tac, pour ton aide et nos aventures de co-interne. Pour nos moments de complicité et de folies.

À Flora, pour m'avoir supporté une année entière. Pour nos excès de joie, de peine, nos rires, nos larmes. Pour si bien savoir m'apaiser et m'écouter.

À Anne-Sophie, ma confidente de la Riviera. Pour ton élégance et la joie de vivre que tu apportes.

À Marie, Delphine, mes amies d'enfance et d'adolescence. Pour la joie de vous retrouver comme si le temps ne s'était pas écoulé.

« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES.
CES OPINIONS DOIVENT ÊTRE CONSIDEREES COMME
PROPRES A LEURS AUTEURS »

Liste des Abréviations :

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AMP	Assistance médicale à la procréation
ATC	Classification internationale Anatomique, Thérapeutique et Chimique
BNPV	Base nationale de pharmacovigilance
CRAT	Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
DCI	Dénomination commune internationale
IMV	Intoxication médicamenteuse volontaire
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities)
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PD	Pharmacodynamique
PK	Pharmacocinétique
PV	Pharmacovigilance
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SOC	System Organ Classes
RID	Relative infant dose
TS	Tentative de suicide
UNICEF	United Nations of International Children's Emergency Fund

Table des matières

I.	Introduction.....	14
1.	Contexte	14
2.	Objectif de l'étude.....	18
3.	Matériel et méthode	18
1.	Analyse du cas « index ».....	18
2.	Analyse de la littérature scientifique	18
3.	Analyse des cas de pharmacovigilance	20
4.	Approbation éthique	24
II.	Résultats	25
1.	Partie I : Analyse du cas « index »	25
2.	Partie II : Analyse de la littérature scientifique	26
1.	Anatomie, physiologie et biologie de la lactation	26
2.	Caractéristiques du nouveau-né et du nourrisson.....	34
3.	Pharmacologie de l'excrétion lactée	37
4.	Présentation de l'outil construit à partir des données de la littérature	43
3.	Partie III : Analyse des cas de pharmacovigilance	44
1.	Étude rétrospective observationnelle	44
2.	Données recueillies	47
3.	Imputabilités.....	52
4.	Partie IV : Validation de l'outil.....	54
1.	Données relatives à la mère allaitante.....	54
2.	Données relatives au médicament.....	57
3.	Données relatives à l'enfant.....	62
4.	Données relatives à l'allaitement.....	65
5.	Proposition d'un outil.....	67
III.	Discussion	68
1.	Le dosage plasmatique reste l'élément le plus fiable.	68
2.	Données relatives à la mère et à son environnement	69
1.	Antécédents médicaux.....	69
2.	Statut pharmacogénétique	70
3.	Durée du traitement maternel.....	70
4.	Observance, compliance et suivi médical	71
5.	Capacité de compréhension.....	72
6.	Grossesse multiple	73
7.	Situations particulières.....	73
8.	Contexte et environnement maternel	74
9.	Modalités de prise.....	76

10.	Indication du traitement maternel.....	76
11.	Poids maternel	76
12.	Examens complémentaires : Protidémie ou albuminémie	77
3.	Données pharmacologiques du médicament	78
1.	Posologie	78
2.	Voie d'administration	78
3.	Biodisponibilité.....	79
1.	Pic plasmatique	80
2.	Demi-vie d'élimination	80
3.	Métabolites actifs.....	82
4.	Marge thérapeutique étroite	83
5.	Degré d'ionisation	84
6.	Lipophilie	85
7.	« Relative Infant Dose » (RID)	86
8.	Poids moléculaire	86
9.	Rapport L/P.....	87
10.	Chronologie et précautions d'emploi entre les prises médicamenteuses et les tétées	88
4.	Les données relatives à l'enfant	89
1.	Antécédents dans la fratrie	89
2.	Prématurité	89
3.	Exposition anténatale.....	90
4.	Age d'exposition	91
5.	Tableau clinique non lié à la dose d'exposition.....	92
6.	Traitement infantile.....	93
7.	Déficits congénitaux	94
8.	Modalités des prélèvements pharmacologiques	94
5.	Données relatives à l'allaitement.....	94
1.	Période d'allaitement.....	94
2.	Compatibilité du traitement avec la poursuite de l'allaitement.....	95
3.	Délai entre la prise médicamenteuse et la tétée	96
4.	Caractéristiques des tétées	97
IV.	Conclusion	98
V.	Annexes	99
VI.	Bibliographie.....	103

I. Introduction

1. Contexte

L'allaitement exclusif est le mode d'alimentation recommandé par l'Organisation mondiale de la Santé durant les six premiers mois de vie de l'enfant. Il peut être poursuivi au-delà de cette période, en introduisant en parallèle une alimentation solide adaptée aux besoins grandissant de l'enfant (diversification alimentaire). L'OMS estime qu'un allaitement optimal pourrait sauver chaque année la vie de 820 000 enfants de moins de 5 ans.

L'académie américaine de pédiatrie déclare dans son rapport de 1984, que s'il y a des avantages associés à l'allaitement maternel, pour les populations ayant de bonnes conditions d'hygiène, de nutrition et des soins médicaux, les bénéfices sont apparemment modestes.(1)

Cependant au cours des quatre dernières décennies, les recommandations en matière d'allaitement ont beaucoup évolué. Les résultats des études épidémiologiques et les connaissances acquises relatives à l'épigénétique sont des preuves de plus en plus nombreuses qui suggèrent que l'allaitement maternel aurait également un impact à plus long terme, en prévenant le risque de surpoids, de diabète, et le développement de l'étiologie de maladies. Ces éléments soutiennent les déclarations de pédiatres, qui anticipaient l'impact de l'allaitement sur la santé à l'âge adulte.(2), (3)

La promotion de l'allaitement maternel et le respect des recommandations de l'OMS sont des objectifs du programme national nutrition santé (PNNS) de 2019-2023. La direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques rapporte dans les rapports parus en mai 2020 intitulé « certificat de santé de l'enfant » que le taux moyen d'allaitement en France en 2017 au 8^{ème} jour de vie est de 67,6% puis de 22,8% au-delà du 6^{ème} mois et de 13,1%.au-delà du 12^{ème} mois.(4),(5),(6)

L'allaitement est le moyen idéal d'apporter aux nourrissons tous les nutriments dont ils ont besoin pour grandir et se développer en bonne santé. Il fournit toutes les calories et les nutriments dont l'enfant a besoin pendant les premiers mois de la vie et continue de couvrir la moitié ou plus des besoins nutritionnels pendant le second semestre de vie, et jusqu'à un tiers de ces besoins pendant la deuxième année de vie. (7)

Au-delà de ses caractéristiques substantielles, il est reconnu que l'allaitement maternel prolongé permet de réduire : la mortalité, la morbidité infectieuse infantile en lien avec les composants immuns protecteurs du lait, les cancers de l'enfant et les cas de malocclusion dentaire. Il est constaté également des taux plus faibles d'obésité et de diabète de type 2. Il est aussi associé à des

meilleures performances au test d'intelligence mesurant le quotient intellectuel. Sur le plan psychiatrique, le lien d'attachement, les interactions mère-enfant et la mise en place d'une relation sécurisante en vue de favoriser le développement affectif du nouveau-né sont intimement liées à son environnement. Il est établi que l'allaitement maternel favorise le développement sensoriel et cognitif.(8),(9),(10),(11)

L'impact bénéfique de l'allaitement maternel n'est pas restreint à l'enfant. Il permet de réduire le risque de cancer du sein, d'espacer les naissances et pourrait également diminuer le risque de cancer de l'ovaire et de diabète chez la mère allaitante.(2)

Ainsi le consensus actuel mondial est l'allaitement exclusif au sein pendant les six premiers mois de la vie et il doit se poursuivre ensuite jusqu'à l'âge de deux ans au moins, en l'associant à une alimentation de complément qui convient. Pour permettre aux mères de démarrer et de maintenir l'allaitement exclusif au sein pendant six mois, l'OMS et l'UNICEF recommandent (8):

- L'initiation de l'allaitement dès la première heure qui suit la naissance,
- Un allaitement exclusif au sein (le nourrisson n'absorbe que du lait maternel et aucune autre nourriture ou boisson, pas même de l'eau),
- Un allaitement à la demande (aussi souvent que l'enfant le réclame, jour et nuit),
- Pas de biberons, ni de tétines ou de sucettes.

De nombreux travaux se sont penchés sur la compatibilité entre la poursuite de l'allaitement maternel et la mise en place d'un traitement médicamenteux pour la mère. Les grandes lignes du raisonnement tiennent compte de plusieurs éléments. Le premier est l'exposition systémique de l'enfant. Elle dépend de plusieurs paramètres : la biodisponibilité par voie orale du médicament, la quantité présente dans le lait (en lien avec les concentrations plasmatiques maternelles, la capacité de passage dans le lait et le moment de la tétée par rapport au pic plasmatique) et les capacités d'élimination de l'enfant. Le deuxième tient compte de la quantité journalière de médicament ingérée par l'enfant, de la mesure des concentrations plasmatiques de l'enfant, des caractéristiques pharmacologiques et pharmacocinétiques du médicament, les données cliniques de l'enfant, et le profil de toxicité du médicament. Le troisième tient compte d'informations complémentaires comme le recul d'utilisation et l'utilisation pédiatrique usuelle chez le nouveau-né ou le nourrisson.(12)

Avec l'augmentation de la promotion, de la prévalence et de la durée de l'allaitement, les situations cliniques maternelles nécessitant un traitement médicamenteux au cours de l'allaitement sont plus nombreuses. Ainsi se pose la question du risque de la prise médicamenteuse et de l'exposition du

nourrisson par la voie lactée. Face aux nombreux bénéfices précédemment évoqués il serait difficile de proposer une attitude univoque.(13)

La pharmacovigilance est la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments. Elle s'exerce en permanence, avant et après la commercialisation des médicaments, et constitue un élément essentiel du contrôle de la sécurité des médicaments. Les professionnels de santé et patients (ou leurs représentants : parent d'un enfant, association agréée sollicitée par le patient) sont des acteurs clés de la pharmacovigilance qui repose principalement sur leurs notifications spontanées des effets indésirables.

La déclaration est obligatoire pour les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes depuis 1984. En 1995, l'obligation s'étendra aux pharmaciens.(14), (15), (16)

Au sein des centres de pharmacovigilance, s'effectue le recueil systématisé de cas d'effet indésirable.

Au-delà de la mission d'enregistrement et de déclaration auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, les pharmacologues des CRPV, réalisent une expertise de chaque cas déclaré par des professionnels de santé et/ou le grand public. Cette dernière s'avère plus délicate lorsque le cas implique un médicament pour lequel un manque d'informations relatif à l'exposition de l'enfant au cours de l'allaitement persiste. La spécificité de notre étude est qu'elle repose sur une exposition involontaire per os via le lait maternel, lors d'un traitement médicamenteux destiné à la mère allaitante.

Si le recueil de données cliniques à partir des accidents rapportés au cours de l'allaitement représente une source de documentation, l'imputabilité réelle du médicament reste quelquefois très difficile à apprécier.(17)

Lorsqu'un effet indésirable est rapporté chez un enfant allaité, la relation entre les problèmes présentés par ce dernier et la prise d'un médicament par la mère est difficile à établir. L'association est généralement qualifiée de « probable ».(18)

La méthode d'imputabilité française utilisée par les 31 centres régionaux de pharmacovigilance fait partie des premières méthodes d'imputabilité, initialement publiée en 1978 puis dernièrement réactualisée en 2011. L'imputabilité permet de formaliser et d'explicitier l'évaluation du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable. Elle contribue à la qualité et à la pertinence des données enregistrées dans la base de données de pharmacovigilance.(19)

Ces questions relatives à l'exposition médicamenteuse des enfants allaités s'inscrivent dans l'activité du CRPV Marseille-Provence-Corse. Le CRPV apporte une aide au diagnostic et à la prise en charge de toute pathologie ou situation particulière (tel que l'allaitement) en lien avec le médicament. Il est un centre d'informations sur le médicament et cela inclut les questions sur l'allaitement et la compatibilité avec les traitements maternels. Elles peuvent être posées en amont de l'exposition, c'est-à-dire au moment de la prescription d'un traitement destiné à la mère allaitante, alors elles sont dites « préventives ». Au même titre, les praticiens peuvent s'interroger sur le rôle du médicament lorsqu'un enfant présente des effets indésirables, ce qui initie alors une enquête de pharmacovigilance : ce questionnement devient alors un cas de pharmacovigilance.

Les membres du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Marseille-Provence-Corse guident et accompagnent les professionnels de santé des départements des Alpes de Hautes de Provence, des Bouches du Rhône, de la Corse-du-Sud, de la Haute Corse et du Vaucluse en ce qui concerne le bon usage du médicament et leurs effets indésirables.

Les conseils, les analyses personnalisées et les expertises individualisées dans le domaine de l'allaitement ne sont possibles que si les données colligées sont pertinentes, précises et nombreuses. Une enquête de pharmacovigilance menée autour d'un cas « index » est le point de départ de ce travail. De cette expérience est née l'idée d'argumenter l'intérêt des données nécessaires à recueillir pour permettre l'évaluation la plus exacte possible lors de l'exposition médicamenteuse via le lait maternel.

2. Objectif de l'étude

Pour répondre de façon adaptée à ces questions « allaitement » et optimiser l'évaluation du risque potentiel encouru par l'enfant, il est nécessaire d'identifier précisément les données utiles à l'analyse. L'objectif de ce travail est d'élaborer et de valider une grille de données et proposer un outil pratique. Cet outil permettrait de systématiser, de structurer le recueil de données. Ainsi l'établissement de ce dernier pourra servir de support entre les professionnels de santé confrontés à cette situation atypique et le CRPV chargé de l'expertise.

Ce mémoire qui a pour objectif de concevoir et de valider une grille de données s'articulera en plusieurs parties :

- Partie I, la présentation et l'analyse du cas « index », à l'origine de ce travail.
- Partie II, une revue de la littérature scientifique permettant l'élaboration de la grille.
- Partie III et IV, l'évaluation de l'applicabilité de la grille rétrospectivement, à l'aide des cas « allaitement » enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV).

3. Matériel et méthodes

1. Analyse du cas « index »

Une enquête de pharmacovigilance autour d'un cas « index » a été menée. Elle a été réalisée en s'appuyant sur la littérature scientifique, pour colliger l'ensemble des données nécessaires à l'évaluation de la responsabilité de l'exposition médicamenteuse au cours de l'allaitement, concernant l'origine de l'effet indésirable présenté par l'enfant. Le cas a été détaillé selon les éléments d'analyse chronologique, sémiologique et bibliographique.

2. Analyse de la littérature scientifique

a) Revue de la littérature

Les informations relatives à l'usage des médicaments au cours de l'allaitement s'appuient sur les informations retrouvées au sein du résumé des caractéristiques du produit qui est le référentiel à caractère opposable mais également sur une revue de la littérature effectuée à partir des bases de données IBM Micromedex (20), Lactmed Drugs and Lactation Data base (21), du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (22) et des bases de données de chimie Pubchem (23) et Drug Bank (24).

Une revue de la littérature a été entreprise autour de 3 axes :

Axe 1 - Généralités sur la lactation : Ces aspects généraux sont décrits dans les premières parties des ouvrages de référence de J.L Saulnier et C. Maurain (25), Thomas W. Hale(26), CH

Schaefer(27), De Schuiteneer B, De Coninck B, Aujard (28), R.A et R.M Lawrence (29), et dans un dossier du Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (30). Une recherche au sein de la base de données bibliographiques en sciences biomédicales PubMed est également effectuée. Les mot clefs ou termes MeSH recherchés sont : [Lactation], [Breastfeeding], [Anatomy], [Physiology], [Mammary gland].

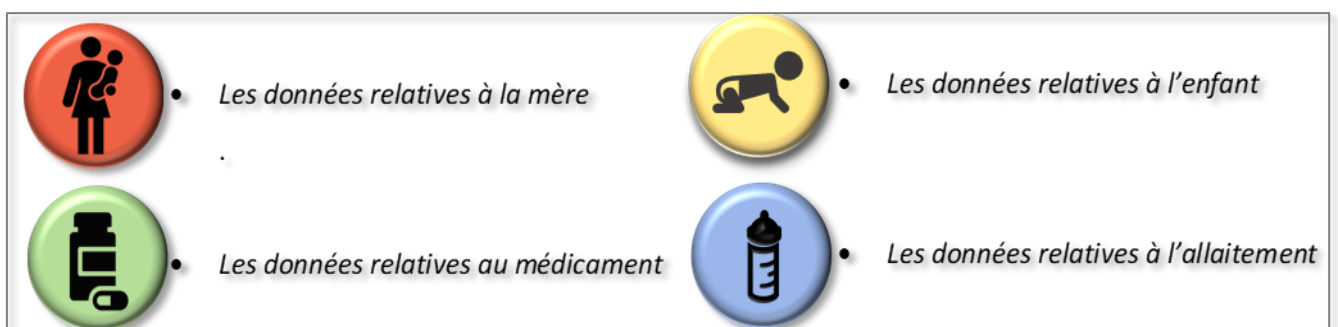
Axe 2 - Caractéristiques du nouveau-né et du nourrisson. Les mots clefs ou termes MeSH recherchés sont : [Neonate], [Paediatric], [Pharmacokinetics], [Metabolism], [Nephrogenesis].

Axe 3 -La pharmacologie de l'excrétion lactée. Le passage des médicaments dans le lait maternel est décrit pour différentes classes pharmacothérapeutiques dans deux ouvrages supplémentaires celui de C.P. Weiner (31) et Gerald G. Briggs, Roger K. Freeman (32).

De nombreux articles scientifiques ont étoffé cette partie. Les mots clefs ou termes MeSH recherchés sont : [Human milk], [Physicochemical characteristics], [Drug distribution], [Drug transfer], [Milk/plasma ratio], [Medication], [Adverse effect], [Prescription], [Pharmacokinetics].

b) Construction de l'outil de recueil pour l'évaluation de l'exposition médicamenteuse

Les facteurs qui influencent la quantité de médicaments excrétée dans le lait maternel et l'exposition de l'enfant allaité d'après la littérature scientifique (17),(13),(33),(34),(35),(36) et selon les bonnes pratiques de pharmacovigilance (14) permettent de construire l'outil de recueil qui s'articule autour de quatre types de données :



3. Analyse des cas de pharmacovigilance

a) Schéma de l'étude

Le travail de thèse porte aussi sur une étude rétrospective et descriptive, des cas « allaitement » français notifiés au Centre régional de pharmacovigilance Provence-Marseille-Corse sur la période du 01/01/1989 au 30/08/2020.

b) La base de données de pharmacovigilance : Source de données

La BNPV a été mise en place en 1985 pour permettre la mise en ligne des notifications spontanées relatives aux effets indésirables des médicaments des 31 centres régionaux de pharmacovigilance. La législation française demande aux professionnels de santé de rapporter tous les effets indésirables des médicaments à leur centre régional de pharmacovigilance respectif. (19)

Les cas de pharmacovigilance sont analysés par les experts de chaque centre avant d'être enregistrés dans la BNPV. Les effets indésirables des médicaments sont codés à l'aide du dictionnaire MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Le dictionnaire MedDRA est un glossaire de terminologie médicale standardisé destiné à faciliter, sur le plan international, le partage d'informations réglementaires concernant les produits médicaux à usage humain.

Il est développé par un groupe d'experts international de la conférence d'harmonisation. Il est utilisé lors de l'enregistrement, la documentation et la surveillance des produits médicaux. Il contient une série de termes catégorisant l'information médicale et s'organise en cinq niveaux hiérarchiques allant de la classification par discipline médicale (SOC), divisée en groupe de termes de très haut niveau (HLGT), termes de haut niveau (HLT), termes préférentiels (PT) et enfin les termes de plus bas niveau (LLT). (37)

L'imputabilité est déterminée selon la méthode d'imputabilité française de pharmacovigilance.

L'imputabilité permet de formaliser et d'explicitier l'évaluation du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable. Cette méthode algorithmique repose sur l'évaluation de critères répartis en trois groupes : chronologique, sémiologique et bibliographique. Ainsi les différents critères permettent d'établir un score. L'imputabilité intrinsèque qui combine les scores chronologique et sémiologique. Chaque score comporte trois niveaux : 1 - douteux, 2 - plausible et 3 - vraisemblable.

L'imputabilité extrinsèque repose sur les données bibliographiques, également constituée de trois niveaux : 1 - Aucune référence dans la littérature scientifique, 2 - Publications rares et incertaines, 3 - Effets indésirables référencés et largement publiés dans les ouvrages de référence ou bases de données bibliographiques.

- Score chronologique

Le score chronologique comprend trois critères sur lesquels s'appuyer pour déterminer la responsabilité du médicament : le délai d'apparition de l'effet indésirable, l'évolution de l'effet indésirable et la réapparition ou non de l'effet indésirable en cas de ré-administration.

- Score sémiologique

La sémiologie repose sur quatre critères : la présence d'autres causes médicamenteuses à la survenue de l'évènement, l'existence d'un tableau clinique ou biologique caractéristique de l'effet indésirable avec le médicament suspecté, l'existence d'un facteur favorisant à la survenue de cet effet indésirable et les résultats de tests spécifiques fiables en faveur de la responsabilité du médicament.(38)

- Score bibliographique

Le score bibliographique est réévalué au vu des données scientifiques actuelles.

c) Critères d'inclusion et d'exclusion

Trois critères d'inclusion sont considérés :

- Chaque cas sélectionné comprend nécessairement, une exposition à un médicament, un effet indésirable et un patient.
- Le patient sera nécessairement âgé de deux ans ou moins (nouveau-né et nourrisson).
- Les cas extraits de la BNPV sont libellés « Cas allaitement ».

Les situations suivantes ne sont pas étudiées : critère d'exclusion

- Les cas relatifs à des expositions chez des enfants âgés de plus de 2 ans.
- Les erreurs de codage (les cas enregistrés dans la BNPV comme des cas dit « allaitements » qui s'avèrent en fait ne pas correspondre à ce libellé).

d) Données recueillies

Les données recueillies au sein des cas de pharmacovigilance sont classées selon les quatre domaines de l'outil présenté en amont (les données relatives à la mère, au médicament, à l'enfant et à l'allaitement).



- *Les données relatives à la mère* : l'exposition médicamenteuse liée à une prescription médicale ou à une automédication, la voie d'exposition maternelle, l'indication du traitement, la durée du traitement, l'état de santé, l'état psychiatrique ou mental, le poids, la pharmacogénétique, le taux de protéines plasmatiques, le suivi médical spécifique, la compliance et l'observance à un traitement médicamenteux, la capacité

de compréhension et de vigilance, l'environnement maternel, les antécédents médicaux et familiaux, la grossesse spontanée ou non, la grossesse multiple, la concentration plasmatique maternelle en médicament.



- *Les données relatives au médicament* : la dénomination commune internationale (DCI), la classe thérapeutique, la posologie, le délai entre la prise médicamenteuse et la tétée, le traitement utilisé en pédiatrie, le délai d'apparition de l'effet indésirable, le délai de régression, le dosage pharmacologique (plasmatique, urinaire ou du lait maternel), les données pharmacologiques du médicament (biodisponibilité, pic plasmatique, volume de distribution, degré de liaison aux protéines plasmatiques, demi-vie plasmatique, métabolite actif), les données physico-chimiques du médicament (poids moléculaire, liposolubilité, degré d'ionisation), les données évaluant le degré d'exposition de l'enfant (rapport lait/plasma, pourcentage de la dose pédiatrique, pourcentage de la dose maternelle ajustée au poids ou la dose infantile relative).



- *Les données relatives à l'enfant* : l'âge, le poids, la surface corporelle, le terme de naissance, la prématurité au moment de l'exposition, l'exposition in utero anténatale, la maladie infantile, les traitements pédiatriques, les paramètres pharmacocinétiques propres à l'enfant, les effets présentés selon le dictionnaire MedDRA, et le suivi médical (clinique ou biologique).



- *Les données relatives à l'allaitement* : le type d'allaitement (exclusif ou mixte), la période d'allaitement, le nombre de tétées, les horaires des tétées, la durée des tétées, le volume de lait ingéré, la mise en péril de l'allaitement par le traitement.

Elles sont dénombrées/comptabilisées et seront rapportées au degré de passage des médicaments dans le lait maternel.

Pour chaque dossier, le passage du médicament dans le lait maternel a été arbitrairement scoré. Le niveau 1 correspond à un passage dit « faible », le niveau 2 à un passage « modéré » et le niveau 3 à un passage « important ». Ce score s'appuie sur les valeurs pharmacologiques objectivées de la Relative Infant Dose et du rapport Lait/Plasma associé à la demi-vie plasmatique du principe actif. Ces valeurs ont été retrouvées au sein de la littérature scientifique. Les autres paramètres physico-chimiques et pharmacocinétiques ont également été pris en compte lors des enquêtes de pharmacovigilance.

e) Analyse des cas

L'imputabilité est réévaluée et harmonisée pour chaque dossier avant l'analyse des cas.

La chronologie des événements de chaque dossier est vérifiée.

Les cotations du score sémiologique sont estimées à 3 en cas d'erreur médicamenteuse, de contre-indication absolue actuelle dans le résumé des caractéristiques du produit ou encore quand l'usage est déconseillé et que le cas comprend un facteur favorisant du couple effet indésirable/médicament. En cas d'erreur médicamenteuse, il est d'usage au CRPV de Marseille-Provence-Corse, que le score sémiologique soit maximal. Dans ce cas, le score sémiologique n'est pas attribué à l'effet indésirable présenté en lui-même mais à l'erreur médicamenteuse. Il ne s'agit pas de coder une imputabilité intrinsèque dans le but de faire remonter une information à l'ANSM mais de valider l'exposition médicamenteuse avec les connaissances actuelles.

Puis les cas sont décrits selon :

- La durée d'administration du traitement maternel

La durée d'administration du traitement (prise unique, traitement à court terme ou chronique).

Un traitement chronique a été défini comme plusieurs mois de prise médicamenteuse (≥ 3 mois).

Un traitement court a été défini comme traitement inférieur à un mois de prise médicamenteuse.

Un traitement par prise unique consiste en l'exposition à une seule prise médicamenteuse.

- Les modalités de consommation du médicament

Les médicaments peuvent être pris à la suite d'une prescription médicale ou lors d'une automédication ou d'une intoxication médicamenteuse volontaire.

- La gravité des cas

Les effets indésirables des médicaments sont considérés comme graves s'ils conduisent à la mort (gravité G6), mettent en jeu le pronostic vital (gravité G5), s'ils entraînent la persistance d'une incapacité ou d'un handicap important, une anomalie congénitale (gravité G4), entraînent une hospitalisation ou une prolongation de celle-ci (gravité G3) ou une autre situation médicalement grave (gravité G2).

f) Validation des éléments de l'outil

À la suite de l'analyse, l'outil initialement présenté est validé rétrospectivement à travers les cas de pharmacovigilance du CRPV Marseille-Provence-Corse. Chaque donnée de ce dernier est illustrée par un cas de PV afin de démontrer son utilité et ainsi le valider.

4. Approbation éthique

Les événements indésirables ont été signalés conformément aux bonnes pratiques de pharmacovigilance ; la base de données ne contenait que des renseignements sous forme anonymisée (anonymat pour le patient et pour le déclarant). Aucune approbation éthique n'a été requise conformément à la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelle. Le règlement général sur la protection des données (RGPD) précise que les patients doivent être informés lors d'études rétrospectives. C'est le déclarant qui informe la personne du traitement de ses données. Le patient possède un droit d'opposition (consentement implicite). (39)

II. Résultats

1. Partie I : Analyse du cas « index »

Il est déclaré au centre de pharmacovigilance une admission aux urgences d'un nourrisson âgé de quatre mois dans un contexte d'hypotonie. L'enfant est allaité exclusivement par sa mère âgée de 25 ans qui souffre de troubles bipolaires et présente un risque suicidaire important qui a conduit à la prescription de Lithium.

Un élément chronologique est notifié. La symptomatologie de l'enfant est survenue une semaine après une majoration de posologie du Lithium.

Il n'y a pas eu d'exposition in utéro. Le Lithium a été introduit après une concertation pluridisciplinaire au vu de la vigilance de la mère vis-à-vis de son enfant et de son degré de compréhension.

Des éléments sémiologiques contribuent à l'enquête de pharmacovigilance. La lithiémie maternelle est infra-thérapeutique après une semaine de traitement (Li : 0,5 mmol/L). Une lithiémie infantile à J15 de l'introduction du traitement révèle un taux indétectable chez l'enfant.

Ces dosages pharmacologiques ainsi que l'état psychiatrique maternel justifient la majoration de posologie de 400 mg à 600 mg de Lithium par jour à trois semaines de l'introduction.

Une consultation pédiatrique de routine (vaccination des quatre mois) rapporte un enfant tonique, qui est moins souriant que lors des précédentes consultations et une perte de poids corporel de 20 grammes. La vaccination est réalisée et il est conseillé à la mère de stimuler son enfant pour prolonger les tétées. Cette consultation est réalisée trois jours avant la déclaration de l'effet indésirable.

Aux urgences, la lithiémie maternelle est infra thérapeutique à 0.3 mmol/L, de plus elle est inférieure à celle du dosage précédent malgré la majoration de posologie. La lithiémie de l'enfant est négative. Lors de la consultation médicale des urgences, l'enfant est décrit comme tonique mais un peu ralenti.

Le psychiatre traitant rapporte une compliance de la patiente aux consultations médicales et aux prélèvements sanguins. La mère est très attentive à son enfant et est informée des signes cliniques à surveiller chez lui du fait de l'exposition au Lithium via le lait maternel.

Lors de l'entretien avec le psychiatre, elle n'exprime pas de crainte vis-à-vis de l'allaitement et de la prise de Lithium mais il est noté une situation très conflictuelle avec le conjoint.

Le Lithium est contre indiqué selon le résumé des caractéristiques du produit. Une concertation pluridisciplinaire (psychiatre /pédiatre) a établi la compatibilité entre le traitement maternel à base de Lithium et l'allaitement au vu des données récentes de la littérature et de l'expérience des professionnels de santé.

L'ensemble des éléments : le dosage pharmacologique, la suspicion de mal-observance thérapeutique, le contexte et l'environnement maternel, les examens cliniques ont permis de reconnaître le Lithium non responsable du changement de comportement de l'enfant. Il a été décidé de poursuivre le Lithium et de poursuivre la surveillance clinico-biologique pour la mère et l'enfant.

2. Partie II : Analyse de la littérature scientifique

Pour la grande majorité des médicaments, la section des caractéristiques du produit (RCP) relatives à l'allaitement fait preuve d'une grande prudence et prône la contre-indication ou déconseille l'usage en l'absence de données suffisantes. Il devient alors indispensable de rechercher systématiquement des données de la littérature pour évaluer l'exposition via le lait.

1. Anatomie, physiologie et biologie de la lactation

La fonction de la glande mammaire est la production de lait. La lactogénèse est le processus de développement de la capacité à sécréter du lait. Elle se déroule en 2 étapes : l'initiation de la sécrétion (lactogénèse de phase I qui a lieu pendant la seconde moitié de la grossesse) et l'activation de la sécrétion (lactogénèse de phase II qui débute après l'accouchement).

Structure de la glande mammaire fonctionnelle :

La glande mammaire est composée surtout de cellules épithéliales en monocouche organisées en alvéoles qui constituent l'unité fonctionnelle fondamentale. Ces alvéoles sont situées à l'extrémité d'un réseau de canaux dont la fonction est de véhiculer le lait des alvéoles vers le mamelon. Des groupes de dix à cent alvéoles forment des lobules eux-mêmes regroupés en lobes aboutissant à des formations lobulo-acineuses.

Les cellules épithéliales appelées lactocytes sont de grande taille, cuboïdales, polarisées avec leur noyau projeté du côté basal au voisinage de la circulation sanguine. Elles captent les éléments précurseurs et les transforment en lait. Cet épithélium mammaire n'est pas complètement étanche pendant la gestation et une partie des protéines maternelles sanguines (notamment les immunoglobulines) le traverse. Au moment de la parturition, des jonctions serrées s'établissent sous contrôle hormonal le rendant étanche. Ces cellules sont ceinturées par des cellules myoépithéliales qui se contractent sous l'influence de l'ocytocine post hypophysaire sécrétée à chaque stimulation du mamelon par la succion de l'enfant. (40),(41)

Ces deux types de cellules (épithéliales et myoépithéliales) constituent le parenchyme mammaire. En périphérie des alvéoles se trouve le mésenchyme composé d'adipocytes et de fibroblastes. Entre le mésenchyme et le parenchyme se trouve la matrice extracellulaire (Fig 1a et 1b).

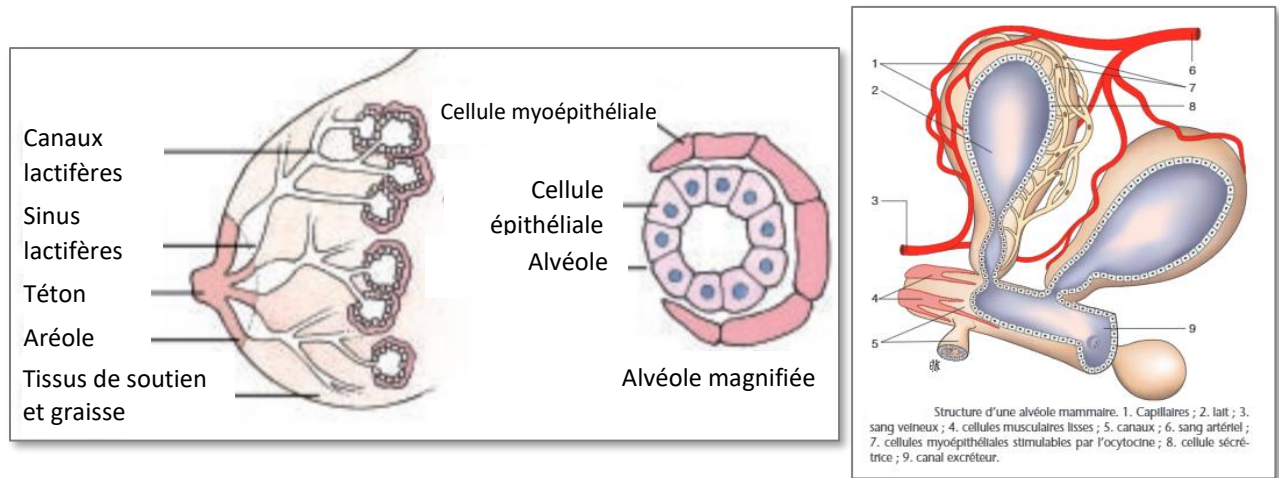


Figure 1a et 1b : « Unité mammaire fondamentale lors de la lactation, disposition des alvéoles sécrétrices, des cellules myoépithéliales et de la vascularisation » Illustrations d'après Powers NG, Slusser W Breastfeeding update 2 : Clinical Lactation Management Pediatrics in Review Vol. 18 No. 5 May 1997 (42)et d'après Houdebine L-M Biologie de la lactation EMC Gynécologie obstétrique 2007 »(40)

Physiologie de la lactation :

Le sein est un organe encore immature à la fin de la puberté. Il est constitué d'un réseau de canaux galactophores drainant des bourgeons épithéliaux non fonctionnels. Au cours de la grossesse, le sein va terminer son développement par deux processus, la mammogénèse et la lactogénèse comme l'illustre la figure 2. (40)

Au cours d'une grossesse, le sein subit un important remodelage en rapport avec un bouleversement hormonal appelé mammogénèse correspondant au développement du parenchyme glandulaire associant la multiplication cellulaire et la mise en place de l'organisation lobulo-acineuse. Les cellules épithéliales acquièrent toutes les caractéristiques d'une cellule sécrétrice ainsi la glande mammaire synthétise de petites quantités de lait avant la parturition. Tous les éléments nécessaires à la production de lait se mettent en place mais la lactation est infraclinique.

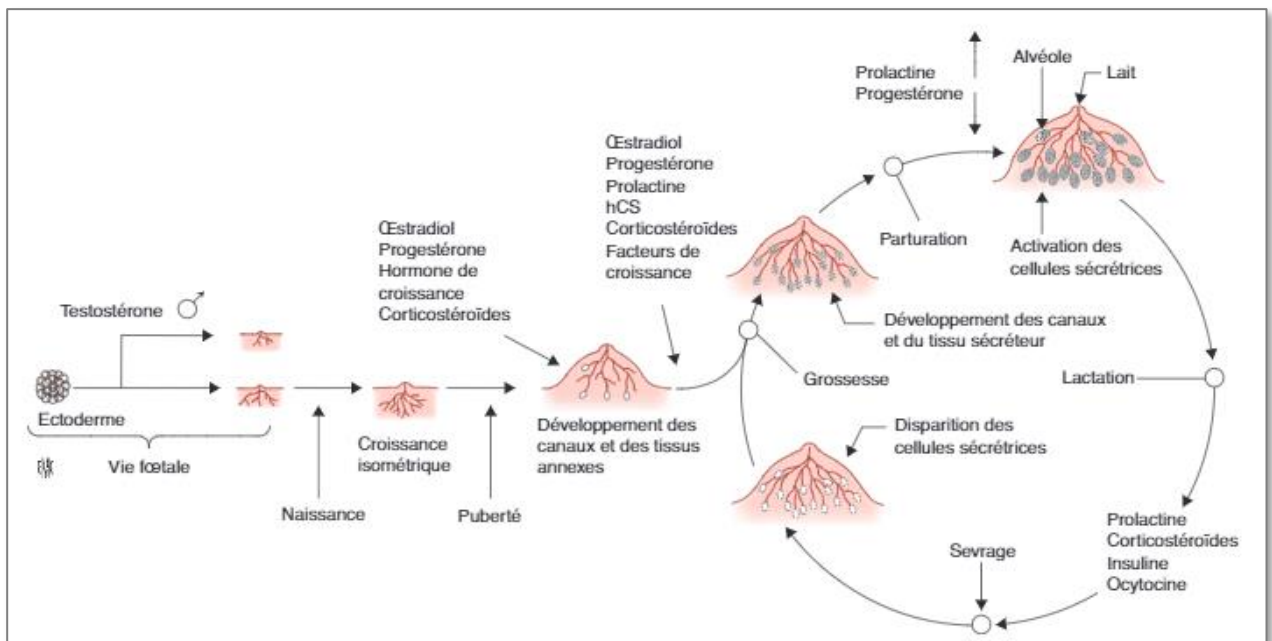


Figure 2 : Principales étapes du développement de la glande mammaire d'après Houdebine L-M
Biologie de la lactation EMC Gynécologie obstétrique, 2007

Pendant la grossesse, la sécrétion de lait est freinée par le double rôle inhibiteur de la progestérone et de l'œstrogène placentaire. Au niveau hypophysaire, la progestérone freine la sécrétion de la prolactine et au niveau mammaire, elle empêche l'action de la prolactine sur la production de certaines protéines. Elle agit également sur la perméabilité des jonctions cellulaires. La lactogénèse de phase I également appelée phase colostrale débute vers le milieu de la grossesse, sous l'influence de plusieurs hormones (prolactine, œstradiol, progestérone, cortisol, insuline, hormone lactogène placentaire, hormone de croissance placentaire) et se termine 2 ou 3 jours après la naissance. C'est le moment où les jonctions cellulaires sont ouvertes et où le colostrum fabriqué est réabsorbé dans la circulation maternelle. Dans les premiers jours qui suivent la naissance, l'activité sécrétoire de la glande mammaire augmente et donne le colostrum riche en protéines, en eau, sodium, chlorure, pauvre en lipides et en lactose. La lactogénèse de stade I se termine avec la fermeture de ces jonctions serrées. La véritable sécrétion lactée est induite à la parturition. La lactogénèse de phase II est également appelée phase lactée. Il se produit un brusque changement des taux hormonaux : la chute de la progestérone plasmatique qui avait jusqu'alors un effet inhibiteur sur la production lactée par freination de la sécrétion de prolactine. Débute alors la lactation, avec l'augmentation du volume de lait (au 2^{ème} jour environ 30 à 50 ml/j, au troisième jour environ 100 à 150 ml/j pour atteindre 400 à 900 ml/j), la modification de l'épithélium mammaire et le changement de la composition du lait passant du colostrum (J1 à J3) au lait de transition (J3 à J21) puis au lait définitif plus riche en matières grasses.

Il s'ensuit la galactopoïèse, étape correspondant au maintien de la sécrétion lactée. Le lait est synthétisé en permanence par les lactocytes puis stocké dans la lumière alvéolaire dans l'attente de son éjection. La production et l'éjection du lait maternel sont sous un contrôle endocrine et autocrine.

La prolactine et l'ocytocine sont les deux hormones hypothalamo-hypophysaires à l'origine du contrôle endocrine. Leur sécrétion est induite par la stimulation lors de la tétée du complexe aréolo-mammaire. Sous l'effet de la prolactine, les lactocytes assurent la synthèse et le stockage du lait. Sous l'effet de l'ocytocine, les cellules myoépithéliales se contractent et provoquent l'éjection du lait et la vidange du sein. Le contrôle endocrine n'explique pas complètement la régulation du volume de lait produit. Il existe un mécanisme de régulation local, le contrôle autocrine. (43), (25)

Le contrôle autocrine s'effectue selon deux aspects : l'aspect quantitatif et qualitatif du lait maternel. La nature du contrôle de la synthèse du lait est complexe et multifactorielle. (44)

Un rétrocontrôle négatif inhibe la synthèse lactée tant qu'il reste un important volume de lait résiduel dans les seins. La composition du lait évolue également selon les besoins caloriques de l'enfant traduit par la qualité de la tétée. Une glycoprotéine : la Feed back inhibitor lactation (FIL) freine la synthèse du lait au fur et à mesure que les alvéoles se remplissent et s'évacue avec le lait au cours de la vidange alvéolaire. (45)

Des preuves suggèrent que le stockage extracellulaire du lait permet aux substances biologiquement actives d'influencer la fonction mammaire. Cette protéine du lactosérum FIL régule le taux de sécrétion du lait en fonction de la fréquence ou de l'exhaustivité de l'extraction du lait dans chaque glande mammaire. Par conséquent, la production de lait ralentit lorsque le lait s'accumule dans le sein (avec l'accumulation de la FIL) et accélère lorsque le sein se vide (et que la FIL est moins présente).(46)

Certains auteurs évoquent également le fait que la teneur en matières grasses du lait maternel est déterminée par le degré de vacuité du sein (plus le sein est vidé régulièrement plus le lait sera gras) plutôt que par le moment de la journée ou de la période de la tétée.(47) Il existe également des variations diurnes de la teneur en lait, qui reflètent le régime alimentaire de la mère et les fluctuations hormonales quotidiennes.

La capacité de stockage d'un sein est un concept fonctionnel et se définit comme la quantité maximale de lait qui peut être stockée dans le sein entre les tétées. Elle peut varier considérablement d'une mère à l'autre, mais aussi d'un sein à l'autre pour la même mère. La capacité de stockage n'est pas nécessairement déterminée par l'apparence, car elle dépend du

rapport entre le tissu glandulaire et le tissu adipeux dans les seins. Les mères ayant une grande ou une petite capacité de stockage peuvent produire suffisamment de lait pour nourrir leur bébé. Une mère avec une grande capacité de stockage peut être en mesure de prolonger l'intervalle entre les tétées sans que cela ait un impact sur la production de lait ou la croissance du bébé. Une mère dont la capacité de stockage est plus faible, l'enfant devra s'alimenter plus fréquemment pour maintenir la production de lait, car son sein se remplit plus rapidement. Comme la production de lait reflète directement l'appétit du nourrisson, toutes les mères sont fortement encouragées à nourrir leur

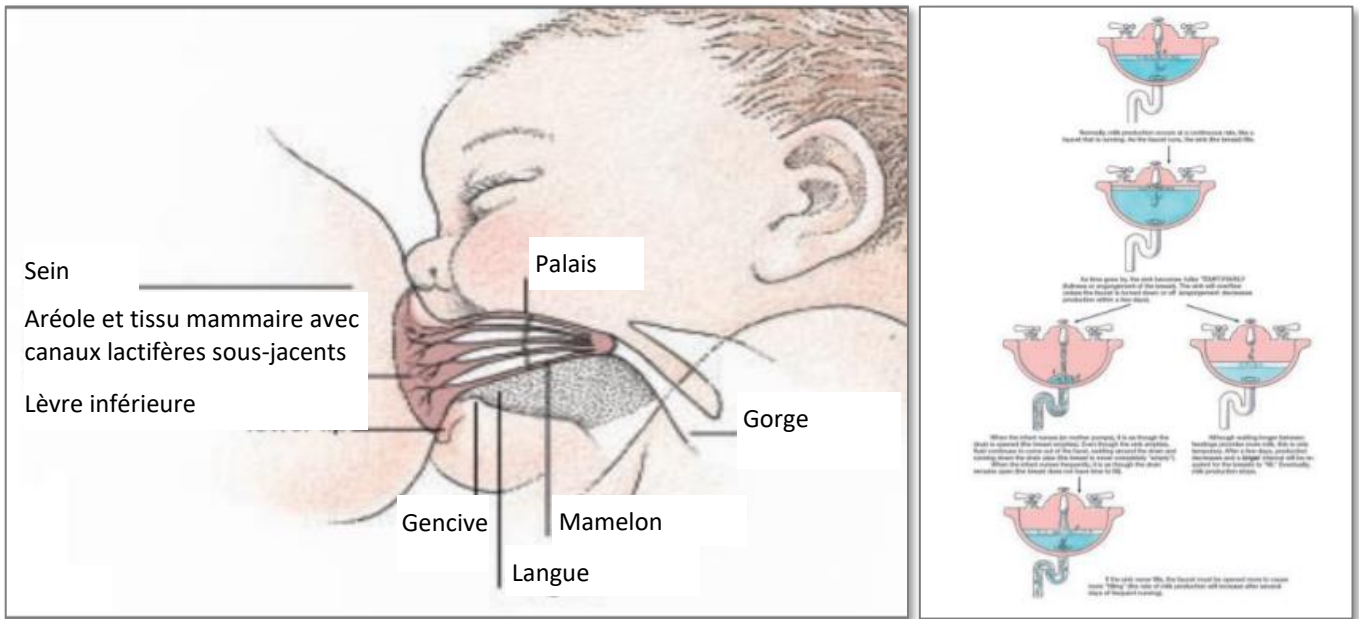


Figure 3 : Analogie de l'évier permettant d'appréhender l'impact des tétées sur la sécrétion lactée d'après breastfeeding update 2 : Clinical Lactation Management Pediatrics in Review Vol. 18 No. 5 May 1997

Composition du lait maternel et ses propriétés :

La composition du lait maternel évolue au fil du temps (colostrum, lait de transition et lait mature), au cours de la journée et également au cours de la tétée comme l'illustre la figure 4a.

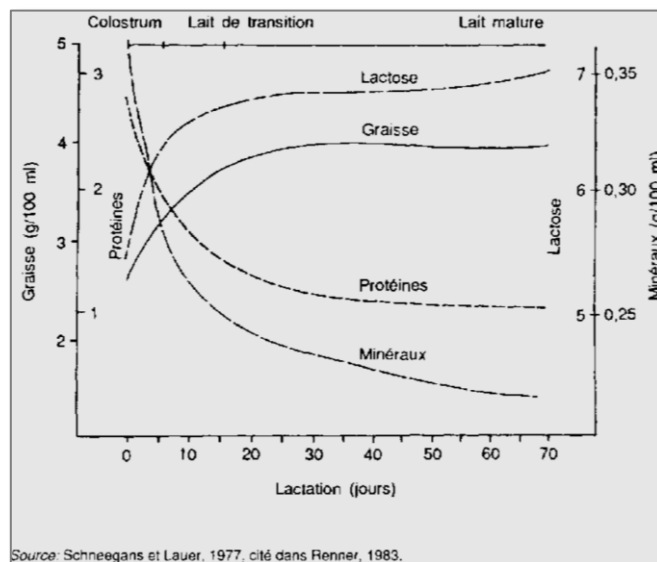


Figure 4.a « Les variations de la composition de lait maternel » (48)

Sa fonction est double, il est une nourriture en soi et il contrôle le passage d'eau dans le lait par son fort pouvoir osmotique en attirant l'eau du plasma sanguin à travers les cellules épithéliales mammaires du fait de la teneur en lactose qui est particulièrement élevée. Le lactose est synthétisé dans l'appareil de Golgi à partir de l'uridine diphospho-galactose et du glucose par une enzyme, le lactose synthétase. Cette enzyme est une galactosyltransférase dont la fonction est d'ajouter du galactose aux protéines néo synthétisées mais en présence d'alpha lactalbumine, cette enzyme préfère le glucose comme substrat et elle synthétise alors du lactose. Cette modification de la fonction du galactosyltransférase ne peut avoir lieu que dans la cellule épithéliale mammaire qui est la seule à synthétiser de l'alpha lactalbumine. Le lactose est véhiculé dans des vésicules qui transportent aussi les protéines du lait.

Les graisses sont les constituants les plus variables du lait humain, on ne rencontre pas moins de cinquante acides gras qui diffèrent par leur longueur, la position et le nombre de leur double liaison. La concentration en lipides varie au cours de la tétée et au cours du nyctémère. Le lait définitif contient entre 2,1 et 3,3 % de graisses en moyenne. Le régime de la mère influence la qualité des lipides mais non la quantité totale. Les lipides constituent un apport énergétique important, mais non exclusif, au nouveau-né.

La présence d'acides gras essentiels tels que l'acide linoléique et linoléique a une grande importance pour la synthèse de la myéline et le développement cérébral de l'enfant.

Les protéines rencontrées dans le lait sont surtout la caséine, le sérum albumine, l'alpha lactalbumine et des bêta lactoglobulines, des immunoglobulines et des glycoprotéines. La lactoferrine est une protéine qui se lie au fer et a comme propriété de protéger l'enfant allaité contre certaines infections gastro-intestinales.

Le lait contient des acides aminés (dont la glutamine, taurine et carnitine), des oligoéléments (le calcium, chlore, cuivre, fer, iode, magnésium, manganèse, phosphore, potassium, sélénium, sodium, soufre et zinc) et des vitamines hydrosolubles et liposolubles (les vitamines A, B1, B2, PP, B5, B6, B8, B9, B12, C, D, E, K.)

Le lait a des effets à court terme, il apporte : des éléments nutritifs, des enzymes de digestion qui pallient le fonctionnement incomplet du pancréas et des molécules qui compensent l'immaturation des systèmes de protection intestinaux et immunitaires (comme les anticorps, molécules bactériostatiques tels que le lysozyme et lactoferrine et des cellules du système immunitaires : macrophages, polynucléaires, lymphocytes T et B).

Le colostrum est particulièrement riche en immunoglobulines G venues du plasma sanguin, elles traversent l'épithélium mammaire qui ne devient étanche qu'après la fermeture des jonctions serrées. Elles franchissent la barrière intestinale du nouveau-né sans être dégradées par le système digestif immature. Les immunoglobulines A sont synthétisées dans la glande mammaire tout au long de l'allaitement par des lymphocytes qui s'y sont implantés. Ces Ig A sont partiellement résistantes aux conditions biochimiques du tractus digestif permettant au nourrisson de bénéficier d'une protection immunitaire limitée et passive.

Également à long terme, le lait renferme des hormones (érythropoïétine, thyroxine et corticostéroïdes) et des facteurs de croissance (l'insuline-like growth factor (IGF-1), le transforming growth factor (TGF), les facteurs de croissance leucocytaire (G-CSF) et surtout l'epidermal growth factor (EGF), qui a une action trophique sur les muqueuses gastrique et intestinale) et des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL1 β , IL6, IL8, IL12, IL18, MIF) et anti-inflammatoires (IL10, TGF β 2) qui agissent sur le nouveau-né et sur la glande mammaire.

Les acides gras polyinsaturés à longue chaîne des séries n-6 et n-3 se concentrent dans les membranes des cellules du système nerveux central.(43), (28), (29).

La cellule alvéolaire épithéliale sécrète les composants du lait (Figure 4b) par cinq voies :

Les composants nutritionnels du lait sont produits directement par les cellules épithéliales alvéolaires mammaires, ou proviennent des sources nutritionnelles et des réserves maternelles.

Le lactose, les oligosaccharides, le phosphate et le calcium sont tous produits dans le cytoplasme des cellules alvéolaires en lactation, et pénètrent dans le lait par : l'exocytose du côté apical de la membrane (1 : exocytose). Les composants lipidiques présents dans le lait sont également exocytés. Les gouttelettes lipidiques cytoplasmiques sont synthétisées, puis migrent vers le côté apical de la cellule pour pénétrer dans le lait sous forme de globules gras recouverts d'une membrane (2 : voie des lipides). Les immunoglobulines, la transferrine et les hormones d'origine maternelle, ainsi que les facteurs immunitaires tels que les cytokines, sont transportés dans le lait maternel par un mécanisme de transport transcellulaire (3 : transcytose). Les ions et les petites molécules comme le glucose et les acides aminés traversent directement la membrane basale de la cellule épithéliale mammaire pour atteindre la lumière alvéolaire par la membrane apicale (4 : transport direct apical). Le transport de ces substances est facilité par des transporteurs spécifiques.

Enfin, des substances telles que des composés de faible poids moléculaire, comme les médicaments, peuvent passer dans le lait directement de la circulation maternelle entre les cellules épithéliales mammaires (5 : la voie intercellulaire). La voie intercellulaire fonctionne lorsque les jonctions

intercellulaires sont ouvertes, pendant la grossesse, dans les 48h après l'accouchement et au moment du sevrage.(49), (50).

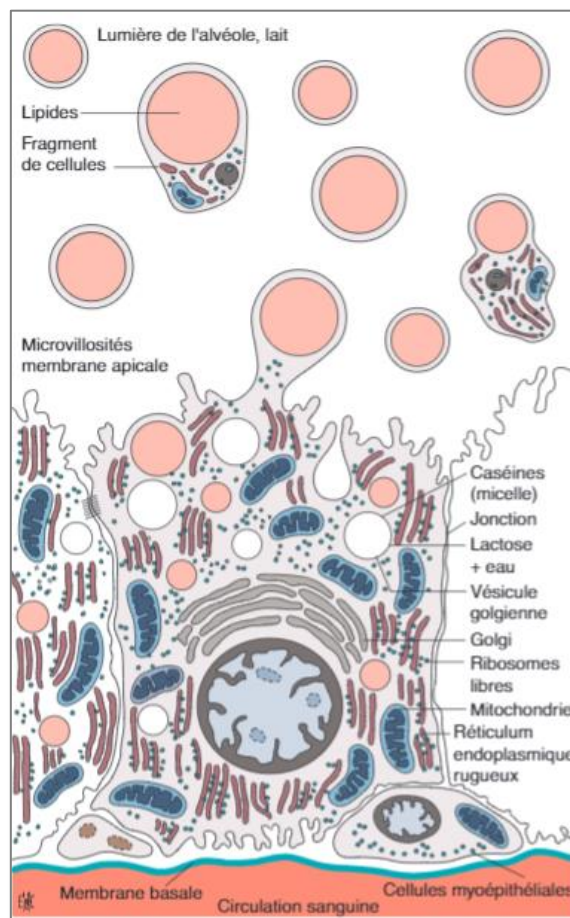


Figure 4 b schéma de « biologie cellulaire de la cellule épithéliale mammaire sécrétante » (40)

La composition du lait varie selon divers critères (âge de la mère, durée de la tétée, régime diététique maternel, état pathologique ou psychologique) ainsi que certains facteurs externes comme les médicaments. Le moment de sa production est capital aussi bien au cours d'une même journée (effet nyctémère : la teneur en lipides est plus élevée le matin que le soir) qu'au cours de la période d'allaitement (Fig 4 a) : directement après l'accouchement, le colostrum est pauvre en électrolytes, lipides et glucides, mais riche en protéines. Après trois semaines, sa composition se stabilise (lait mature). Le lait maternel humain est donc une suspension de lipides dans une solution minéralisée et lactosée de protéines. C'est un milieu lipidique qui concentre les molécules non ionisées solubles dans les solvants organiques. Le pH du lait varie suivant les femmes et la durée de la tétée. Le passage des xénobiotiques médicamenteux dans le lait dépend de leur lipophilie, de l'état d'ionisation lui-même fonction de la différence entre leur constante de dissociation pKa et le pH du milieu (milieu plasmatique et lait maternel) (30).

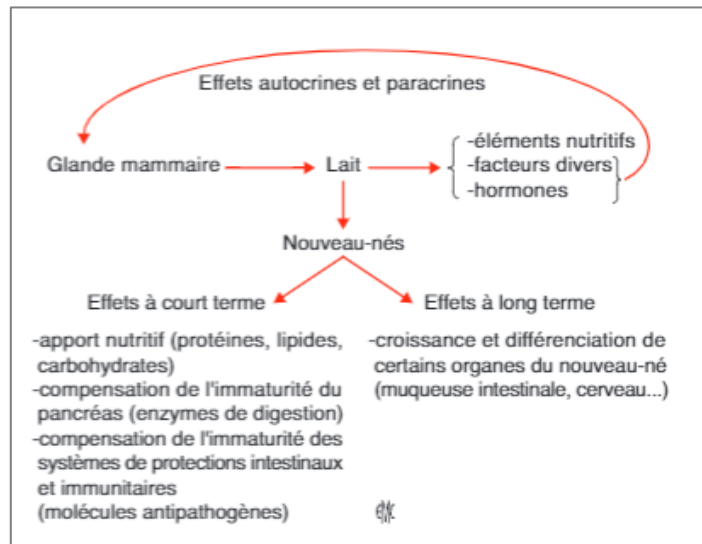


Figure 5 : Récapitulatif des effets à court et à long terme du lait maternel.(40)

Le lait maternel a des effets à court et à long terme comme l'illustre la figure 5, sans oublier les effets à plus long terme tels que la prévention du risque cardiovasculaire, réduction de l'obésité, de l'incidence du diabète de type 2, des cancers infantiles évoqués en première partie(2).

2. Caractéristiques du nouveau-né et du nourrisson

Les nouveau-nés ou nourrissons peuvent être exposés à des médicaments via le lait maternel. L'extrapolation des données pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) de l'adulte sont inappropriées du fait d'une importante différence de réponse au traitement médicamenteux entre le nouveau-né prématuré, né à terme, le nourrisson et l'adulte. Les 4 étapes majeures du processus de pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme et élimination) atteignent leur maturité au fur et à mesure de la croissance et du développement de l'enfant. L'immaturité physiologique des organes de l'enfant qui sont la cible du médicament entraîne une variabilité pharmacodynamique.

La pharmacologie pédiatrique tient compte de la physiologie particulière de l'enfant dont l'immaturité de certains organes et les transformations physiologiques liées à la croissance, ce qui explique la variabilité PK/PD des médicaments.

Première étape : L'absorption gastro-intestinale est affectée par plusieurs paramètres incluant le pH gastrique, la vitesse de vidange gastrique, la motilité intestinale. La biodisponibilité peut être affectée par le développement des cytochromes et des pompes d'efflux P-glycoprotéine. L'absorption diffère de celle de l'adulte par 6 points essentiels : une surface du tube digestif augmentée (1^{er}), une vidange gastrique ralentie (2^{ème}) et un péristaltisme intestinal irrégulier (3^{ème}), une acidité gastrique différente (4^{ème}) permettant d'expliquer la présence intacte de la lactoferrine et des IgA du lait dans

les fèces du nourrisson (le pH plus élevé retarde la destruction des protéines au niveau de l'estomac), une teneur en acides biliaires moindre (5^{ème}) et une flore microbienne dont la vitesse de formation est variable (6^{ème}).

Deuxième étape : La distribution est également impactée. La liaison aux protéines plasmatiques est faible chez le nouveau-né et donc la fraction libre active est plus importante. Cela est dû à la faible concentration en albumine plasmatique, à la faible affinité de l'albumine fœtale pour les médicaments, et au déplacement des médicaments par fixation des acides gras et de la bilirubine qui ont une plus grande affinité pour l'albumine. Le volume de distribution est augmenté chez le nouveau-né. L'explication la plus souvent admise fait intervenir l'importance du compartiment aqueux et la faiblesse du tissu adipeux (85 % d'eau corporelle et 1% de tissu adipeux chez le prématuré, 75% d'eau corporelle et 15% de tissu adipeux chez le nouveau-né à terme contre 60 % d'eau corporelle et 30 % de tissu adipeux à l'âge de 6 mois). Il est noté également une distribution importante dans le système nerveux central (SNC) dans les premiers jours de vie du fait d'une grande perméabilité entre le compartiment sanguin et cérébral.

Troisième étape : Le métabolisme principalement hépatique est modifié du fait de l'immaturité physiologique de l'organe. Il en résulte un défaut de clairance hépatique. Les mécanismes en cause sont une moindre captation des hépatocytes lors des dix premiers jours de vie, un faible niveau d'activité des enzymes impliquées dans les réactions de phases I comme le résume le tableau 1, le défaut de certains processus de conjugaison de phase II (en particulier la glucuroconjugaison). Il y a donc un risque de surdosage des médicaments épurés exclusivement par le foie.

Enzyme	Becomes active at	Substrates	Inhibitors	Inducers
CYP 1A2	1–3 months	Caffeine Paracetamol	Ciprofloxacin	Tobacco Insulin Omeprazole
CYP 2D6	Hours, days	Amphetamines Codeine Flecainide Lignocaine Metoclopramide	Cocaine Methadone Ranitidine	Phenobarbitone Phenytoin
CYP 2C9	First weeks	Ibuprofen Phenytoin	Fluconazole Sulfamethoxazole	Rifampicin
CYP 2C19	First weeks	Omeprazole Phenytoin Indomethacin	Omeprazole Indomethacin	Carbamazepine Prednisone
CYP 3A4	First weeks	Steroids Clarithromycin Midazolam	Fluconazole Grapefruit Juice	Phenobarbitone Phenytoin
CYP 2E1	Hours	Ethanol Paracetamol	disulfiram	Ethanol Isoniazid

Tableau 1 : Évolution de l'activité des différentes isoenzymes du CYP 450 chez l'enfant et résumé des substrats, des inhibiteurs et des inducteurs de l'enzyme cytochrome P450 (51)

Quatrième étape : L'élimination rénale des médicaments est diminuée jusqu'au sixième/septième mois. Le rein est le principal organe impliqué dans l'élimination des médicaments. La néphrogénèse est complète à la 34^{ème} semaine de gestation. Il est immature à la naissance, le taux de filtration glomérulaire augmente pour atteindre la moitié des taux adulte à l'âge de 3 mois et atteint la valeur adulte à l'âge de 2 ans. La maturation de la sécrétion tubulaire est lente atteignant des valeurs normales à la fin du deuxième mois de vie.

Une susceptibilité particulière aux médicaments est constatée, comme pour la PK, l'enfant présente une PD différente de celle de l'adulte. Une augmentation de la toxicité des médicaments peut survenir chez l'enfant indépendamment des modifications cinétiques, en lien avec le déficit en certaines vitamines (notamment un déficit en vitamine D et K qui accroît la toxicité de certains médicaments), avec une anomalie génétique (telle que le déficit en G6PD), et en lien avec une toxicité spécifique (telle que l'immaturité du SNC).

Il se surajoute un effet d'imprégnation médicamenteuse en cas d'exposition in utéro. Ceux-ci subissent une dégradation lente chez le nouveau-né et une nouvelle charge apportée par l'allaitement aggrave encore la situation.(30), (51), (52)

3. Pharmacologie de l'excrétion lactée

Pour comprendre, évaluer et anticiper l'exposition des enfants via le lait maternel, nous abordons la pharmacologie de l'excrétion lactée des médicaments.

Dans le cas de l'allaitement, le modèle pharmacocinétique est composé de trois compartiments (le compartiment plasmatique maternel, le compartiment lacté et celui de l'enfant Fig 6).

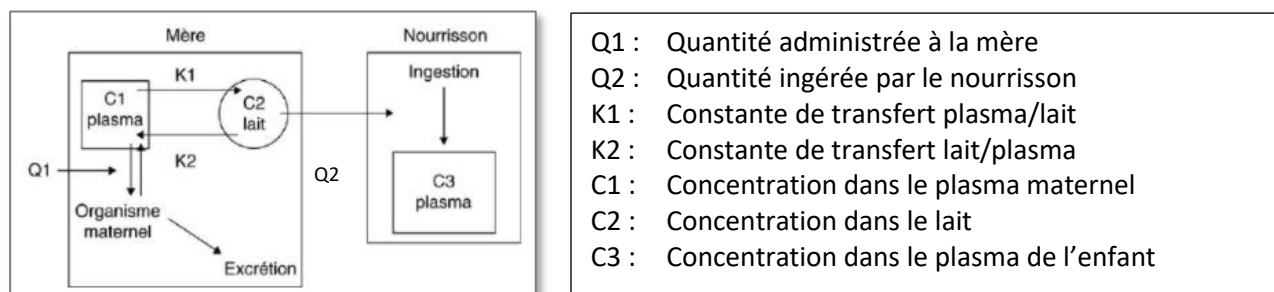


Figure 6 Modèle pharmacocinétique utilisé est un système à trois compartiments : le compartiment plasmatique maternel, le compartiment lacté, le nourrisson (17)

Le passage du médicament dans le lait maternel est conditionné par plusieurs facteurs :

- Les facteurs concernant le compartiment maternel :

La mère reçoit le médicament sous une forme, par une voie, à une posologie, à un horaire particulier. Elle le métabolise et l'élimine. Ces facteurs interviennent sur la teneur en principe actif ou en métabolite dans le plasma maternel et a fortiori dans le lait maternel.

Le taux plasmatique élevé chez la mère détermine souvent une quantité de substance élevée dans le compartiment lacté. Une dose élevée et/ou une administration par voie entérale est habituellement responsable de concentration sérique plus importante. L'heure de prise médicamenteuse doit tenir compte des horaires des tétées, puisqu'en cas de prise unique et de demi-vie d'élimination plasmatique courte, la tétée devra être réalisée lorsque le taux plasmatique est le plus bas soit juste avant la prise médicamenteuse. Des prises répétées peuvent entraîner des pics plasmatiques du médicament lui-même puis de son métabolite actif donc une diffusion continue dans le lait maternel aboutissant à une accumulation chez l'enfant allaité. Il est rapporté que le pic dans le lait peut également ne pas coïncider avec le pic plasmatique et être retardé.

- Les facteurs concernant le compartiment lacté

En plus de ce qui a été évoqué plus haut dans la physiologie de la lactation, il faut tenir compte que la composition et la quantité du lait maternel varient selon plusieurs facteurs. La composition et le pH varient selon la période de l'allaitement par rapport au temps écoulé depuis l'accouchement (colostrum, lait de transition et lait définitif).

La teneur en lipides varie pendant le nyctémère (taux plus élevé en lipides le matin par rapport au soir), avec l'âge de la mère (teneur plus élevée chez une femme jeune), au cours de la tétée (concentration deux à trois fois plus élevée en fin de tétée) et avec la fréquence des tétées (plus les tétées sont fréquentes plus la teneur est conséquente).

Le statut nutritionnel maternel peut impacter la composition et la quantité de lait maternel.

Le volume de lait varie selon la période de l'allaitement par rapport au temps écoulé depuis l'accouchement (J2 30 à 50 ml/j, J3 100 à 150 ml/j pour atteindre 400 à 900 ml/j), au cours du nyctémère (volume plus important le matin que le soir), et selon l'état psychologique de la mère (stress, émotion forte et désagréable).

Il faut aussi tenir compte de facteurs externes pouvant faire varier la sécrétion lactée (Tabac, Médicament, alcool/boissons, phytothérapie et autres).

- Les facteurs concernant la substance active

Le passage des médicaments dans le lait maternel suit les lois communes à tout passage transmembranaire. Le médicament quitte la circulation sanguine, pour atteindre l'espace interstitiel péri-alvéolaire

Il existe 3 modes de passage dans le lait maternel pour les xénobiotiques médicamenteux (Fig 7).

Le premier et principal est la diffusion passive qui elle-même se décline en deux passages possibles. Un passage transmembranaire, une fois dans l'espace péri-alvéolaire certaines substances franchissent la membrane basale puis les cellules sécrétrices et enfin diffusent dans le lait. Cette diffusion se fait selon le sens du gradient de concentration entre le compartiment plasmatique maternel et le compartiment lacté. Elle intéresse les médicaments de faible poids moléculaire (inférieur à 800 Daltons), sous forme liposoluble, non liés aux protéines plasmatiques et non ionisés.

On comprend ainsi que la diffusion passive d'un médicament dans le lait maternel dépend des concentrations plasmatiques maternelles, mais également des propriétés physico-chimiques intrinsèques du médicament.

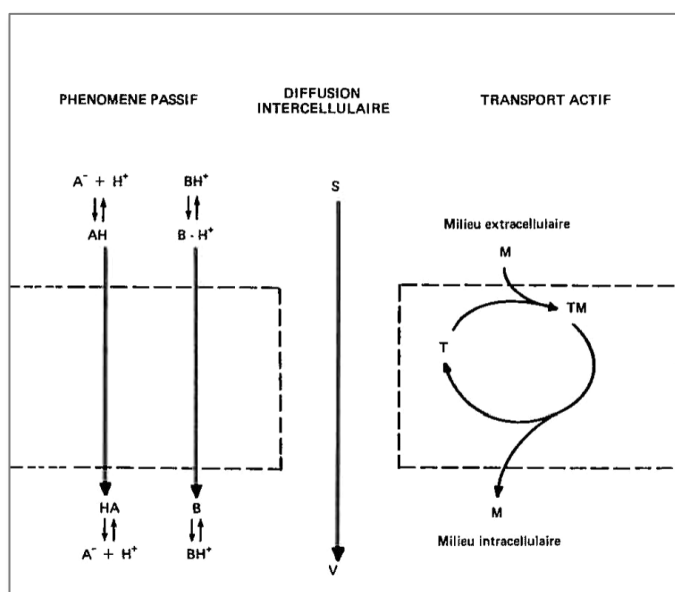
On retiendra que le poids moléculaire, la capacité de liaison aux protéines plasmatiques, le degré de lipophilie et d'ionisation sont les caractéristiques physico-chimiques qui influencent cette diffusion passive.

Pour ce mode de diffusion, il y a une corrélation entre les taux plasmatiques et lactés.

Il existe un autre mode de diffusion passive, la diffusion directe par l'espace intercellulaire (pore intercellulaire). Cela concerne les petites molécules dont le poids moléculaire est inférieur à 200 daltons.

Le second mode est la diffusion facilitée qui permet le passage de certaines molécules inaptes au passage transmembranaire grâce à un transporteur spécifique en raison de leur taille et de leur coefficient de partage appelé logP, qui est la mesure de la solubilité différentielle du médicament dans deux solvants (coefficient de partage octanol/eau, $\text{Log}(\text{Coct}/\text{Ceau})$). Cette valeur permet d'appréhender le caractère hydrophile ou lipophile d'un principe actif).

Enfin le troisième mode, concerne un certain nombre restreint de médicaments, se fait par transport actif, mode de passage qui se fait dans le sens inverse du gradient de concentration et qui nécessite à la fois un transporteur et de l'énergie.



1 : Substance acide (AH) et basique (B) non ionisées traversent par simple diffusion passive.

2 : Passage à travers un pore aqueux d'une substance hydrosoluble S de petite taille.

3 : Substance M réagissant réversiblement avec un composant membranaire librement diffusible (Transporteur T).

Figure 7 Mécanismes de traversée d'une membrane cellulaire par des substances médicamenteuses (30)

La diffusion passive du médicament fait intervenir des paramètres de diffusion passive classique :
Les paramètres physico-chimiques et le rapport L/P :

L'ionisation et le pKa :

Seule la forme non ionisée de la molécule peut franchir la membrane cellulaire. Le degré d'ionisation est déterminé par le pKa (constante de dissociation). Chaque molécule a la capacité de se dissocier en forme ionisée (I) et non ionisée (NI). C'est le pH environnant qui conditionne son degré d'ionisation selon si c'est un acide ou une base d'après les formules (equation de d'Hendersson Hasselbach):

Pour une substance acide :

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

Pour une substance basique :

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

Les médicaments de type base faible sont moins ionisés dans le plasma que dans le lait qui est plus acide, ainsi après leur passage dans le lait, la forme non ionisée s'ionise et reste piégée dans le lait maternel, c'est le phénomène de « ion trapping ». Le processus est inversé pour les médicaments acides.(17)

Comme le pH détermine la concentration de la forme non ionisée et libre du médicament, la différence entre pH plasmatique et lacté devient importante. On détermine ainsi le gradient de concentration en calculant un rapport théorique des concentrations maximales [Lait]/[Plasma].(53)

Pour une substance acide :

$$\frac{[\text{Lait}]}{[\text{Plasma}]} = \frac{1 + 10^{(\text{pH Lait} - \text{pKa})}}{1 + 10^{(\text{pH Sang} - \text{pKa})}}$$

Pour une substance basique :

$$\frac{[\text{Lait}]}{[\text{Plasma}]} = \frac{1 + 10^{(\text{pKa} - \text{pH Lait})}}{1 + 10^{(\text{pKa} - \text{pH Sang})}}$$

De manière générale, pour une substance neutre, le L/P est proche de 1, pour une substance acide (pKa entre 3 et 7) le rapport L/P < 1 et pour une substance basique (pKa entre 7 et 9) le L/P > 1 (le passage est proportionnel à la différence entre le pH et le pKa).

On observe en pratique, une différence entre le ratio L/P théorique et L/P mesuré par dosage pharmacologique. Le rapport L/P varie : au cours du temps, selon la rapidité de diffusion de la substance (mécanisme de transfert rapide ou lent, qui entraîne un pic lacté plus ou moins décalé dans le temps), l'atteinte de l'état d'équilibre (la chronicité du traitement entraîne un plateau de concentration maternelle et un transfert à L/P constant chez l'enfant avec l'accumulation dans le lait), les valeurs de pH du lait, le volume sécrété et la variation de composition lipidique et protidique.

Ce rapport peut être utilisé pour connaître la concentration dans le lait maternel à condition de connaître la concentration sérique.

La liposolubilité :

La liposolubilité détermine l'importance de la vitesse de passage des médicaments dans le compartiment lacté. Même totalement non ionisé, un médicament ne franchira quasiment pas la membrane alvéolaire si sa liposolubilité est faible.

Le taux de lipides dans le lait maternel est de l'ordre de 30 à 35 g/L contre 5g/L dans le plasma. La liposolubilité d'une molécule explique un bon passage du plasma vers le lait, voire une concentration dans le lait supérieure à celle du plasma. Ce phénomène est contrebalancé par la

capacité qu'ont les molécules hydrosolubles à diffuser par l'intermédiaire des pores cellulaires pour des poids moléculaires inférieurs à 600-800 Da.

La liaison aux protéines :

Plus forte est la liaison aux protéines plasmatiques maternelles, plus faible est la diffusion dans le lait maternel. Cette forte liaison concerne en particulier les molécules acides et sont donc par nature peu diffusibles.

Le poids moléculaire :

Comme on l'a vu les médicaments ayant un poids moléculaire inférieur à 200 daltons franchissent la membrane par les pores aqueux intercellulaires. Ils passent ainsi plus rapidement que ceux ayant un poids moléculaire supérieur qui doivent diffuser à travers la membrane lipidique. Le passage est très improbable pour les médicaments dont le poids moléculaire est supérieur à 800 Da.

▪ Les facteurs concernant l'enfant

Pourcentage de la dose maternelle apporté par le lait ou la relative infant dose (RID) :

Le calcul consiste à déterminer le rapport entre la dose totale infantile ingérée par l'absorption du lait maternel sur la dose totale prise par la mère par jour. La dose journalière du nourrisson doit être comparée aux doses thérapeutiques normales afin d'évaluer si une exposition pharmacologique significative est à prévoir. À cette fin, la RID pour le nourrisson peut être calculée comme suit :

$$\frac{\text{Dose infantile}}{\text{Dose thérapeutique}} \times 100$$

Dose infantile (Concentration dans le lait x volume de lait ingéré) et Dose thérapeutique maternelle journalière pondérée par son poids exprimée s en mg/Kg/j.

La RID est déterminée par la concentration de médicament dans le lait pour un volume de lait absorbé de 150ml/kg/j. Le volume de 150 mL/Kg est le volume de lait généralement admis.

Si la RID < 10%, on estime que la quantité reçue par l'enfant est faible donc relativement sûre.

Si la RID >10%, on doit se poser des questions sur un risque éventuel. On notera que la RID diminue avec l'âge de l'enfant car celui-ci voit son poids augmenter donc à quantité égale de produit ingéré, celle reçue par kg et par jour est plus faible.(26)

L'absorption digestive :

Certains médicaments sont détruits dans le tube digestif du nourrisson ou non absorbés. Pour les autres, plusieurs facteurs interviennent pour expliquer la diminution de l'absorption digestive : vidange gastrique plus lente, pH gastrique moins acide. La diminution de la vitesse d'absorption a pour conséquence des taux plasmatiques inférieurs en période néonatale (sauf pour les molécules à demi-vie longue en traitement chronique) et un aplatissement du pic entraînant une augmentation de la durée des concentrations les plus élevées.

La distribution :

Chez le nouveau-né et pendant les premiers mois, l'eau totale de l'organisme est plus élevée que chez l'adulte. Le taux de protéines est inférieur à celui de l'adulte et la liaison aux protéines est limitée, augmentant d'autant la fraction active circulante. La bilirubine rentre en compétition avec les médicaments dans la liaison avec les protéines. Le volume de distribution est donc élevé. Le stockage dans le tissu adipeux est facilité.

Le métabolisme :

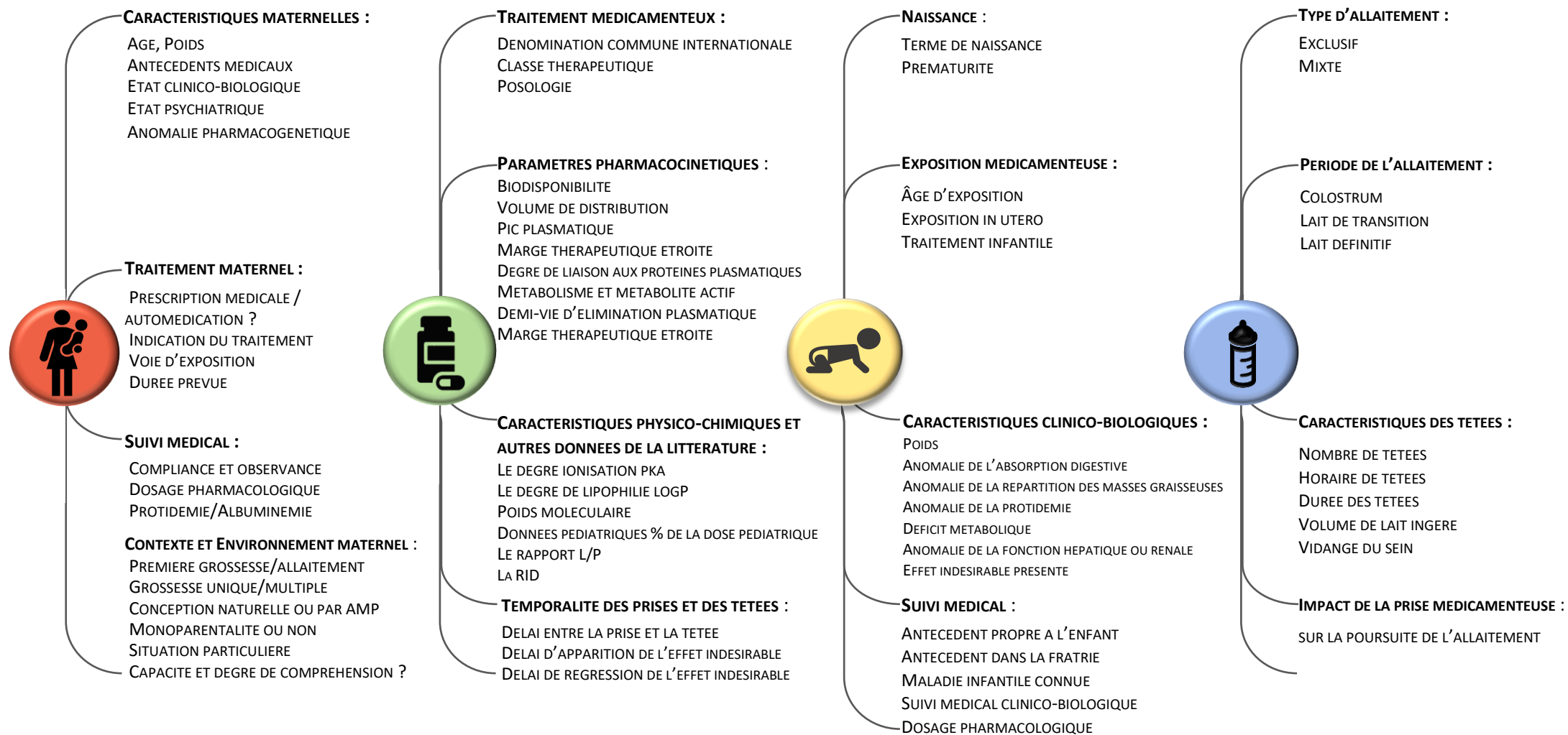
Le métabolisme est une étape essentielle de l'activité et de la clairance des médicaments. La capacité à métaboliser les médicaments est présente chez le fœtus, le nouveau-né et évolue tout au long du développement. La variation interindividuelle du métabolisme des médicaments dépend d'un certain nombre de facteurs (dont la pathologie, la croissance et le développement). Les enzymes du métabolisme sont divisées en enzymes de phase I et de phase II. Les enzymes de la phase I sont impliquées dans les processus primaires d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse. Les enzymes de la phase II conjuguent les molécules de médicaments pour faciliter leur excrétion. Un manque d'activité physiologique de ces enzymes peut être responsable des syndromes de toxicité extrême.

La maturation différentielle des voies métaboliques explique la nécessité des dosages médicamenteux à cette période de la vie et particulièrement pour les traitements à marge thérapeutique étroite.

L'élimination :

L'importance de la filtration glomérulaire et les phénomènes de sécrétion-réabsorption tubulaire rénale varient rapidement au cours des trois premières semaines de vie et rendent compte de la grande variabilité des demi-vies plasmatiques des médicaments administrés. (29) (30) (54) (55)

4. Présentation de l'outil construit à partir des données de la littérature



3. Partie III : Analyse des cas de pharmacovigilance

1. Étude rétrospective observationnelle

Nous avons recueilli 48 dossiers au sein de la BNPV, présentés dans la figure 8.

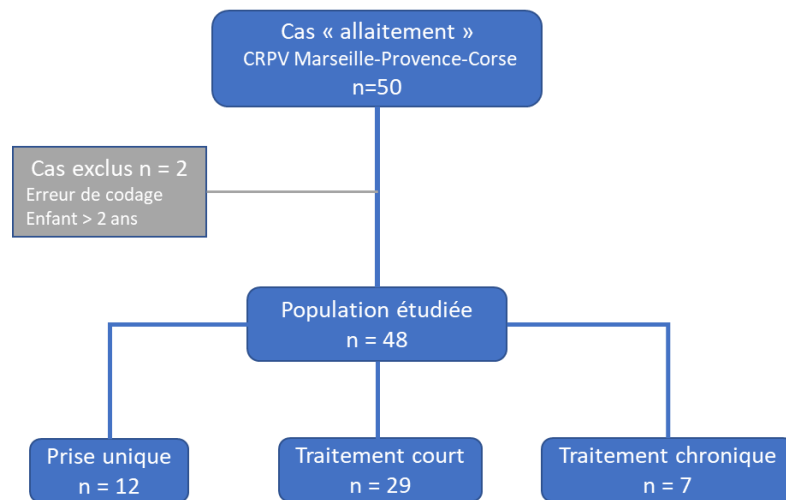


Figure n°8 : Algorithme des cas analysés avec la durée d'exposition maternelle au médicament

La population étudiée concerne des enfants répartis selon différentes tranches d'âge :

	Âge des enfants		
	Prématuré (<37 SA)	Nouveau-né (≤ 28 jours)	Nourrisson (>28j-2ans)
Nombre d'enfants	1	17	30

Ces enfants ont pu être exposés lors de l'allaitement maternel à divers médicaments. La répartition de ces traitements maternels est présentée dans la figure n°9 selon la classification ATC.

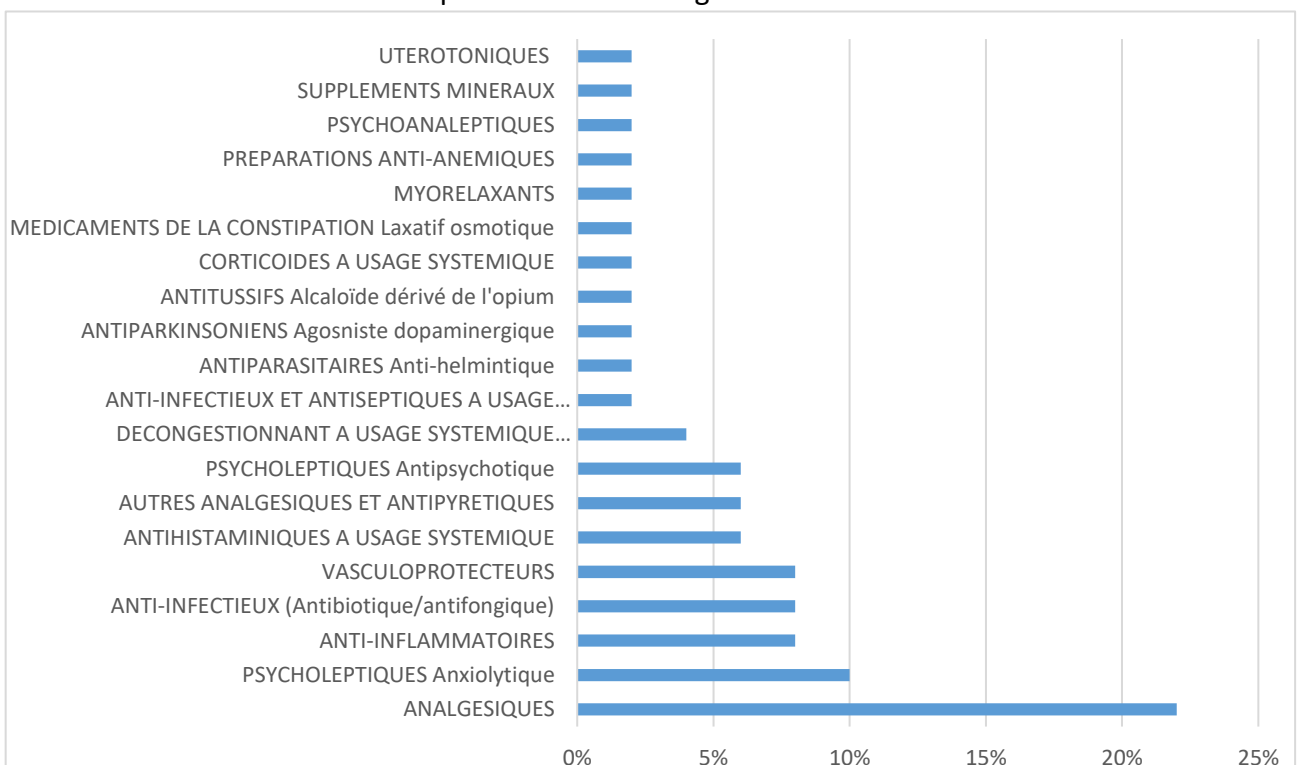


Figure n°9 : Répartition selon la classification ATC des traitements maternels

Les affections maternelles renseignées sont au nombre de 22 et présentées selon la classification SOC par discipline médicale dans la figure n°10 :

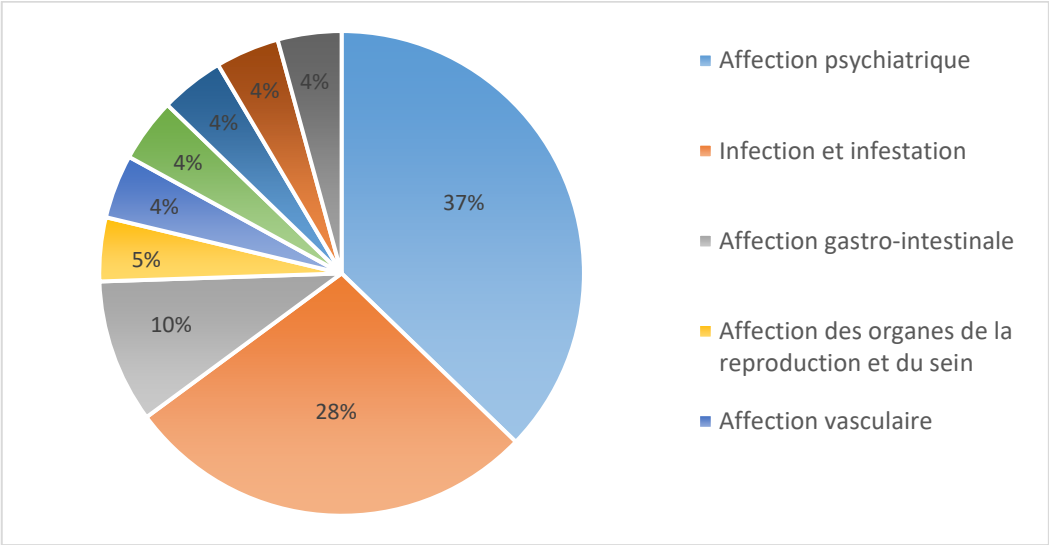


Figure n°10 : Répartition des affections maternelles selon le SOC

La figure n°11 présente les modalités de prise des traitements maternels (la répartition des automédications et des prescriptions médicales en fonction des durées d'exposition). Comme attendu, les traitements au long cours des mères allaitantes sont des traitements exclusivement prescrits. Environ 30 % d'automédication sont des traitements de courte durée, de même la moitié des traitements en prise unique sont aussi des automédications.

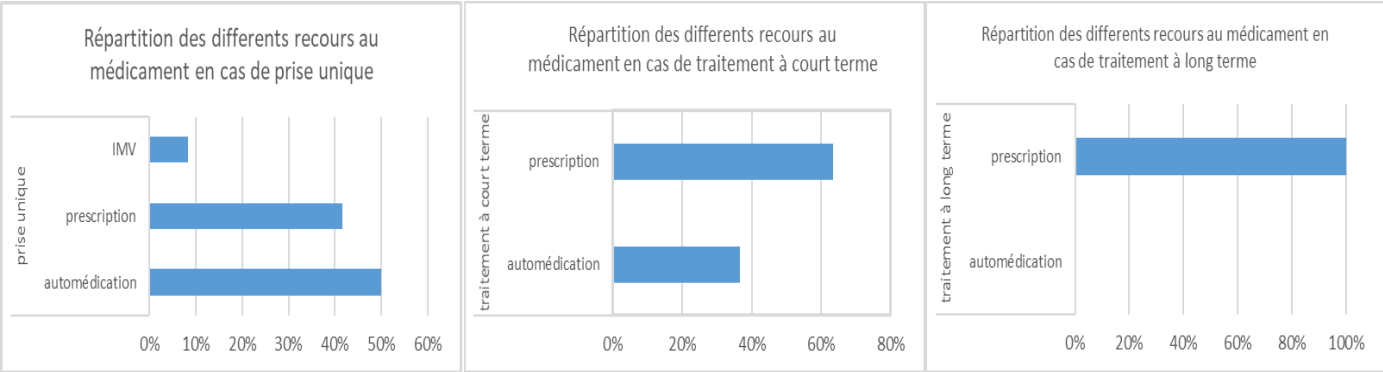


Figure 11 : Les modalités de consommation du médicament en fonction de la durée des traitements médicamenteux

La figure n°12 présente la répartition de la gravité des cas.

- Treize pour cent des cas étudiés sont dit « non graves » :
La situation clinique en lien avec l'effet indésirable présenté ne nécessite pas de consultation médicale ou l'évolution clinique n'a pas nécessité de prise en charge médicale.
- Soixante pour cent des cas sont de gravité 2 (situations médicalement graves),
- Vingt et un pour cent de gravité 3 (entraînent une hospitalisation ou une prolongation de celle-ci)
- Six pour cent de gravité 5 (mise en jeu du pronostic vital).
- Aucun cas n'a entraîné une situation de gravité 4 (c'est-à-dire la persistance d'une incapacité ou d'un handicap important, ou une anomalie congénitale) ni de gravité 6 (décès).

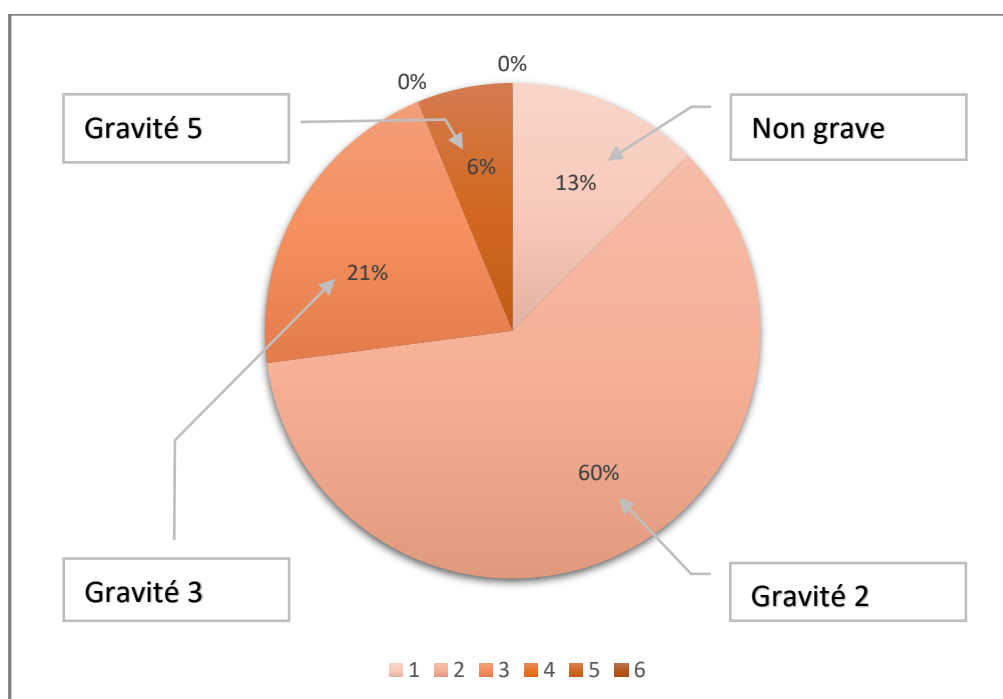


Figure 12 : répartition des gravités

2. Données recueillies

Plus le nombre de données recueillies pour chaque dossier est important, plus l'analyse de pharmacovigilance est documentée particulièrement quand il y a peu d'informations sur le passage du médicament dans le lait.

La figure n°13 présente pour chaque cas le nombre de données recueillies, et le degré de passage dans le lait du médicament concerné.

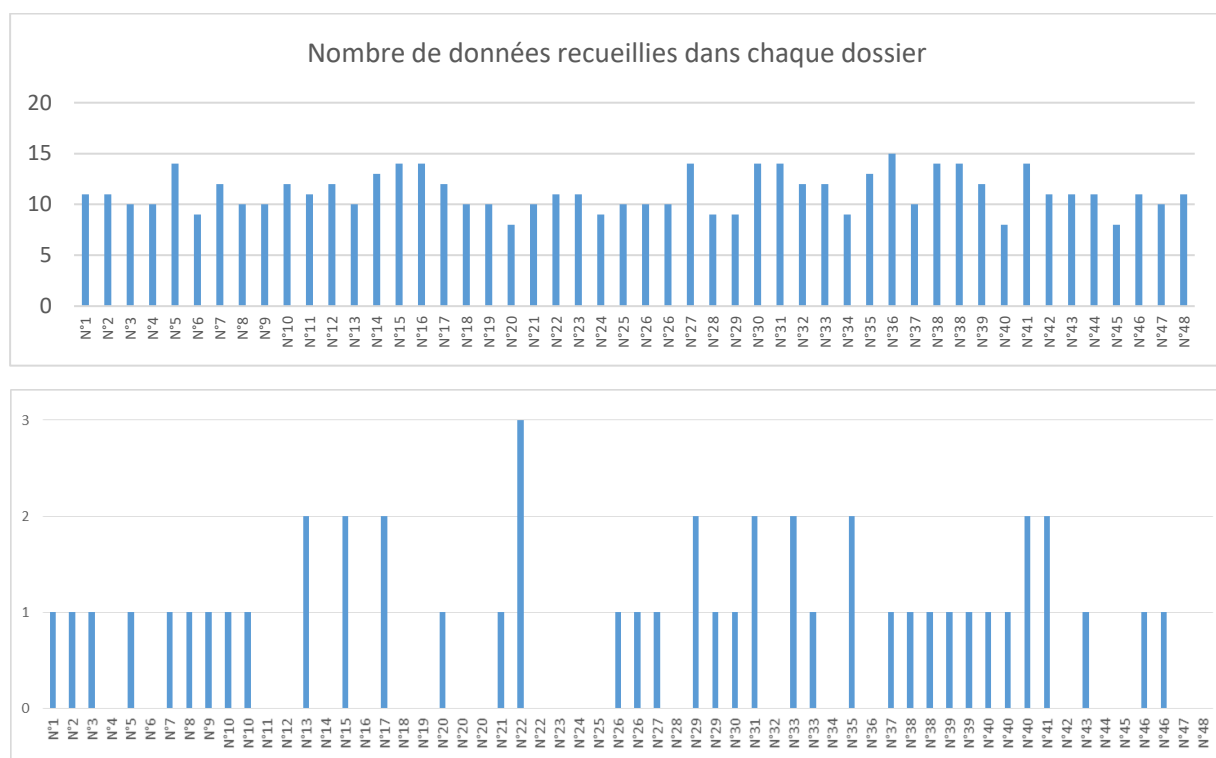


Figure n°13

Sur les 48 cas de pharmacovigilance, le degré du passage dans le lait maternel a été estimé pour 37 principes actifs. Le passage dans le lait maternel n'est pas renseigné pour 22 principes actifs. Le passage est « faible » pour la majorité des médicaments (27 principes actifs). Le passage est « modéré » pour 9 principes actifs.

Un seul cas comporte un médicament pour lequel le passage dans le lait maternel est réputé « important ». Il s'agit du Métronidazole et de la Spiramycine contenus dans la spécialité pharmaceutique Birodogyl®. Ce cas concerne, une diarrhée chez un nourrisson âgé de 4 mois, avec une introduction 48 h avant l'apparition de l'effet indésirable de Birodogyl à la suite de soins dentaires maternels. L'allaitement est exclusif, avec impossibilité d'alterner les tétées

avec des biberons de lait maternisé qui sont refusés par ce nourrisson. Il n'est pas rapporté de contagement infectieux.

Le rapport L/P est de 1.5 et la RID est de 12 à 14% pour le Métronidazole. Pour la Spiramycine, il est noté un rapport L/P entre 20 et 40.

L'enfant reçoit 6 à 12 % de la dose pédiatrique en cas d'exposition via le lait maternel à la Spiramycine et reçoit jusqu'à 34 % de la dose pédiatrique lors d'une exposition au Métronidazole.

De rares cas de diarrhées bénignes et une candidose buccale sont rapportés chez des nouveau-nés dont les mères allaitantes recevaient du métronidazole par voie intraveineuse.

Chez l'enfant allaité exclusivement par une mère traitée par Spiramycine, les troubles digestifs sont classiquement rapportés. Le RCP du Birodogyl® préconise une éviction de ce traitement en cas d'allaitement. Le tableau clinique présenté est compatible avec le médicament récemment introduit.

La figure 14 présente le type de données recueillies au sein des 48 cas de pharmacovigilance. Elle renseigne sur chaque acteur (la mère, le médicament, l'enfant et l'allaitement) les données recueillies ainsi que le pourcentage de dossiers pour lesquelles ces données ont été renseignées.

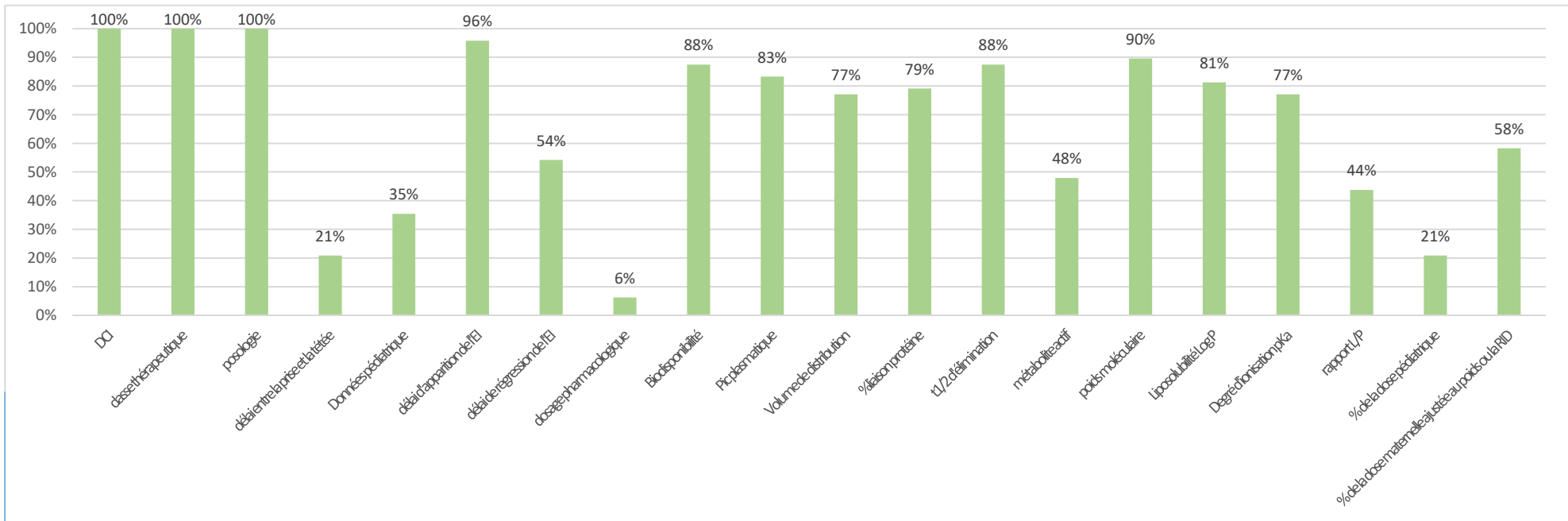
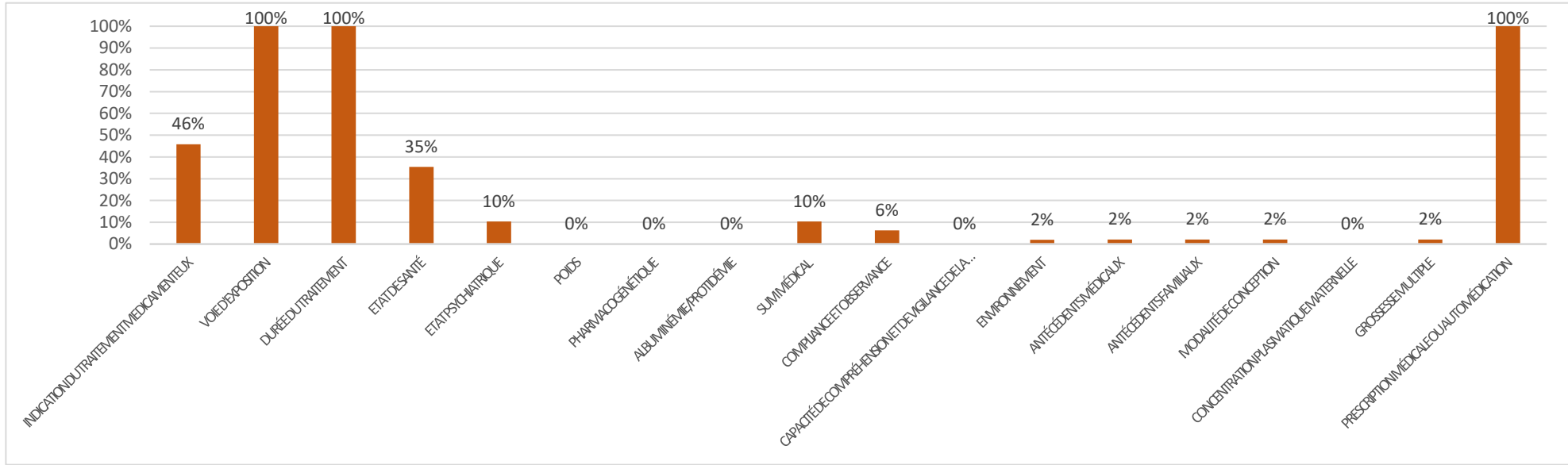
Concernant la mère, les informations les plus fréquemment recueillies sont : La modalité de consommation (prescription, automédication, IMV), la voie d'exposition, la durée du traitement, l'indication et l'état de santé.

En revanche, il n'est jamais mentionné le poids maternel, ses particularités pharmacogénétiques, sa protidémie plasmatique, sa capacité de compréhension ou de vigilance et les résultats des dosages pharmacologiques.

Pour le médicament, on retrouve de nombreuses données pharmacologiques dans la littérature. Les informations issues des cas de PV relatives au médicament (le délai entre la prise du traitement maternel et la mise au sein, le dosage pharmacologique chez l'enfant, le délai de régression de l'effet indésirable par rapport à l'arrêt de l'exposition au médicament) sont peu fréquemment connues et transmises par les notificateurs.

Selon les bonnes pratiques de pharmacovigilance, nous retrouvons systématiquement, l'âge de l'enfant au moment de l'exposition et l'effet présenté ainsi que très fréquemment le poids de l'enfant. Le terme de naissance est rapporté dans moins de 20% des cas. Les autres éléments (prématurité, maladie et traitement infantile, exposition anténatale, anomalies des paramètres pharmacocinétiques de l'enfant et les suivis médicaux) sont contextuels.

En ce qui concerne l'allaitement, la période et le type d'allaitement sont en grande majorité renseignés. Les horaires des tétées et le nombre de tétées quotidiennes ne sont très peu décrits. Le volume de lait ingéré et la durée de la tétée ne sont jamais renseignés.



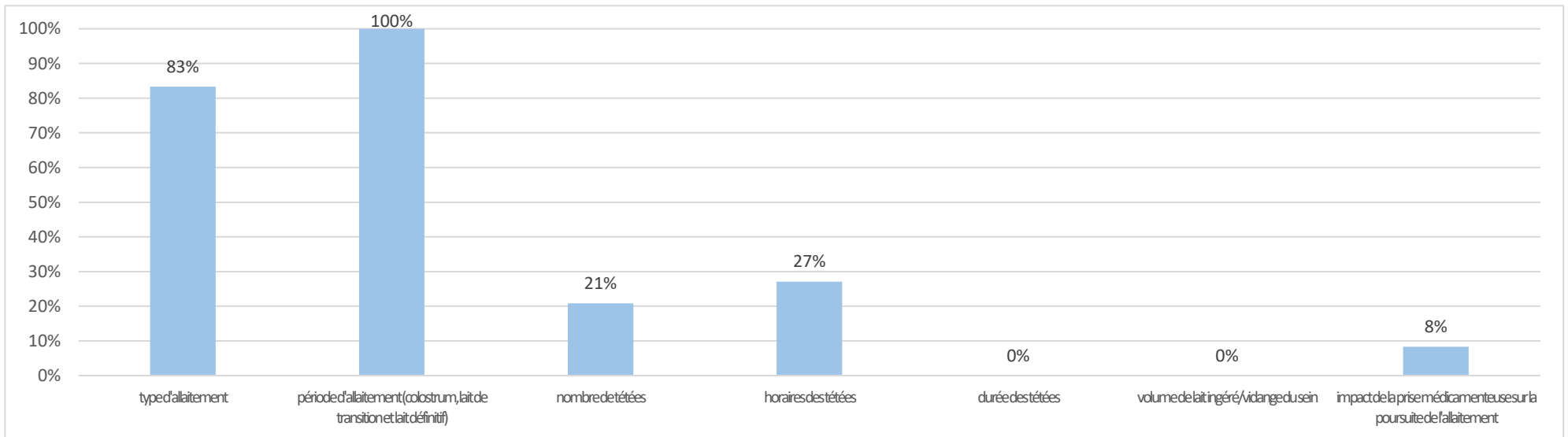
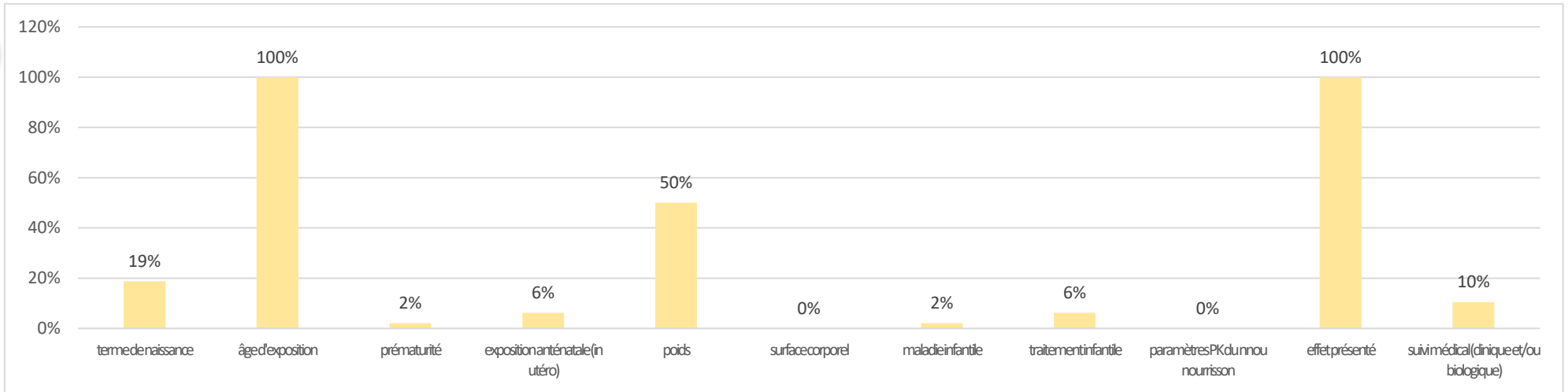


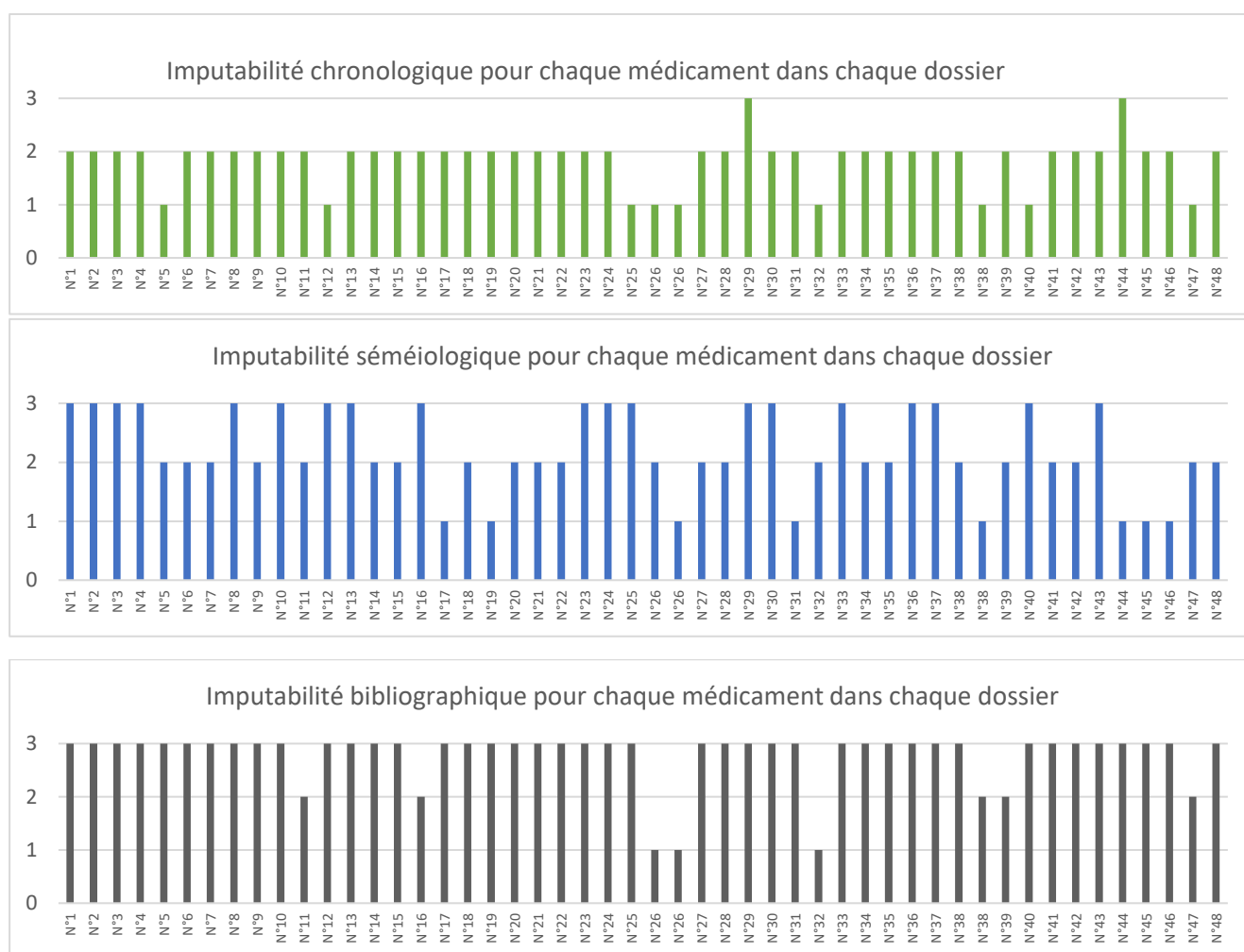
Figure 14. Données recueillies

3. Imputabilités

La figure 15 présente les scores d'imputabilité intrinsèque (séméiologie et chronologie) et extrinsèque (données bibliographiques) pour chaque dossier.

Pour certains cas, plusieurs médicaments sont suspects. Pour une visualisation plus synthétique, seuls les cas pour lesquels les imputabilités se sont avérées différentes entre les divers médicaments sont mentionnés plusieurs fois.

On note que le score de l'imputabilité séméiologique est souvent plus important que le score de l'imputabilité chronologique. On peut expliquer ce résultat du fait que 18 cas comportent des erreurs médicamenteuses ou des contre-indications à la prise du traitement lors de l'allaitement associé à des facteurs favorisant l'exposition médicamenteuse de l'enfant via le lait maternel ou encore des bilans de diagnostic différentiel non contributifs.



Figure°15. Les imputabilités des 48 cas de pharmacovigilance

Parmi ces 18 cas, on retrouve :

- *Les erreurs médicamenteuses (n=4) :*

Une erreur de voie d'administration (comprimé vaginal ingéré), deux erreurs liées au facteur humain par méconnaissance maternelle : allaitement sous-inhibiteur de la lactation ou automédication d'un médicament listé contre indiqué lors de l'allaitement et une erreur liée à la similitude de galénique du médicament (confusion entre deux spécialités pharmaceutiques).

- *L'existence d'un facteur favorisant la survenue de cet effet indésirable (n=5) :*

Toxicomanie médicamenteuse ; deux expositions répétées au pic plasmatique maternel ; un bébé prématuré âgé de 33 SA en âge corrigé ; exposition proche du pic plasmatique avec un médicament à passage « modéré » dans le lait maternel.

- *L'absence d'autres causes à la survenue de l'évènement (n=1) :*

Avec diagnostic différentiel qui ne retrouve aucune autre étiologie que la cause médicamenteuse.

- *L'existence d'un tableau clinique ou biologique caractéristique de l'effet indésirable avec le médicament suspecté (n=8) :*

Tableau clinique compatible et traitement infantile non reconnu responsable ; tentative de suicide avec tableau clinique de l'enfant compatible avec un surdosage ; tableau clinique compatible et relais par un autre traitement sans réapparition des symptômes ; tableaux cliniques compatibles et aucune autre cause retrouvée, après examens radiographiques, échographiques, fibroscopiques, électroencéphalographiques et/ou biologiques non contributifs.

4. Partie IV : Validation de l'outil

1. Données relatives à la mère allaitante

Antécédents médicaux :

Il est déclaré au CRPV une consultation pédiatrique chez un nourrisson âgé de 2 mois au cours d'un allaitement exclusif. Il présente un érythème de la face et du tronc après l'introduction de Céfixime chez sa mère traitée pour une lymphangite.

La symptomatologie de l'enfant apparaît dans l'heure qui suit la première tétée et la prise médicamenteuse. Il est observé une régression spontanée sans recours à un traitement symptomatique.

Il est noté un antécédent d'éruption cutanée chez la mère un mois auparavant, après une semaine de traitement par Amoxicilline dans un contexte également de lymphangite.

Elle présente à nouveau une éruption cutanée prurigineuse dans un délai plus court, après une prise unique de Céfixime.

Pharmacogénétique :

On rapporte deux cas d'exposition au Paracétamol Codéiné. Les tableaux cliniques présentés par les deux nourrissons sont tous deux compatibles avec une exposition à la codéine mais différent en termes de gravité. Les différences génétiques de métabolisme maternel peuvent expliquer ces discordances.

L'un présente une somnolence et des vomissements après deux prises médicamenteuses et une exposition par le lait maternel une demi-heure après la prise thérapeutique. Il ne présente plus de symptômes dans les 12 heures qui ont suivi la dernière tétée.

L'autre nourrisson présente une simple fatigue après un allaitement dans l'heure qui suit la prise unique maternelle. La symptomatologie du second régresse dans les trois heures qui suivent la tétée.

Les examens cliniques sont normaux et les allaitements sont poursuivis après interruption des traitements contenant de la codéine.

Durée du traitement maternel :

Un retard staturo-pondéral est découvert chez ce nourrisson à l'âge de 5 mois et se confirme à l'âge de 11 mois.

L'enfant est né à terme eutrophique sans exposition médicamenteuse in utéro. Le traitement par Paroxétine est initié immédiatement après la naissance de l'enfant. L'enfant est allaité exclusivement et il est constaté que c'est presque encore le cas jusqu'à l'âge de 11 mois.

À 11 mois, le régime alimentaire en complément de l'allaitement n'est pas complètement diversifié, il consiste en des jus de fruits, des yaourts et du riz.

Grossesse multiple :

Il est rapporté une consultation médicale chez un nourrisson âgé de 2 mois, qui a un frère jumeau, pour une diarrhée et des vomissements associés à une agitation.

Un traitement par Méthylergométrine est prescrit. Il doit être administré juste après une tétée. Il est initié chez la mère allaitante la veille des symptômes de l'enfant.

La mère ne peut pas préciser l'horaire des tétées dans ce contexte de grossesse gémellaire. L'allaitement est exclusif. Le frère jumeau ne présente aucun symptôme.

L'allaitement est suspendu pendant 48 heures, soit jusqu'à la fin du traitement et la symptomatologie régresse spontanément.

Capacité et degré de compréhension :

Le cas index illustre le fait que la compréhension maternelle et la compliance permettent de poursuivre un allaitement même si cela est contre-indiqué par le RCP.

Un autre cas confirme l'importance de cette information. Il est déclaré au CRPV une consultation médicale chez un nourrisson de six mois pour une modification de l'humeur et un sommeil de mauvaise qualité dans un contexte de sevrage de l'allaitement et de l'initiation d'un traitement inhibiteur de la lactation (Bromokin®).

La symptomatologie de l'enfant est survenue dès le lendemain de l'initiation du traitement avec la poursuite des tétées habituelles du matin et du soir. La symptomatologie a duré tout au long de la prise de Bromocriptine. La nuit qui a suivi l'arrêt du traitement, l'enfant dort bien et n'est plus grincheux.

Le tableau clinique présenté par le nourrisson peut être compatible avec le médicament suspecté. L'allaitement est exclusif jusqu'à l'âge de quatre mois, la diversification a été réalisée sans problème en conservant une tétée le matin et le soir. L'allaitement n'a pas été interrompu par la mère malgré une volonté de sevrage et l'initiation d'un traitement inhibiteur de lactation.

Situation particulière :

Il est rapporté au CRPV, un échec de sevrage de l'allaitement maternel chez un nourrisson âgé de 15 mois.

Dans un contexte de toxicomanie maternelle, la mère reçoit quotidiennement du Tramadol, de l'Oxazépam et de la Codéine.

L'enfant est allaité depuis sa naissance. Il est très demandeur et il est impossible à sevrer de l'allaitement maternel.

Le tableau clinique est compatible à une pharmacodépendance et une accoutumance aux traitements maternels suspectés.

L'allaitement est exclusif depuis la naissance. L'enfant ne présente pas de trouble du développement psychomoteur. La dyade mère-enfant est suivie dans une unité parent-enfant dans ce contexte de toxicomanie.

Contexte et environnement maternel :

Un grand nourrisson âgé de deux ans présente un épisode diarrhéique important. La veille des symptômes, la mère initie un traitement par Secnidazole pour une infection génitale à Gardnerella vaginalis. L'enfant présentera dans les jours qui suivent cette prise unique une diarrhée dont l'évolution sera favorable sans troubles électrolytiques.

L'enfant est issu d'une fécondation in vitro pour indication paternelle. Il a dans ses antécédents un neuroblastome de stade IV avec des nodules hépatiques et une lésion péritonéale qui a été opéré à un mois de vie. Il n'est pas traité par radiothérapie, ni chimiothérapie. L'allaitement est poursuivi à l'âge de 2 ans. Le jour du traitement maternel, l'enfant mange peu au goûter et tète à plusieurs reprises dans la nuit. Le tableau clinique de l'enfant est compatible avec une exposition au traitement maternel suspecté.



2. Données relatives au médicament

La posologie :

Il est rapporté au CRPV une hospitalisation chez une enfant de deux mois pour vomissements dans un contexte de tentative de suicide (TS) de la mère associant une intoxication médicamenteuse volontaire et une exposition à l'éthanol.

La mère ingère 5 grammes de paracétamol associé à la prise de Whisky à 11h du matin. L'enfant est allaité à deux reprises à 16h puis à 19h et présente des vomissements dans les suites de la seconde tétée. L'allaitement est repris deux jours après la TS et les vomissements ne sont pas réapparues.

Le tableau clinique est compatible avec un surdosage en paracétamol. La TS est mixte associant Paracétamol et alcool. Le bilan hépatique est normal. L'enfant sort de son séjour hospitalier après deux jours de surveillance clinique.

La voie d'administration :

Il est rapporté au CRPV une consultation pédiatrique chez un nourrisson âgé de cinq mois pour fixité du regard et tremblements.

La veille de la symptomatologie de l'enfant, une prescription de Diclofénac formulation gel est réalisée pour des douleurs cervicales maternelles. Le Diclofénac est utilisé à la demande. Les symptômes ont régressé et ne se sont pas représentés.

Le tableau clinique présenté n'est pas évoqué dans la littérature lors de la prise de Diclofénac. Le pédiatre ne réalise aucun bilan complémentaire car le passage systémique du Diclofénac après application cutanée n'est pas attendu.

La biodisponibilité :

Il est déclaré une consultation médicale chez un nourrisson âgé d'un mois présentant des coliques abdominales. Il est noté une automédication d'une prise unique de Flubendazole dans un contexte d'allaitement exclusif.

La prise médicamenteuse est absorbée per os à 20 h par la mère. Les tétées sont réalisées à 21h, 2h et 7h le lendemain. La symptomatologie apparaît le lendemain de la prise médicamenteuse sans autre précision.

Le tableau clinique présenté par l'enfant pourrait être compatible avec le médicament suspecté mais l'explication est plus vraisemblablement parasitaire puisque le Flubendazole agit essentiellement localement au niveau digestif. Il est très peu absorbé et donc faiblement présent dans le plasma maternel entraînant une faible biodisponibilité pour l'enfant.

Le pic plasmatique :

Une consultation aux urgences pédiatriques chez un nourrisson de six semaines pour une somnolence importante est enregistrée.

La mère allaitante s'auto-médique avec un quart de comprimé de Bromazépam. Elle allaite son enfant dans l'heure qui suit la prise médicamenteuse. Il présente une période de sommeil diurne prolongée inhabituelle jusqu'au soir. Ces éléments sont compatibles avec le pic plasmatique et la demi-vie d'élimination de ce médicament. Régression de la symptomatologie dans les heures qui suivent l'exposition.

À 22h30, lors de l'examen clinique, l'enfant est bien réveillé et a très faim. Aucun autre examen n'est pratiqué. Aucun antécédent n'est précisé.

La demi-vie d'élimination :

Il est rapporté une consultation aux urgences chez un nourrisson âgé de deux mois pour hypotonie et diarrhée. Un traitement par Pholcodine (contenu dans le BIOCALYPTOL®) est initié 48 heures avant la symptomatologie de l'enfant. Le premier jour, la mère reçoit 39,3 mg de Pholcodine puis le deuxième jour 58, 95mg. L'épisode d'hypotonie est apparu 48 heures après le début du traitement. L'examen clinique est normal au moment de la consultation.

Le tableau clinique est compatible avec le médicament suspect et son élimination. L'allaitement est exclusif. Un retour à domicile est autorisé après contre-indication du traitement maternel.

Le métabolite actif :

Il est déclaré au CRPV une consultation pédiatrique chez un nourrisson d'un mois et demi dans un contexte d'hyperexcitation. Il est noté une prescription médicale d'hydroxyzine per os chez la mère.

La prise médicamenteuse est quotidienne et unique.

La symptomatologie de l'enfant apparaît au bout de 15 jours de traitement maternel.

Le tableau clinique est compatible avec la prise du traitement suspecté mais également avec celle de son métabolite actif : la Cétirizine. L'allaitement est exclusif.

La marge thérapeutique étroite :

Il est déclaré au CRPV une hospitalisation en réanimation chez un nourrisson de deux mois pour malaise, trouble de la conscience et détresse respiratoire. Il est noté un traitement maternel par Méquitazine pour traiter des piqûres d'acariens.

Au bout d'une semaine de traitement per os de Méquitazine 10 mg, l'enfant présente un épisode brutal de difficultés respiratoires suivi d'un arrêt respiratoire avec hypotonie.

L'enfant présente un tableau clinique sévère compatible avec un surdosage en Méquitazine. L'enfant n'a aucun antécédent, il est né à terme par voie basse avec une bonne adaptation néonatale. Il est décrit comme irritable par ses parents depuis 48 h.

Il est allaité exclusivement. Une radiographie pulmonaire compatible avec un œdème pulmonaire sans hypertension artérielle pulmonaire à l'échographie. L'EEG montre une électrogénèse mal organisée, peu active avec dépression hémisphérique. La ponction lombaire est normale. La fibroscopie œsogastrique est normale. Amélioration de la symptomatologie observée après 4 jours en service de réanimation.

Le degré d'ionisation :

Entre 2000 et 2003, il est rapporté au CRPV deux hospitalisations et une consultation médicale chez des nourrissons âgés de 4, 6 jours et de 2 mois pour hypotonie, somnolence et apnée. Il est noté un traitement maternel par Dextropropoxyphène lors d'allaitement exclusif. Pour deux d'entre eux, il s'agit de prescriptions hospitalières. Les nouveaux-nés et le nourrisson ont présenté le lendemain ou le surlendemain de l'initiation du traitement, une symptomatologie

compatible avec un traitement par Dextropropoxyphène. Elle a régressé en 8, 12 voir 48 heures après l'interruption de l'allaitement suggérant une accumulation dans le lait.

Les examens neurologiques et les monitorages étaient normaux.

La lipophilie :

Le cas d'une agitation chez un nourrisson âgé de 4 mois illustre cet élément de l'outil.

Dans un contexte de syndrome grippal, la mère s'auto-médique avec un suppositoire de Coquelusédal paracétamol Adultes® (contenant des terpènes de nature hautement lipophile). La première tétée est réalisée 14 heures après l'administration du suppositoire. L'enfant présente le lendemain une agitation et se réveille anormalement toutes les deux heures.

Le tableau clinique d'agitation est compatible avec le médicament suspecté. Il est noté un allaitement mixte avec une introduction récente de lait maternisé. La mère précise ne pas avoir jeté son lait entre la prise du suppositoire et l'allaitement de l'enfant. Elle précise également une constipation, cinq jours après la prise du traitement.

La RID :

Il est déclaré au CRPV une éruption cutanée vésiculeuse érythémateuse à la base du cou et au niveau des fesses ainsi que des coliques abdominales chez un nouveau-né âgé de 15 jours. L'enfant a un allaitement maternel exclusif.

La mère est traitée depuis deux jours à raison de 50 mg trois fois par jour per os par Nitrofurantoïne dont la RID est connue et très variable suggérant un transport actif. Le tableau clinique est compatible avec le traitement maternel suspecté. Aucun risque hémolytique n'est identifié.

La chronologie et les précautions d'emploi entre les prises médicamenteuses et les tétées :

On retrouve une hospitalisation d'un nourrisson de quatre mois à la suite de malaise avec hypotonie.

À la suite d'un second malaise avec hypotonie et révulsion oculaire de quelques minutes survenues dans la soirée (22h), l'enfant est de nouveau hospitalisé.

C'est une première grossesse spontanée unique d'évolution normale chez une mère âgée de 20 ans sans antécédents familiaux ni personnels. L'enfant présente une bonne adaptation néonatale avec un examen neurologique normal et une absence d'anomalie métabolique à la

naissance. L'allaitement est exclusif. Lors de l'hospitalisation, l'examen neurologique est normal et il ne présente aucun trouble hémodynamique ou cardio-respiratoire.

Le précédent malaise est survenu deux semaines auparavant dans les mêmes circonstances. Il ne présentera pas de nouveau malaise durant l'hospitalisation, c'est pourquoi on s'est intéressé au rythme des tétées et des prises médicamenteuses. La mère est traitée par Etifoxine depuis la sortie de la maternité et prend le traitement systématiquement après la dernière tétée du soir.

Le rapport L/P

Il est rapporté au CRPV, un dossier succinct et peu détaillé rapportant une irritabilité chez un nouveau-né âgé de 1 mois.

La symptomatologie est observée dans les 2 jours qui suivent l'introduction d'un traitement maternel à base de Terbinafine per os pour une mycose maternelle. Il est supposé que ce nouveau-né a reçu une dose infantile non négligeable.

L'irritabilité infantile peut être compatible avec les effets indésirables rapportés chez l'adulte. Aucune consultation médicale n'a été réalisée au moment de la notification au CRPV. Il est noté un allaitement exclusif de l'enfant.

Le poids moléculaire :

Il est retrouvé le poids moléculaire pour la quasi-intégralité des principes actifs évoqués dans les cas de pharmacovigilance. À l'exception d'un cas, il varie d'une dizaine de daltons à des centaines sans jamais dépasser la valeur seuil de 800 daltons qui les empêcheraient de traverser les membranes biologiques par diffusion passive.

Un nouveau-né âgé de 15 jours pesant 3,6 kg présente des épisodes diarrhéiques importants. Ils sont observés à la suite de chaque prise maternelle d'un sachet de Forlax (laxatif osmotique de polyéthylène glycol de haut poids moléculaire).

La mère décrit une amélioration et un retour à la normale à l'arrêt du traitement et une réapparition à la réintroduction de ce dernier. L'enfant est allaité exclusivement par sa mère. Aucune autre étiologie n'est évoquée pour expliquer ces diarrhées. La monographie du médicament rappelle qu'il est possible d'utiliser ce laxatif pendant l'allaitement.



3. Données relatives à l'enfant

La prématurité :

Il est rapporté au CRPV une admission en réanimation d'un enfant prématuré âgé de 33 SA en âge corrigé dans un contexte d'apnée, de bradycardie associée à une désaturation. L'enfant est né à 25 SA avec des problèmes respiratoires : broncho dysplasie et maladie des membranes hyalines. Le pouls habituel de l'enfant est de 160 battements par minute. Le bilan infectieux est négatif (CMV, Mycoplasme, Bordetella, VRS, virus de la grippe).

L'allaitement maternel n'était effectif que depuis quatre jours, et un traitement maternel par Celestamine® (Bétaméthasone et dexchlorphéniramine) est initié depuis trois jours, avant que l'enfant ne soit admis en réanimation. Il faudra 3 jours après arrêt de l'allaitement pour que les symptômes de l'enfant ne soient résolus.

L'âge d'exposition :

Une hypotonie et une somnolence entraînent l'hospitalisation d'un nouveau-né âgé d'une semaine.

Un traitement maternel (Noctran®), à base de Clorzébate et d'Acépromazine / Acéprométazine, est instauré à la suite de l'accouchement par césarienne. L'enfant est allaité.

Le tableau clinique présenté par l'enfant est compatible avec les principes actifs du traitement maternel. Le dosage pharmacologique des benzodiazépines dans le sang de l'enfant est négatif. Ce qui laisse supposer que les symptômes présentés par l'enfant sont dus à l'Acépromazine/ Acéprométazine.

L'exposition anténatale :

Il est noté plusieurs consultations pédiatriques chez un nourrisson entre le 18^{ème} jour et le 4^{ème} mois pour une gynécomastie et une galactorrhée persistante.

Lors d'un allaitement exclusif, la mère souffre de schizophrénie. Elle est traitée tout au long de la grossesse par Loxapine. L'enfant est né eutrophique à terme par voie basse et présente une crise génitale du nouveau-né très importante au 18^{ème} jour. L'évolution de cette crise est longue et une amélioration est constatée au bout d'un mois. Il persiste par la suite une mamnite à l'âge de 4 mois bien que des précautions d'emploi vis-à-vis du traitement et de

l'allaitement soient prises (la Loxapine est prise le soir), le lait de la nuit et du matin est jeté, le lait du soir avant la prise médicamenteuse est tiré et conservé pour nourrir l'enfant. Il se peut que le lait du matin soit donné en fonction des quantités restantes de lait tiré.

Grâce à ces précautions, l'examen neurologique et le développement de l'enfant restent normaux. Le tableau clinique présenté par l'enfant est compatible avec le médicament suspecté.

Les antécédents dans la fratrie :

Il est déclaré une consultation pédiatrique chez un nourrisson de 5 mois pour une urticaire siégeant au niveau du thorax et des cuisses.

Un traitement par Daflon® (fraction flavonoïque purifiée micronisée correspondant à 90% de diosmine et 10% d'autres flavonoïdes hespéridine, isorhoïfoline, linarine, diosmétine) est instauré chez la mère allaitante deux jours avant la symptomatologie présentée par l'enfant. Une prescription d'antihistaminique et l'arrêt du traitement suspecté amende l'éruption cutanée.

Deux aînés de la fratrie de cinq enfants présentent une maladie atopique connue. La prévalence des formes allergiques d'urticaire est plus importante chez les sujets ayant des antécédents personnels ou familiaux atopiques.

Le pédiatre ne retrouve aucune autre cause à la survenue de l'événement.

Le tableau clinique non lié à la dose :

Un purpura thrombopénique et une rectorragie avec un taux plaquettaire à 7, 6 G/L nécessiteront une hospitalisation chez un nourrisson âgé de 2 mois.

Un traitement maternel par Ibuprofène pour douleurs dentaires est initié quelques semaines avant la symptomatologie de l'enfant. La symptomatologie de l'enfant régresse après trois cures de Tegeline® et un transfert de culot plaquettaire.

Un myélogramme est réalisé et confirme l'origine périphérique du trouble du fait de la richesse médullaire. Les bilans étiologiques complémentaires n'ont pas été communiqués ou non réalisés. Le tableau clinique est compatible avec le médicament suspecté.

Le traitement infantile :

Il est rapporté au CRPV, des troubles digestifs associés à une diarrhée, des selles blanchâtres et une perte d'appétit chez un nourrisson âgé de 2 ans dans un contexte de poussée dentaire.

L'enfant est traité par Amoxicilline/acide clavulanique et Ibuprofène pour une fièvre suite à la poussée dentaire. La mère est traitée simultanément par Thiocolchicoside pour des douleurs liées à une chute mécanique. L'enfant tète chaque soir. Le lendemain de l'initiation des traitements, apparaît le début de la symptomatologie de l'enfant. Il est observé une normalisation du transit 10 jours après l'arrêt des traitements maternels et infantiles. L'anorexie et l'asthénie persistent chez cet enfant.

Aucune consultation médicale n'est réalisée. Il est noté des antécédents de dermatite atopique et de laryngite chez l'enfant. Le tableau clinique est compatible avec les traitements maternels et infantiles.

Le dosage pharmacologique et les modalités de prélèvement :

Une hospitalisation chez un nouveau-né âgé de 11 jours pour un malaise est rapporté au CRPV.

Un traitement maternel par Alprazolam est instauré dans les suites de l'accouchement dans un contexte de dépression de type « baby blues ». L'enfant présente un malaise juste après une tétée. Le traitement est interrompu et relayé par Stresam®.

La symptomatologie est compatible avec le traitement suspecté.

Un dosage toxicologique urinaire chez l'enfant sera réalisé tardivement et ne permettra pas d'objectiver la présence de benzodiazépines.



4. Données relatives à l'allaitement

La période de l'allaitement :

Il est rapporté au CRPV dans le cadre d'un suivi de grossesse, une diarrhée les quatre premiers jours de vie chez un nouveau-né.

La symptomatologie s'est produite après chaque tétée du soir.

Le traitement maternel à base de Colchicine pour une maladie de Behçet est pris tous les matins. Une amélioration des troubles digestifs s'est produite lors du remplacement de la tétée du soir par un biberon de lait maternel tiré le matin avant la prise médicamenteuse.

Le tableau clinique présenté par l'enfant est compatible avec le médicament suspecté. Les signes digestifs font partie des premiers signes de surdosage. Aucun dosage pharmacologique n'a été réalisé. L'allaitement maternel est exclusif.

Le délai entre la prise thérapeutique et l'horaire de la tétée :

Un cas de somnolence et des vomissements chez un nourrisson de quatre mois illustre cette notion.

Dans un contexte de céphalées maternelles, une automédication à base de Paracétamol et codéine est initiée. L'enfant présente des symptômes (hypotonie et vomissement) six heures après deux prises médicamenteuses maternelles successives. Les tétées se déroulent systématiquement une demi-heure après la prise médicamenteuse. Le lendemain, une somnolence réapparaît à la réintroduction du médicament. La tétée a de nouveau lieu une demi-heure après la prise thérapeutique. L'allaitement est poursuivi sans prise de codéine et il est constaté l'amendement des symptômes.

Il est noté un allaitement exclusif. Les conclusions de la consultation du médecin traitant ne sont pas rapportées. Le tableau clinique présenté par l'enfant est compatible avec une exposition à la codéine.

La compatibilité du traitement avec la poursuite de l'allaitement :

Une consultation médicale est réalisée chez un nourrisson âgé de deux mois présentant une agitation. Il est noté une automédication par Pseudoéphédrine (vasoconstricteur contenu dans la spécialité Rhinadvil® per os) chez la mère dans un contexte d'allaitement exclusif.





La symptomatologie est présentée par l'enfant après trois prises médicamenteuses maternelles réparties sur une journée.

La dernière tétée est réalisée au pic plasmatique du médicament suspect.

Un autre cas rapporte les mêmes symptômes chez un nourrisson allaité lors d'une automédication par Fervex® contenant de la Phéniramine, antihistaminique aux propriétés anticholinergiques.

5. Proposition d'un outil

Des éléments ne sont pas représentés dans les données des cas reçus au CRPV. Cependant, ils sont conservés au sein de l'outil car ils pourraient être importants dans certaines situations (poids maternel, déficits congénitaux de l'enfant). Nous proposons l'outil suivant :

	CARACTERISTIQUES MATERNELLES : AGE ?, POIDS ? ANTECEDENTS MEDICAUX ? ANOMALIE PHARMACOGENETIQUE	TRAITEMENT MATERNEL : PRESCRIPTION MEDICALE /AUTOMEDICATION ? INDICATION DU TRAITEMENT ? DUREE PREVUE ?	SUIVI MEDICAL : COMPLIANCE ET OBSERVANCE ? DOSAGE PHARMACOLOGIQUE ? EXAMENS COMPLEMENTAIRES ?	CONTEXTE ET ENVIRONNEMENT MATERNEL : PREMIERE GROSSESSE/ALLAITEMENT ? GROSSESSE UNIQUE/MULTIPLE ? CONCEPTION NATURELLE OU PAR AMP ? SITUATION PARTICULIERE/COMPREHENSION ?
	TRAITEMENT MEDICAMENTEUX : PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES :		CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES ET AUTRES DONNEES DE LA LITTERATURE : POIDS MOLECULAIRE ? LE DEGRE IONISATION PKA ? LE DEGRE DE LIPOPHILIE LOGP ? DEGRE DE LIAISON AUX PROTEINES PLASMATIQUES ? DONNEES PEDIATRIQUES ? LE RAPPORT L/PT ? RID ?	TEMPORALITE DES PRISES ET DES TETEEES : DELAI ENTRE LA PRISE ET LA TETEE ? DELAI D'APPARITION DE L'EFFET INDESIRABLE ? DELAI DE REGRESSION DE L'EFFET INDESIRABLE ?
	NAISSANCE : TERME DE NAISSANCE ?	EXPOSITION MEDICAMENTEUSE : ÂGE D'EXPOSITION ? EXPOSITION IN UTERO ? TRAITEMENT INFANTILE ?	CARACTERISTIQUES CLINICO-BIOLOGIQUES : POIDS ? IMMATURITE ? DEFICIT CONGENITAUX ? EFFET INDESIRABLE PRESENTE ? EXAMENS COMPLEMENTAIRES ?	SUIVI MEDICAL : ANTECEDENTS ? ANTECEDENT FAMILIAUX ? DOSAGE PHARMACOLOGIQUE ?
	TYPE D'ALLAITEMENT : EXCLUSIF ? MIXTE ?	PERIODE DE L'ALLAITEMENT : COLOSTRUM ? LAIT DE TRANSITION ? LAIT DEFINITIF ?	CARACTERISTIQUES DES TETEEES : NOMBRE DE TETEEES ? HORAIRE DE TETEEES ? DUREE DES TETEEES ? VOLUME DE LAIT INGERE, VIDANGE DU SEIN ?	IMPACT DE LA PRISE MEDICAMENTEUSE : SUR LA POURSUITE DE L'ALLAITEMENT ?

III. Discussion

1. Le dosage plasmatique reste l'élément le plus fiable.

Chez la femme qui allaite, la concentration plasmatique du médicament n'a été objectivée que pour le cas « index ». Cet élément a permis de ne pas retenir le rôle du médicament ainsi que et la poursuite de l'allaitement dans ce cas. Le dosage plasmatique maternel est un élément essentiel qui reflète la quantité de médicament pouvant atteindre le compartiment lacté et donc l'enfant.

Il est possible d'estimer théoriquement les échanges entre le compartiment plasmatique et le lait maternel à l'aide des paramètres pharmacocinétiques (la biodisponibilité maternelle, le volume de distribution maternel, la fraction libre du médicament, clairance maternelle, demi-vie d'élimination maternelle). Cependant les dosages pharmacologiques permettent une mesure précise et fiable de l'exposition médicamenteuse. Dans les situations où l'exposition est inévitable, dans le cadre de traitements maternels indispensables à l'état clinique ou psychiatrique au long cours, associé au désir impérieux d'allaitement, il serait possible d'envisager un suivi thérapeutique pharmacologique systématique.

Le dosage pharmacologique dans le lait maternel n'est également jamais réalisé. En effet, ces dosages sont complexes et ne sont pas réalisés en routine.

Les méthodes de mesure des médicaments sont généralement optimisées pour les dosages sanguins ou urinaires. Les concentrations du médicament dans le lait maternel sont soumises à des variations inter et intra individuelles (des concentrations plasmatiques, de la variabilité génétique des enzymes métabolisant les médicaments, de la phase du lait, du stade de maturation ou du moment de la journée, des teneurs en lipides et en protéines), qui sont également des facteurs pouvant contribuer à la difficulté d'échantillonnages.

Pour appréhender l'exposition à un médicament ou à son métabolite par le lait et définir le risque pour l'enfant allaité, il est essentiel de développer des méthodes d'analyse pour la mesure dans le lait maternel. L'avantage de ce dosage est non invasif pour l'enfant.

Seulement trois cas de pharmacovigilance rapportent des dosages pharmacologiques chez l'enfant allaité. Les dosages urinaires ou sanguins se sont avérés à chaque fois négatifs.

Comme il est évoqué, le cas « index » confirme l'intérêt et le rôle central du dosage pharmacologique de la mère et de l'enfant, permettant à la mère de recevoir son traitement et de poursuivre l'allaitement en s'assurant de taux plasmatique médicamenteux acceptable ou négatif chez son enfant.

Ainsi le suivi thérapeutique pharmacologique (dosage sanguin maternel et dans le lait maternel) est un moyen fiable de vérifier la quantité de médicament qui passe dans le lait maternel et qui peut être absorbée par l'enfant lors des tétées. Cela permet de maintenir le taux plasmatique le plus bas efficace pour la mère allaitante et limiter le risque pour l'enfant potentiellement exposé.

2. Données relatives à la mère et à son environnement

1. Antécédents médicaux

Un seul antécédent médical maternel, en dehors des pathologies nécessitant le traitement médicamenteux, est renseigné. Le cas présenté relate une éruption cutanée apparue chez une mère après une semaine d'un traitement par bêtalactamine. Le mois suivant, elle représentera la même situation clinique nécessitant de nouveau un traitement par antibiotique. La même famille d'antibiotique est alors prescrite (Céfixime). La mère présentera dans les heures qui suivent la réintroduction une éruption cutanée prurigineuse associée à des œdèmes des membres inférieurs. L'enfant lui présentera un érythème de la face et du tronc dans l'heure suivant la tétée. Le tableau clinique présenté par l'enfant est compatible avec le médicament suspecté et le tableau clinique de la mère.

Le RCP mentionne des affections du système immunitaire avec l'apparition de prurit et de rash cutané. Les amines biogènes comme l'histamine sont des bases organiques de bas poids moléculaire qui passent le lait maternel(58). Le taux de réactions croisées entre les pénicillines et les céphalosporines de troisième génération est décrit comme faible. (59)

Ici, on peut évoquer soit une première sensibilisation de l'enfant lors du premier traitement antibiotique, soit une exposition à travers le lait maternel à l'histamine libérée par la réaction allergique IgE dépendante qui s'est produite chez la mère.

Les antécédents médicaux de la mère sont un élément informatif en particulier quand ces derniers concernent d'éventuels antécédents d'effets indésirables en lien avec un traitement médicamenteux.

2. Statut pharmacogénétique

La pharmacogénétique s'intéresse aux différences génétiques de métabolisation des médicaments. Parmi les gènes les plus importants impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques, on s'intéresse particulièrement à ceux codant pour les iso enzymes du cytochrome P450.

La différence entre deux tableaux cliniques présentés par des nourrissons exposés au même médicament (la Codéine) à des posologies et des horaires de tétées similaires après la prise thérapeutique maternelle interroge sur le statut pharmacogénétique du cytochrome P450 2D6 de la mère allaitante.

Le RCP contre-indique l'usage de la codéine du fait d'un risque d'exposition du nourrisson à des taux élevés en métabolite actif (la Morphine) en cas de statut pharmacogénétique maternel « métaboliseur ultra-rapide » du cytochrome 2D6. Dans cette situation, l'enfant présente des symptômes de toxicité aux opioïdes comme la somnolence, la difficulté de succion, des pauses voire dépression respiratoire et hypotonie qui peuvent être fatales.

La recherche du statut pharmacogénétique est généralement réalisée dans des contextes de pathologies chroniques devant des échecs thérapeutiques ou des effets indésirables typiques de surdosage à des posologies usuelles. Dans le cas précis, la symptomatologie du nourrisson allaité fait évoquer un potentiel statut « métaboliseur ultra-rapide » du CYP 2D6 chez sa mère. Une exploration peut être envisagée en ce sens.

3. Durée du traitement maternel

Comme nous l'avons précédemment évoqué, dans le cadre d'une pathologie chronique psychiatrique, le maintien de l'allaitement apporte un bénéfice mutuel et favorise le lien mère-enfant qui peut être fragile dans ce cas. Ces pathologies peuvent être liées à un déséquilibre psychique du post-partum ou être antérieures à la grossesse. Dans tous les cas, les traitements maternels sont des traitements chroniques, les enfants allaités sont exposés aux traitements psychotropes maternels sur des périodes prolongées.

Le cas présenté de retard staturo-pondéral du nourrisson allaité quasi exclusivement encore à l'âge de 11 mois interroge sur le rôle du médicament (Paroxétine). Il est décrit dans le RCP que des faibles quantités de Paroxétine sont excrétées dans le lait maternel. Dans les études publiées, les concentrations sériques de Paroxétine chez le nourrisson allaité étaient indétectables (< 2 ng/ml) ou très faibles (< 4 ng/ml). Aucun effet du médicament n'a été observé chez ces nourrissons.

L'allaitement est donc jugé envisageable. Les éléments pharmacologiques du médicament sont en faveur du passage dans le lait (Biodisponibilité de 100%, poids moléculaire 329 Da, demi-vie d'élimination > 24 heures, un log de P de 2, 5, un pKa à 9,9 et une RID entre 2,8 à 4,7%). Le RCP indique qu'aucune donnée n'est disponible concernant la tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent (la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental).

On retrouve dans la littérature des données expérimentales qui suggèrent que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine telle que le Paroxétine pourraient avoir un effet direct sur la densité osseuse en jouant un rôle dans le métabolisme osseux en plus d'être impliqués dans la survenue l'hyperprolactinémie et d'impacter la sécrétion de l'hormone de croissance (GH).(60)

4. Observance, compliance et suivi médical

On constate que les suivis médicaux sont réalisés dans le cadre de pathologie chronique et principalement psychiatrique. Le suivi clinique psychiatrique d'une mère exposée aux psychotropes est un élément permettant d'évaluer l'observance, la compliance de la mère allaitante vis-à-vis des traitements médicamenteux. Ainsi la régularité de venue aux consultations médicales, l'équilibre de l'état clinique ou psychiatrique, la poursuite ou la modification du traitement, l'interrogatoire et les considérations de la mère sont des éléments qui orientent l'évaluation de l'exposition médicamenteuse. On peut évaluer en plus des dires de la mère, l'observance par un dosage plasmatique maternel qui permettra d'objectiver avec certitude les prises ou déceler une anomalie pharmacogénétique en cas de prise médicamenteuse effective et de dosage pharmacologique non corrélé.

Dans le cas index, le praticien s'assure que la mère est dénuée de doute ou de crainte concernant la prise de son traitement et la poursuite de l'allaitement, mais aussi de sa capacité

à comprendre les enjeux de la prise thérapeutique, de la vigilance portée à son enfant, de sa capacité cognitive à comprendre et reconnaître les signes cliniques pouvant faire évoquer une exposition médicamenteuse inadéquate, mais également de l'importance de la régularité du suivi clinico-biologique.

5. Capacité de compréhension

Dans un contexte de sevrage de l'allaitement avec l'aide d'un inhibiteur de la lactation, il est implicite de cesser la mise au sein. Dans le cas présenté, il semble que la mère n'a pas intégré cette information

La rubrique du résumé des caractéristiques du produit de la Bromocriptine ne mentionne aucune information relative à l'allaitement. L'agitation fait partie des effets indésirables rapportés lors des traitements par Bromocriptine. Celle-ci est fortement liée aux protéines plasmatiques (90 à 96%), et à un volume de distribution faible (3,4 L/kg), elle subit un premier passage hépatique important laissant moins de 6% de bromocriptine dans le plasma. Il est rapporté une RID à 0,04 %. Les nourrissons de mères allaitantes et atteintes de prolactome ou d'adénome hypophysaire traité au long cours par bromocriptine présentent peu ou pas d'effets indésirables.(56)

Si d'une part, les données bibliographiques sont rassurantes (57) et d'autre part, la pharmacodynamie de la bromocriptine explique la rareté des effets indésirables chez l'enfant, les arguments chronologiques ainsi que l'initiation de la diversification sans difficulté sont des éléments qui peuvent expliquer que la symptomatologie de l'enfant soit en lien avec une exposition au médicament.

L'enfant n'aurait jamais dû être exposé à la bromocriptine dans cette indication de sevrage. Cette erreur de compréhension maternelle est un élément d'orientation dans l'explication de cette agitation. On ne peut pas exclure que ce changement de comportement de l'enfant ne soit pas en lien avec la diminution de la sécrétion lactée.

6. Grossesse multiple

Une grossesse multiple est un élément à considérer dans l'analyse de l'exposition médicamenteuse via le lait maternel. Dans le cas présenté, le tableau clinique est compatible avec le traitement suspect puisque des tachycardies, vomissements, diarrhées et des agitations ont été rapportés chez des nouveau-nés et nourrissons allaités par une mère traitée par la Méthylergométrine.

Le RCP, du fait de la faible quantité de Méthylergométrine reçue par l'enfant via le lait maternel, autorise l'allaitement à condition de respecter les posologies usuelles et une durée de traitement n'excédant pas trois jours. Il décrit également les modalités de prises médicamenteuses vis-à-vis des horaires des tétées (« juste après la tétée »). On suppose que l'horaire des tétées n'est pas maîtrisé correctement dans cette situation de grossesse gémellaire.

Un des deux jumeaux est indemne de tout effet indésirable et les modalités de prise médicamenteuse sont bien décrites. La gémellarité peut complexifier l'allaitement. En cas de non-synchronisation des tétées et du respect des modalités de prise médicamenteuse, un des deux enfants sera peu ou pas exposé tandis que l'autre peut présenter des effets indésirables voir être intoxiqué. Le contexte familial de grossesse gémellaire doit poser la question de la simultanéité des tétées pour appréhender l'exposition médicamenteuse et comprendre les tableaux cliniques différents entre les jumeaux.

7. Situations particulières

Il est évoqué précédemment un échec de sevrage de l'allaitement dans un contexte de toxicomanie maternelle à la Codéine, à l'Oxazépam et au Tramadol.

La mère et l'enfant font l'objet d'un suivi médical depuis la naissance. L'exposition de l'enfant aux médicaments maternels est connue, acceptée et surveillée. On comprend ainsi que l'équipe médicale a évalué le rapport bénéfice/risque en faveur de l'allaitement maternel par rapport aux risques associés à l'exposition de l'enfant aux substances absorbées via le lait. Le développement psychomoteur de l'enfant est satisfaisant, ce qui sous-tend que le polymorphisme génétique maternel de l'iso enzyme du cytochrome 2D6 est normal pour le métabolisme de la codéine. Les benzodiazépines (Oxazépam) comme les dérivées des

opiacées (Tramadol et Codéine) entraînent un syndrome de sevrage en cas d'interruption brutale des traitements. L'échec de l'interruption de l'allaitement évoque un syndrome de sevrage aux traitements maternels chez ce nourrisson. La toxicomanie maternelle, la durée prolongée de l'allaitement (au-delà de 15 mois) et une demande importante de l'enfant sont les éléments qui confirment un syndrome de sevrage au moment de la tentative d'interruption de l'allaitement.

Les monographies décrivent pour les trois médicaments, le potentiel développement d'une tolérance et d'une dépendance psychique et physique, particulièrement après une exposition au long cours.

Un syndrome de sevrage peut être observé chez le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine lors de son arrêt brutal.

Lors de l'arrêt du Tramadol, il est conseillé de réduire progressivement la dose afin d'éviter les symptômes de sevrage. Il est décrit que 0,1% de la dose de Tramadol administrée à la mère est excrété dans le lait maternel. Durant la période du post-partum immédiat, une prise orale quotidienne jusqu'à 400 mg de Tramadol par la mère correspond à une quantité moyenne de Tramadol ingérée par le nourrisson allaité de 2,4% de la dose prise par la mère ajustée au poids corporel. Ainsi, il convient soit de ne pas utiliser le Tramadol pendant la lactation, soit d'interrompre l'allaitement lors d'un traitement par Tramadol. (61)

Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement par Oxazépam. Un syndrome de sevrage néo-natal peut être observé chez des nouveau-nés exposés in utéro.

Dans le cas présenté, l'allaitement a retardé la survenue du sevrage qui n'a pas eu lieu après la naissance de l'enfant.

8. Contexte et environnement maternel

Il faut d'abord comprendre toutes les composantes du contexte maternel et en tenir compte. Dans un des cas rencontré, l'enfant est issu d'une fécondation in vitro. À la naissance, on lui découvre un neuroblastome de stade IV. Dès lors, sa mère dort toutes les nuits avec son enfant et l'allaité à la demande, encore à l'âge de deux ans. Cette mère vit une situation de monoparentalité, depuis la découverte de la maladie de l'enfant. Le parcours de procréation

médicale assistée, la lourdeur de la maladie, l'abandon paternel, l'isolement de la mère sont des éléments qui peuvent expliquer la fusion mère-enfant à travers l'allaitement. L'enfant est en âge de ne plus être allaité et une interruption temporaire des tétées aurait été une possibilité raisonnable.

La monographie du Secnidazole précise que le passage dans le lait maternel n'est pas connu pour le Secnidazole. Cependant, le passage dans le lait maternel est documenté pour d'autres dérivés Imidazolés, et des cas de candidoses oro-anales ou de diarrhées ont été décrits chez des enfants allaités de mère traitée par ces autres Imidazolés. En conséquence, il est recommandé d'éviter l'administration de ce médicament pendant l'allaitement ou de suspendre l'allaitement pendant 24 heures en cas de prise unique. Le CRAT indique que le Secnidazole a une faible liaison à la protéine plasmatique (15%) et une longue demi-vie d'élimination (25heures) ce qui constitue des facteurs de risque de passage et d'accumulation importants dans le lait maternel.

Cependant, les éléments du contexte maternel peuvent expliquer un défaut de compliance (non-respect de la suspension de l'allaitement) ou d'observance (non-respect de la prise du traitement). L'allaitement maternel est un lien très important qui semble ici impossible de rompre ou de suspendre. L'écoute maternelle est donc limitée. Le contexte maternel (psychologique et familial) renseigne sur la marche de manœuvre envisageable pour prendre en charge l'affection maternelle.

Le cas « index » illustre aussi l'importance de l'environnement maternel. En effet l'enfant présente un changement de comportement, ce signe peut être attribuable à la situation conjugale violente vécue par l'enfant puisque de surcroit ses dosages pharmacologiques sont négatifs. Ces informations renforcent le résultat des dosages pharmacologiques négatifs. C'est donc le contexte et l'environnement qui peuvent permettre d'évaluer l'exposition médicamenteuse de l'enfant via le lait maternel.

9. Modalités de prise

On observe également que des modalités de prise sont mises en place dans le cadre du traitement maternel par psychotropes. Des précautions relatives aux délais de prises médicamenteuses et aux horaires des tétées sont décrites pour une exposition la plus faible possible. Il est aussi évoqué une éviction de la mise au sein pendant la plus longue durée possible et une substitution par des biberons de lait maternel préalablement tirés avant la prise médicamenteuse.

Ces précautions sont aussi applicables dans les traitements chroniques que pour les traitements aigus comme par exemple une corticothérapie associée à un traitement anti-infectieux. Lorsque la prise médicamenteuse est unique au cours de la journée, il est conseillé la mise au sein avant la prise et au moment de la prise. L'éviction de la mise au sein est souhaitable dans les heures qui encadrent le pic plasmatique et au mieux 5 demi-vies d'élimination du médicament. Ainsi il est possible d'anticiper les précautions d'emploi et de prévoir en amont la préparation de biberon de lait maternel.

10. Indication du traitement maternel

Pour plus de la moitié des cas de pharmacovigilance, il n'y a pas d'indication du traitement médicamenteux. Si cette information n'influence pas l'évaluation à proprement parler de l'exposition de l'enfant, elle permet d'évaluer le besoin, l'intérêt et le rapport bénéfice/risque du traitement maternel pour ainsi estimer la compatibilité de la poursuite du traitement ou de l'allaitement.

11. Poids maternel

Le poids de la mère n'est jamais renseigné dans les cas de pharmacovigilance y compris pour le cas index.

Le patient exposé, intéressant l'enquête de PV, est l'enfant cependant dans le cadre de l'allaitement, les deux entités mère et enfant sont liées. Dans la littérature, le poids maternel est généralement estimé en moyenne à 70 kg pour le calcul de la RID où le pourcentage de la dose maternelle est calculé en faisant le rapport de la dose infantile théorique sur la dose maternelle ajustée au poids ($\%D_{mat} = D_{infantile}/D_{mat} \times 100$ avec la dose en mg/kg/jour). Si cette valeur retrouvée dans la littérature oriente l'évaluation de l'exposition, en estimant

qu'en dessous de 10 % de la dose maternelle l'exposition est rassurante, on peut s'interroger sur l'absence de cette information maternelle dans les enquêtes en cas de poids maternel hors des normes.

12. Examens complémentaires : Protidémie ou albuminémie

Aucun cas ne mentionne la protidémie ou l'albuminémie maternelle. Il est établi que seule la fraction libre du médicament (fraction non liée aux protéines plasmatiques) est capable d'atteindre le compartiment lacté. Un médicament est d'autant mieux distribué dans le lait que sa liaison aux protéines plasmatiques est faible. La forte liaison aux protéines plasmatiques renseigne sur un faible degré d'exposition de l'enfant. Les variations des taux plasmatiques de protéines peuvent être liées à une modification de l'état d'hydratation de la mère (hémodilution, œdème aigue du poumon) ou peuvent témoigner d'une pathologie sous-jacente (gammopathie, syndrome inflammatoire chronique, insuffisance hépatocellulaire, dénutrition, entéropathie exsudative, syndrome néphrotique cancer, brûlure). Les états pathologiques cités peuvent donc influencer la fraction libre du médicament et exposer l'enfant à des quantités en médicament plus importantes. Cependant, aucun cas recueilli ne mentionne un tel état de santé de la mère. Le taux de protéines plasmatiques ne semble pas une donnée systématique à collecter sauf dans les situations pathologiques évoquées.

3. Données pharmacologiques du médicament

Concernant les données pharmacologiques (physico-chimiques et pharmacocinétiques), on constate qu'en grande majorité, on retrouve les éléments influençant le passage dans le lait. Il est à noter que le résumé des caractéristiques du produit ne permet pas à lui seul d'identifier ces paramètres et que des recherches sur des bases de données complémentaires sont nécessaires.

1. Posologie

La posologie est le point de départ pour estimer le degré d'exposition voire d'intoxication. La dose et la fréquence d'administration pour certains médicaments conditionnent la possibilité d'utiliser le traitement pendant l'allaitement. On retrouve pour la plupart des médicaments des informations concernant leur usage pendant l'allaitement maternel aux doses thérapeutiques et aux fréquences usuelles d'administration.

Le RCP du Paracétamol autorise l'allaitement aux doses thérapeutiques. Les vomissements sont des signes de surdosage, généralement d'apparition rapide dans les 24 heures. La posologie pédiatrique est de 15 mg/kg/prise. La RID est estimée entre 3,9 et 6,4% et le rapport L/P est entre 0,9 et 1,42 ce qui confirme un passage modéré dans le lait maternel.

Dans le cas présenté, l'élément important d'analyse est un surdosage volontaire maternel en Paracétamol. Il présente une spécialité dont l'utilisation est banale et largement répandue en pédiatrie, et pour laquelle on peut souligner la rareté des effets indésirables lors de l'usage convenable, néanmoins, il est responsable d'un tableau clinique qui peut s'avérer sévère voire fatal pour la mère comme pour l'enfant en cas d'intoxication massive.

2. Voie d'administration

Dans le cas présenté, la voie d'administration est une administration locale, cutanée. Le degré d'exposition maternelle est différent en fonction des voies d'administration. Les données pharmacocinétiques et la biodisponibilité en sont modifiées.

Le RCP déconseille l'usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens du fait de leur passage dans le lait maternel. Il précise que le passage systémique du gel, par rapport à celui des formes orales de Diclofénac chez les volontaires sains, est de l'ordre de 13,9 % après

administration réitérée. Les concentrations mesurées dans le liquide synovial, de même que dans le tissu synovial, sont 40 fois supérieures aux concentrations plasmatiques. Le Diclofénac est fortement lié aux protéines plasmatiques (>99%) et s'accumule dans la peau et les tissus profonds inflammatoires. La demi-vie d'élimination est courte entre une à deux heures, et l'élimination se fait en partie par glucuroconjugaison. Les différentes bases de données relatives à l'allaitement considèrent l'usage du Diclofénac comme acceptable avec l'allaitement. La quantité de Diclofénac ingérée via le lait maternel est inférieure à 1% de la dose maternelle.

Ces éléments d'analyse renforcent la faible exposition de l'enfant au Diclofénac. Cependant, il semble important de recueillir également, en cas d'administration cutanée la localisation de l'application par rapport au sein et la notion de contact direct du médicament avec la peau du bébé via les mains maternelles, le sein ou la zone traitée.

3. Biodisponibilité

La biodisponibilité représente la quantité de médicament qui atteint la circulation générale en un temps donné. Elle est la combinaison de la résorption de la substance à travers une membrane biologique (tractus gastro-intestinal) et de l'effet de premier passage hépatique (transformation du médicament lors de son premier passage par le foie, avant d'avoir atteint la circulation systémique, lors d'une administration per os). Une faible biodisponibilité orale évoque une faible exposition de l'enfant mais également peu de risque que le médicament franchisse la barrière digestive infantile en quantité significative.

L'antihelminthique benzimidazolé reçu par l'enfant dans le cas présenté, est déconseillé pendant l'allaitement selon le résumé des caractéristiques du produit en raison d'un manque de données. Il mentionne également que du fait de sa faible absorption, les taux plasmatiques sont négligeables. Il est retrouvé dans la littérature que seules de petites quantités de Flubendazole sont résorbées après un traitement oral chez le porc, le rat ou le mouton, les chiens et les humains (62). Le Flubendazole est très peu soluble dans les systèmes aqueux, qui se trouvent dans le tractus gastro-intestinal, ce qui entraîne une faible absorption dans la circulation sanguine et donc une très faible biodisponibilité. Les concentrations plasmatiques maximales de Flubendazole chez l'homme sont plus faibles que 5 ng/ml même après une dose orale de 2 g. Son absorption est sensiblement augmentée si la substance est utilisée

immédiatement après un repas. Par ailleurs, on note que cette spécialité pharmaceutique peut être utilisée chez les enfants de moins d'un an.

La symptomatologie de diarrhée est vraisemblablement infectieuse et non iatrogène.

1. Pic plasmatique

Le pic plasmatique (T_{max}) est le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale (C_{max}). Un petit T_{max} signifie une absorption rapide et complète entraînant une C_{max} élevée.

La C_{max} , reflète la quantité de médicament accessible au passage dans le lait maternel. Généralement, le taux lacté médicamenteux est en équilibre avec le taux plasmatique maternel. Le moment de la tétée par rapport au pic plasmatique est un élément d'analyse à recueillir car plus la tétée est proche du pic plasmatique, plus l'enfant risque de recevoir des quantités importantes de médicament. Dans le cas de somnolence et de sommeil diurne prolongé chez un nourrisson âgé de 6 semaines exposé via le lait maternel à du Bromazépam, plusieurs éléments évoquent le rôle du médicament, son caractère lipophile, sa longue demi-vie d'élimination (évoquant une accumulation de la benzodiazépine dans le lait maternel). Mais l'élément appuyant cette analyse est que la tétée est réalisée dans l'intervalle connu du pic plasmatique. Le RCP déconseille l'usage du Bromazépam pendant l'allaitement. Cette benzodiazépine anxiolytique à forte puissance d'action présente un pic plasmatique estimé entre 0,5 à 4h, une lipophilie importante, une biodisponibilité de 60%, une liaison aux protéines plasmatiques de 70%, un volume de distribution de 67L, un métabolite actif et une demi-vie d'élimination de plus de 20h. Les benzodiazépines sont caractérisées par une grande variabilité interindividuelle en particulier aux âges extrêmes.

2. Demi-vie d'élimination

Ce paramètre pharmacocinétique définit le temps nécessaire à la diminution de moitié de la concentration plasmatique. C'est un indicateur de la durée de persistance du médicament dans l'organisme.

Nous avons eu un cas d'exposition à la Pholcodine avec un effet qui n'était pas immédiat à la première exposition. Il s'agit d'un antitussif dérivé morphinique d'action centrale. On observe après une administration orale unique chez l'adulte, un pic plasmatique environ 1,6 h après la

prise médicamenteuse, une liaison aux protéines plasmatiques est de 23,5%, une élimination de 25% de la dose ingérée sous forme inchangée dans les urines et le reste sous forme de métabolites. Son métabolisme aboutit à la formation de morphine (voie métabolique accessoire : environ 1%). Sa demi-vie d'élimination est d'environ 50 heures. Une demi-vie longue est un facteur de risque d'accumulation du médicament dans le lait maternel.

De plus, le RCP contre indique l'usage du Biocalyptol[®] (sirop contenant de la Pholcodine) pendant l'allaitement par analogie à la codéine. La codéine est métabolisée en morphine par l'enzyme hépatique CYP2D6. Si le patient est un métaboliseur rapide ou ultra-rapide, il a un risque augmenté, même à dose thérapeutique, de développer des effets indésirables dus à la toxicité des opioïdes. En conséquence, le taux de morphine dans le sérum est plus élevé. Les symptômes généraux de la toxicité des opioïdes incluent une confusion, une somnolence, une respiration superficielle, un myosis, des nausées, des vomissements, une constipation et un manque d'appétit. Le sirop de Biocalyptol[®] contient également du Cinéole : dérivé terpénique qui a été associé à des complications neurologiques (telles des convulsions, somnolence et agitation) en particulier chez l'enfant, en raison de l'immaturation du système nerveux central.

3. Métabolites actifs

Le métabolite est l'aboutissement de la biotransformation du médicament au sein de l'organisme. Le foie est le site principal du métabolisme des médicaments. Bien que la métabolisation inactive généralement les médicaments, certains métabolites sont pharmacologiquement actifs voire plus actifs que la molécule mère.

Concernant le cas rapporté en amont d'un nourrisson présentant un état d'agitation après exposition par le lait maternel à de l'Hydroxyzine.

Le résumé des caractéristiques du médicament précise qu'en l'absence de données sur le passage de l'hydroxyzine dans le lait maternel, et compte tenu des propriétés sédatives et atropiniques de cette substance, l'allaitement est déconseillé. L'Hydroxyzine est fortement métabolisée, par oxydation, en différents métabolites dont la Cétirizine, qui est un métabolite actif. La Cétirizine est excrétée dans le lait maternel humain à des concentrations de l'ordre de 25 % à 90 % de celles mesurées dans le plasma maternel, selon le moment du prélèvement par rapport à l'administration. Par conséquent, la prudence est recommandée.

L'hydroxyzine est un anxiolytique agissant par une action antagoniste des récepteurs H1 centraux et périphériques et présentant également des propriétés anticholinergiques.

Le CRAT confirme l'absence de données relatives au passage de l'hydroxyzine dans le lait maternel. Ainsi l'usage de l'hydroxyzine est déconseillé pendant l'allaitement. Cependant cette spécialité obtient la classification L1 selon Thomas Hale c'est-à-dire appartenant aux médicaments les plus sûrs administrés à un très grand nombre de mères allaitantes sans effet indésirable observé chez le nourrisson ou pour lesquels il n'y a pas de biodisponibilité orale chez le nourrisson. On note un faible poids moléculaire (374.9Da), une demi-vie longue (20 h), un pKa à 7.82, ce qui suggère un passage potentiel dans le lait maternel(17). L'hydroxyzine est une spécialité pédiatrique prescrite à partir de l'âge de 30 mois. Il est rapporté une variation de la demi-vie d'élimination au cours du développement de l'enfant ($t_{1/2}$: 4h à 1 an versus $t_{1/2}$: 11h à 14 ans). Son métabolite actif principal, la Cétirizine est fortement lié aux protéines plasmatiques à 93 %, son pKa est à 7.8 et sa demi-vie d'élimination est de 3,1 heures chez les nourrissons et les jeunes enfants âgés de 6 à 24 mois. De plus, Thomas Hale classe la Cétirizine en « L2 » appartenant aux médicaments dont l'usage est rassurant mais les données sont limitées chez la femme allaitante. L'agitation fait partie des effets indésirables rapportés après

la prise d'une dose au moins 5 fois supérieure à la dose quotidienne recommandée chez le sujet adulte. Si l'hydroxyzine est déconseillée due au manque de données, son métabolite actif lui est à utiliser avec prudence.

4. Marge thérapeutique étroite

Les médicaments à marge thérapeutique étroite sont des médicaments pour lesquels les concentrations toxiques sont proches des concentrations efficaces. De ce fait, de faibles variations de dose ou de concentration peuvent entraîner une modification du rapport bénéfices/risques.

On peut évoquer ce paramètre pour l'enfant qui a présenté un trouble de la conscience associé à une détresse respiratoire après une exposition à la Méquitazine via le lait maternel.

Le résumé des caractéristiques précise qu'il n'y a pas de données publiées sur la Méquitazine et l'allaitement. Cet antihistaminique phénothazinique a des propriétés sédatives et atropiniques centrales. Pour l'adulte, l'absence de sédation est mise en évidence à la dose de 5 mg sur un effectif limité de volontaires sains et pourrait ne pas se vérifier chez certains sujets plus sensibles tels que les enfants ou les sujets âgés. Elle est habituellement non sédative à la posologie de 5 mg, mais la marge thérapeutique est faible, car elle est sédative à 10 mg. De plus, sa demi-vie d'élimination plasmatique est longue, jusqu'à 18 heures chez l'adulte et son pKa est de 8,61. Au vu de ces éléments en faveur d'une accumulation dans le lait maternel, l'usage de la Méquitazine est contre indiqué pendant l'allaitement. Certains auteurs décrivent la pharmacocinétique de la Méquitazine après une dose orale unique de 5 mg chez huit volontaires sains à jeun. ,46 % environ des phénothiazines urinaires étaient sous forme glucurono-conjugués(63). Les réactions de glucuronidation n'atteignent pas les niveaux des adultes avant au moins l'âge de 3 ans.(51)

Il est établi que les risques observés chez l'enfant allaité sont généralement en lien avec les propriétés pharmacologiques et peuvent être dose-dépendants. Les signes cliniques sont similaires à ceux observés chez l'adulte avec parfois une expression particulière chez le nourrisson. Ils surviennent si la quantité de médicament reçue par le nourrisson est élevée ou si le médicament a une marge thérapeutique étroite.

5. Degré d'ionisation

Le degré d'ionisation reflète la capacité du médicament à être chargé (sous forme d'ion) dans un milieu donné. Il dépend de son pKa et du pH du milieu. Seule la forme non ionisée des médicaments diffuse dans le lait à travers les membranes biologiques. La différence de pH entre plasma et lait (légèrement plus acide) peut piéger dans le compartiment lacté les médicaments faiblement basiques. Le pH du lait est en moyenne égal à 6,98, 6,90 et 6,80 aux jours 3, 4 et 5 post partum, respectivement. Dans le lait mature, il varie entre 6,60 et 6,95.

Le dextropropoxyphène (DXP) est un analgésique opioïde qui était utilisé dans le traitement symptomatique des douleurs légères. Il a des effets antitussifs et anesthésiques locaux. En raison du risque d'arythmie cardiaque et de surdosage, pouvant entraîner la mort, le DXP a été retiré du marché en Europe en 2011. Le médicament est souvent désigné sous la forme générale "propoxyphène", mais seule la forme dextrogyre (DXP) a un effet analgésique. L'énantiomère lévogyre semble avoir un effet antitussif très limité. En 1998, apparaît sur le RCP la contre-indication concernant la compatibilité avec l'allaitement en lien avec quelques cas d'hypotonie et de pauses respiratoires chez des nourrissons, après ingestion par les mères de DXP à des doses thérapeutiques (6 formes pharmaceutiques par jour chacune contenant 30 mg de DXP). Avant cette date, l'usage n'était pas autorisé par manque d'information. Le « guide de prescription des médicaments en période d'allaitement »(28) présentait des résultats décrivant le cas de six patientes allaitantes (après leur post-partum et une depuis 10 jours) qui ont reçu des comprimés du propoxyphène à la posologie de 6 comprimés par jour. En plus de rappeler les données pharmacologiques (degré de liaison aux protéines plasmatiques : 70-80%, demi-vie du DXP : 15 heures, demi-vie du norDXP : 29h et le volume de distribution 161 kg/L), il discute du passage dans le lait concernant les éléments apportés par Kunka R et al (64)(le Cmax dans le lait, le rapport L/P, la clairance plasmatique et lactée, et de la dose estimée reçue par l'enfant). Il conclut qu'une administration unique peut être envisagée sans risque pour l'enfant allaité. Il affirme qu'une administration répétée est contre indiquée aux vues des longues demi-vies de DXP et de son métabolite qui peuvent être responsables d'une accumulation dans le lait et chez l'enfant. En 2004, il est noté que le DXP passe peu dans le lait, que le rapport L/P est de 0.5 et la dose de norDXP (métabolite actif) ingérée par le nourrisson est estimée à 0.15 mg/kg/j, ce qui est jugé très faible(17).

Une base de données(65) indique que cet alcaloïde synthétique a un pKa >9, ce qui suggère une accumulation importante dans le lait maternel (66), qui est majorée par une demi-vie plasmatique longue. De plus, le métabolisme est hépatique et médié par le Cytochrome P450 (3A4 et 2D6). Il est clairement établi que le foie du nouveau-né n'est pas mature et que les réactions de phase I sont possibles mais faibles.

6. Lipophilie

Pour rappel, la liposolubilité reflète la capacité du médicament à se dissoudre dans les graisses, déterminant sa diffusion à travers les membranes biologiques et son affinité pour les graisses du lait. Pour que les médicaments diffusent passivement à travers la membrane gastro-intestinale, membrane de nature lipidique, ils doivent être liposolubles et non ionisés. La vitesse de diffusion des substances médicamenteuses dépend essentiellement de la concentration de la forme non ionisée du médicament et de sa liposolubilité. Le coefficient de partage log P rend compte de la tendance d'une molécule à s'accumuler dans les membranes biologiques des organismes vivants. S'il est élevé, le risque de bioaccumulation est important.

Dans notre cas, l'agitation du nourrisson peut soit s'expliquer par l'introduction récente d'un allaitement mixte, soit par le caractère lipophile des dérivés terpéniques contenus dans le traitement maternel.

Les dérivés terpéniques présents dans la spécialité adulte (huile du Niaouli, Cinéole, et autres terpènes) qui sont traditionnellement considérés comme des antiseptiques des voies respiratoires, n'ont pas montré d'efficacité dans les affections bronchiques aiguës alors que leur neurotoxicité est avérée. La monographie précise une possibilité d'agitation et de confusion chez le sujet âgé en lien avec la présence de dérivés terpéniques dans cette spécialité. De plus, une enquête de l'ANSM en 2010, sur les effets indésirables des dérivés terpéniques suppositoires en pédiatrie, mentionne des cas d'agitation chez les enfants exposés. Aucune étude n'a précisé le passage de ces composés terpéniques dans le lait maternel. Cependant, l'absorption et le métabolisme des huiles essentielles sont similaires à celui d'autres médicaments liposolubles. L'ANSM rappelle que les dérivés terpéniques sont des composés lipophiles et qui, par définition, ont une affinité pour les structures apolaires de l'organisme. Chez l'enfant, la masse grasse est peu présente et le système nerveux central est quasiment la seule structure apolaire à cet âge.

7. « Relative Infant Dose » (RID)

Elle estime l'exposition du nourrisson aux médicaments via le lait maternel. La RID est une dose moyenne de médicament dans le lait ingéré par le nourrisson, ajustée au poids corporel, et exprimée en pourcentage de la dose thérapeutique moyenne de la mère. Une RID inférieure ou égale à 10% est souvent considérée comme le seuil de sécurité dans l'évaluation des risques.

Même si la RID est inférieure à 10%, certaines données de la littérature donnent de larges intervalles de RID pour un même médicament. Concernant le cas d'exposition à la Nitrofurantoïne, le résumé des caractéristiques du produit contre indique l'allaitement du nouveau-né lors d'un traitement par Nitrofurantoïne du fait de l'immaturation du système enzymatique érythrocytaire. La RID de la Nitrofurantoïne est évaluée entre 1.3 à 6 % dans la littérature scientifique. Le rapport L/P est évalué entre 0.27 à 6.21. Ces variations suggèrent un passage actif dans le lait maternel de la Nitrofurantoïne puisque des transporteurs de la famille ATP binding cassette sont connus pour faciliter l'excrétion de la Nitrofurantoïne dans le lait maternel(67).

8. Poids moléculaire

Cette information est facilement consultable. Le poids moléculaire ne renseigne pas sur le degré d'exposition de l'enfant aux traitements médicamenteux maternels lors de l'allaitement. Cependant, il constitue un élément à recueillir pour préciser le diagnostic d'exclusion. Il est établi qu'au-delà de 800 à 1000 Daltons, les molécules diffusent difficilement dans le lait maternel. Ainsi, si un nouveau-né ou nourrisson présente des signes cliniques et qu'il est allaité par sa mère traitée par un médicament de haut poids moléculaire, cette symptomatologie ne serait pas compatible ou en faveur du rôle du médicament.

Dans le cas du nourrisson allaité exclusivement par une mère traitée ponctuellement par macrogol 4000, les éléments chronologiques et bibliographiques sont évocateurs du rôle du médicament.

Cependant les données pharmacocinétiques confirment l'absence de résorption digestive et de biotransformation du macrogol 4000, après ingestion orale. Ce médicament n'est donc pas distribué dans le compartiment plasmatique maternel. De plus, le haut poids moléculaire (4000 Da) et le caractère hydrophile du long polymère linéaire sont des éléments qui excluent

la possibilité d'exposition de l'enfant par le lait maternel. Le CRAT rajoute que le recul d'usage est important et aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour pour ce traitement.

Aucune autre étiologie n'a été investiguée et aucun autre élément maternel n'est transmis pour la réalisation de l'enquête.

9. Rapport L/P

Ce ratio représente la concentration du médicament dans le lait maternel en rapport avec la concentration plasmatique maternelle et permet d'évaluer la quantité de médicament transférée dans le lait. C'est une information que l'on a pu retrouver pour 27 des 48 cas de notre étude. Le rapport des concentrations en médicament entre le lait et le plasma reflète la part des taux plasmatiques retrouvés dans le lait maternel. Il est généralement inférieur à 1 car la concentration du médicament est habituellement plus faible dans le lait que dans le plasma. Cependant, il peut être influencé par d'autres paramètres tels que le mécanisme de transfert du médicament dans le compartiment lacté, la composition du lait et les propriétés physico-chimiques du médicament (un $pK_a > 7.2$, un $\log P > 1$, un faible poids moléculaire $< 800Da$), la période et le moment de la tétée. Un rapport L/P > 1 traduit un passage dans le lait maternel.

Le cas d'irritabilité d'un nouveau-né allaité par une mère traitée par Terbinafine est très succinct, peu de détails sont mentionnés (allaitement exclusif, nouveau-né âgé de 1 mois). Ainsi, l'analyse des caractéristiques pharmacologiques permet d'évaluer la compatibilité du tableau clinique de l'enfant lors d'une exposition via le lait maternel. Nous avons choisi d'évoquer le rapport L/P car parmi les 48 dossiers de l'étude, c'est le seul cas où la valeur est aussi élevée (7 :1). L'importante liposolubilité, la longue demi-vie d'élimination, le faible poids moléculaire sont des paramètres pouvant expliquer la valeur du rapport L/P de la Terbinafine. La symptomatologie peut également être expliquée du fait d'un métabolisme hépatique important mobilisant plus de sept iso enzymes de CYP 450 chez un nouveau-né d'un mois pour lequel une immaturité hépatique est physiologique.

10. Chronologie et précautions d'emploi entre les prises médicamenteuses et les tétées

Le cas présenté de malaise chez un nourrisson âgé de quatre mois est informatif détaillant plusieurs points de l'outil (les antécédents de la mère et de l'enfant, les examens cliniques réalisés chez l'enfant, le caractère exclusif de l'allaitement). Cependant, l'élément d'analyse qui permet d'évaluer l'exposition de l'enfant au médicament est la précaution d'emploi respectée par la mère de prendre son traitement après la dernière tétée du soir. Ce moment choisi de prise thérapeutique unique quotidienne écarte le risque d'une exposition au pic plasmatique et semble écarter un risque d'exposition médicamenteuse à des fortes concentrations puisqu'il permet de respecter un délai important entre la prise maternelle et la prochaine mise au sein. Aucune information n'est disponible concernant l'allaitement sous Etifoxine.

Il est décrit dans le RCP dans la rubrique des effets indésirables de rares cas de somnolence légère en début de traitement qui disparaît spontanément au cours de la poursuite de celui-ci.

4. Les données relatives à l'enfant

1. Antécédents dans la fratrie

Un nourrisson de cinq mois présente une urticaire siégeant au niveau des cuisses et du tronc. Deux jours avant l'apparition de cette dermatose inflammatoire, sa mère s'est vue prescrire un veinotonique (Daflon®) jugé compatible avec l'allaitement selon le CRAT. Le RCP du médicament déconseille son usage pendant l'allaitement en raison de l'absence de données sur le passage dans le lait maternel et mentionne de rares cas d'affection cutanée comme l'urticaire.

L'urticaire de l'enfant se distingue de l'urticaire de l'adulte par sa présentation clinique, ses étiologies et son pronostic. Les données épidémiologiques disponibles indiquent qu'il s'agit d'une situation très fréquente en pédiatrie, avec une prévalence de 1 % par année de vie. L'incidence cumulée chez le jeune enfant est évaluée entre 3,5 et 8 %, pour atteindre 16 à 24 % chez l'adolescent. Chez le nourrisson et le petit enfant, près de 60 % des cas associent des lésions d'urticaire superficielles/profondes et s'accompagnent également dans la moitié des cas de lésions purpuriques ecchymotiques. Les formes graves, évoluant vers un choc anaphylactique, sont exceptionnelles chez le nourrisson mais leur incidence augmente avec l'âge. Classiquement, dans les urticaires aiguës, le déclenchement implique un mécanisme IgE médié déclenché par des allergènes ingérés, appliqués, injectés, voire inhalés. La prévalence des formes allergiques d'urticaire est plus importante chez les sujets ayant des antécédents personnels ou familiaux atopiques.(68) Chez l'enfant, l'urticaire est souvent déclenchée par une infection virale. Dans ce cas, le mécanisme demeure incertain, il n'est pas clairement démontré qu'un mécanisme spécifique puisse être en cause (reconnaissance d'antigènes microbiens comme des allergènes), ce qui conduit à privilégier l'hypothèse d'une histamino-libération non spécifique. Aucun cas de virose n'est rapporté dans la fratrie.

2. Prématurité

Un enfant est considéré comme prématuré s'il naît avant 8 mois et demi de grossesse (37 semaines d'aménorrhée). On distingue trois niveaux de prématurité : la prématurité moyenne qui correspond à une naissance entre la 32e et la 36e semaine d'aménorrhée révolue (7 mois à 8 mois de grossesse), la grande prématurité correspondant à une naissance entre la 28e et

la 32e SA (6 mois à 7 mois de grossesse), et la très grande prématurité pour les naissances avant 28 semaines, soit en deçà de 6 mois de grossesse.

Dans le cas de l'enfant qui présente une apnée et une bradycardie trois jours après l'instauration d'un traitement maternel à base de Dexchlorphéniramine et Bétaméthasone, l'élément essentiel de l'analyse est la prématurité (33 SA en âge corrigé).

Le RCP déconseille l'usage de ce traitement en raison du passage de la dexchlorphéniramine dans le lait maternel et compte tenu des propriétés sédatives pouvant retentir chez le nouveau-né. La biodisponibilité est modérée de 25 à 50 % associée à un effet de premier passage hépatique important, la liaison aux protéines est importante de l'ordre de 70%, son métabolisme est hépatique, son élimination est rénale et sa demi-vie d'élimination est longue entre 14 et 25 h. Il est décrit qu'en cas d'insuffisance hépatique et rénale, la demi-vie d'élimination plasmatique est majorée. Dans une étude de suivi téléphonique, seulement 1,6% des nourrissons ont présenté une somnolence lors d'un traitement maternel par antihistaminique. (64)

Il est décrit que certains cytochromes P450 impliqués dans le métabolisme enzymatique de phase I sont actifs in utéro mais la plupart le deviennent après la naissance. La néphrogénèse est dite complète à la 34^{ème} semaine de gestation.

De plus, l'apnée du sommeil et les cyanoses infantiles sont secondaires à la très grande prématurité dues à l'immaturité de la commande respiratoire du système nerveux central.(69) Cette hypothèse peut également être évoquée ,cependant l'enfant hospitalisé depuis deux mois n'a présenté ce type de symptômes. Certains auteurs ont observé des épisodes d'apnée ou de cyanose lors d'un traitement infantile par antihistaminique le premier mois de vie.

3. Exposition anténatale

C'est l'exposition médicamenteuse de l'embryon puis du fœtus via un passage trans placentaire. Cette donnée permet d'évaluer si l'effet indésirable résulte d'une exposition anténatale in utéro ou via le lait maternel.

Une gynécomastie se rencontre fréquemment chez le petit enfant, l'adolescent et l'homme âgé. En effet, plus de 60 % des nouveau-nés ont une gynécomastie transitoire secondaire à l'augmentation, dans la circulation fœtale, des œstrogènes produits par le placenta. En

général, elle est résolutive en 3-4 semaines.(70) La monographie rappelle que l'usage de la Loxapine est possible pendant la grossesse et si le traitement est poursuivi en fin de grossesse, en particulier à fortes doses, la surveillance du nouveau-né tiendra compte du profil d'effets indésirables de la molécule dont font partie la gynécomastie et la galactorrhée. On peut supposer que l'enfant présente une crise génitale physiologique liée à l'imprégnation par les hormones maternelles et/ou à un effet indésirable de la Loxapine en lien avec une exposition in utero. Si la crise initiale peut être liée à l'exposition in utero, la persistance et l'aggravation de ces symptômes au cours des premiers mois de vie, font évoquer une exposition de l'enfant via l'allaitement maternel. Le résumé des caractéristiques du produit n'établit pas l'innocuité de la Loxapine lors de l'allaitement maternel. Chez l'animal, il est noté un passage dans le lait de la chienne. Les autres bases de données ne renseignent pas sur le passage de la Loxapine et son métabolite actif l'Amoxapine dans le lait maternel, cependant une étude de cas évoque une galactorrhée développée chez une jeune femme sous Amoxapine qui est également présente dans la sécrétion lactée.(71)

4. Age d'exposition

Comme nous l'avons évoqué, il existe une immaturité physiologique du métabolisme et de l'élimination chez le nouveau-né qui s'atténue avec l'âge.

Le dossier abordé d'hypotonie d'un nourrisson d'une semaine est succinct. Trois éléments rapportés (l'âge de l'enfant, le dosage pharmacologique des benzodiazépines, la durée d'exposition) nous ont permis d'appréhender ce cas.

La monographie déconseille l'allaitement. La base de données Lactmed rapporte que le Clorazépate est excrété dans le lait maternel et qu'il semble s'accumuler dans le sérum des nourrissons allaités. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques (97%), a un faible volume de distribution (1L/Kg), un métabolite actif (le Desmethyldiazépam) dont la demi-vie d'élimination est de l'ordre de 30h-150h. L'hydroxylation du métabolite aboutit à l'apparition d'Oxazépam. L'inactivation des métabolites actifs se fait par glucuroconjugaison. Cette benzodiazépine est associée à de l'Acépromazine et de l'acéprométazine. Ces phénothiazines neuroleptique et antihistaminique ont des propriétés antihistaminiques H1 entraînant une sédation, ainsi que des propriétés adrénolytiques et anticholinergiques. Elles passent faiblement dans le lait mais ont des effets indésirables graves chez le nourrisson tels que

l'apnée du sommeil, la mort subite du nourrisson, des arythmies cardiaques, des symptômes extrapyramidaux et sont donc déconseillées pendant l'allaitement. La monographie précise que leur métabolisme est également important et que l'élimination se fait principalement par le rein, notamment sous forme de métabolites sulfo et glucuroconjugés. L'enfant est exposé depuis sa naissance et tout au long de sa première semaine de vie à une benzodiazépine et deux phénothiazines. Ces trois principes actifs nécessitent un métabolisme hépatique de phase II. La conjugaison débute faiblement à partir de la deuxième semaine de vie. Ainsi l'âge de l'enfant peut laisser supposer un défaut de métabolisme hépatique et une accumulation plasmatique des principes actifs. Cependant, si le dosage plasmatique des benzodiazépines a été conformément réalisé, son résultat négatif exclut le rôle des benzodiazépines dans l'hypotonie présenté par le nouveau-né.

L'âge de l'enfant permet de confronter la situation clinique aux variations physiologiques des paramètres pharmacocinétiques. En effet, en cas d'âge compatible avec une immaturité de métabolisme, il est envisageable d'observer un risque de surdosage et d'exposition prolongée chez cet enfant. L'âge est un contributif à l'enquête.

5. Tableau clinique non lié à la dose d'exposition

Nous avons évoqué l'importance de la posologie, cependant certains tableaux cliniques de type immuno-allergiques sont indépendants de la dose, c'est ce que suggère le cas de purpura thrombopénique et de rectorragie du nourrisson. (72)

Certains purpuras thrombopéniques peuvent être déclenchés par réaction immune à certains médicaments (ils sont secondaires et d'origine périphérique). Les médicaments en cause sont notamment l'héparine, la quinine et certains anti-inflammatoires non stéroïdiens etc...(73)

Le RCP déconseille l'usage de l'ibuprofène du fait que les AINS passent dans le lait maternel. La quantité d'ibuprofène ingéré par l'enfant via le lait maternel est très faible soit moins de 1% de la dose pédiatrique usuelle qui est de 20 à 30 mg/kg/j chez le nourrisson de plus de 3 mois et pesant au moins 5 kg. La RID est de l'ordre de 0,38%.

Cette thrombopénie périphérique d'origine dite immuno-allergique ou médicamenteuse est profonde et brutale. La dose sensibilisante peut être ancienne ou récente (5 jours minimum).

Le PTI est une réaction immuno-allergique à l'exposition médicamenteuse indépendamment de la dose reçue par l'enfant.

Cependant, chez un sujet si jeune, on pourrait également suspecter une thrombopénie constitutionnelle, cependant la normalité du myélogramme et la profondeur de la thrombopénie sont peu en faveur de ce diagnostic.

6. Traitement infantile

L'enfant peut être traité par un traitement médicamenteux pour une symptomatologie ou étiologie définie et être exposé simultanément via le lait maternel à une autre thérapeutique dédié à la mère allaitante.

Dans 6% des cas, cet élément est mentionné. Les traitements rapportés sont des traitements prophylactiques afin d'éviter les déficits en carence vitaminique dans le cadre de l'allaitement maternel exclusif (Vitamine D et K) et un traitement symptomatique dans un contexte de poussée dentaire.

Dans le cas décrit précédemment de diarrhée, selles blanchâtres et de perte d'appétit chez un nourrisson âgé de 2 ans, cette information permet dans un premier temps de s'interroger et d'essayer de distinguer si la symptomatologie présentée par l'enfant est plus en faveur du rôle du traitement infantile ou maternel. Puis dans un second temps d'analyser si une interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique est décrite entre les deux traitements.

La monographie du Thiocolchicoside (traitement maternel) contre-indique l'usage du traitement pendant l'allaitement. Des cas d'hépatites cytolytiques ou cholestatiques ont été rapportées avec le Thiocolchicoside. Il décrit également de graves cas d'hépatite (hépatite fulminante) chez les patients prenant concomitamment des AINS (appartenant au traitement infantile) ou du paracétamol avec de la Thiocolchicoside. Il n'y a pas de données pertinentes publiées sur le traitement maternel et allaitement selon le CRAT.

Dans le cas présenté, il a été rapporté des effets indésirables plus graves lors de l'administration simultanée des deux médicaments suspectés (Thiocolchicoside et l'ibuprofène) mais le mécanisme qui sous-tend cette observation n'est pas décrit. Il s'agit peut-être d'une potentialisation des effets toxiques de chaque spécialité pharmaceutique. Cet élément est donc indispensable à l'analyse de pharmacovigilance afin d'éviter d'attribuer une

symptomatologie qui n'est peut-être pas exclusivement due à l'exposition via le lait maternel mais également de rapporter des potentielles interactions ou élévation de la survenue d'effet indésirable lors de traitements simultanés.

7. Déficits congénitaux

L'effectif de la population d'enfants étudié est faible ce qui peut expliquer que les pathologies congénitales n'aient pas été rencontrées lors de ce travail. De plus, l'étude repose sur les déclarations spontanées des professionnels de santé, il est envisageable que lorsque cette situation pathologique se présente, l'effet indésirable de l'enfant soit attribué à la pathologie et non à une exposition médicamenteuse via l'allaitement.

8. Modalités des prélèvements pharmacologiques

Le cas de malaise chez un nouveau-né allaité exclusivement par une mère traitée par benzodiazépine illustre l'intérêt du respect des modalités des prélèvements biologiques.

La monographie déconseille l'usage de l'Alprazolam lors de l'allaitement malgré une faible excrétion dans le lait maternel. La base de données Lactmed rapporte des effets sédatifs et suggère lors d'utilisations répétées pendant l'allaitement l'usage de benzodiazépines avec une durée d'action plus courte et ne possédant pas de métabolite actif, en particulier chez les nouveau-nés ou les prématurés. Un rapport de l'ANSM rapporte un tableau clinique compatible avec les effets présentés par l'enfant. L'effet sédatif est à craindre et une attitude de prudence est indispensable.

La réalisation du prélèvement avait été jugée tardive par le laboratoire. Le dosage chromatographique ne retrouve pas de trace de benzodiazépines dans les urines du nouveau-né. Une réalisation du prélèvement dans les temps aurait pu être précieuse pour l'analyse du tableau clinique.

5. Données relatives à l'allaitement

1. Période d'allaitement

La composition du lait maternel varie au cours du temps : les trois premiers jours il est appelé colostrum, puis lait de transition et après trois semaines de lactation, lait définitif.

Comme nous l'avons décrit dans la physiologie de la lactation, les premiers jours qui suivent le post-partum, les jonctions intercellulaires des cellules épithéliales de la glande mammaire ne sont pas encore serrées et ainsi laissent passer facilement les médicaments dans le lait maternel.

Dans le cas d'une pathologie comme la maladie de Behçet, la mère n'a pas interrompu son traitement quotidien par Colchicine et l'enfant présente dans les premiers jours de vie un effet indésirable pouvant être attribué au traitement maternel (les quatre premiers jours de vie chez un nouveau-né).

Le résumé des caractéristiques du produit ne mentionne aucune information concernant l'allaitement pour la Colchicine. Le pic plasmatique dans le lait semble se situer deux heures après la prise maternelle. Les concentrations dans le lait semblent diminuer 7 à 11 h après la prise. La colchicine reste détectable dans des échantillons de lait prélevés 24 heures après la prise et avant la nouvelle. Des auteurs estiment qu'un nourrisson exclusivement allaité recevrait 10% de la dose ajustée au poids maternel en utilisant les teneurs maximales de colchicine dans le lait maternel. Il est également décrit des concentrations en Colchicine dans le lait maternel plus importante en début d'allaitement (4 à 6 jours après l'accouchement).(74)

Ainsi ces données ont permis de maintenir l'allaitement en reprogrammant et modifiant l'organisation des tétées.

2. Compatibilité du traitement avec la poursuite de l'allaitement

Le cas d'une agitation d'un nourrisson allaité par une mère qui s'auto-médique avec une spécialité pharmaceutique contenant de la Pseudoéphédrine est évocateur de l'impact pharmacologique de ce principe actif sur l'allaitement.

Le RCP mentionne que la Pseudoéphédrine passe dans le lait maternel et elle est contre-indiquée pendant l'allaitement compte tenu des possibles effets cardio-vasculaires et neurologiques des vasoconstricteurs. Les données de la littérature renseignent sur l'impact de la pseudo éphédrine sur la production de lait (chute de 24%) et la sécrétion de prolactine (chute de 13,5%). Finalement il est difficile de savoir, si les symptômes présentés sont dus à un effet neurologique ou attribuable à une production lactée diminuée.

Il existe des médicaments dont l'indication est l'inhibition de la lactation dans le cadre d'un désir d'interrompre l'allaitement maternel. Il s'agit d'agonistes dopaminergiques qui agissent au niveau hypothalamo-hypophysaire en freinant la sécrétion de la prolactine. Certains médicaments ne sont pas destinés à cet usage mais inhibent également la sécrétion de prolactine et peuvent impacter la poursuite de l'allaitement.

Ainsi une autre étude réalisée chez 234 femmes prenant principalement des antihistaminiques de 1ère génération a rapporté chez 22.6% des enfants allaités des cas d'irritabilité, de sédation et de sommeil diminué. Aucun cas n'a toutefois nécessité une consultation médicale. En effet, lorsqu'ils sont administrés par voie parentérale à forte dose, les antihistaminiques de première génération entraînent une diminution des taux de prolactine pouvant alors entraîner une diminution de la production de lait. L'effet des antihistaminiques sur la production de lait n'a cependant pas été étudié.(75)

3. Délai entre la prise médicamenteuse et la tétée

Le laps de temps entre la prise médicamenteuse maternelle et la mise au sein de l'enfant.

Comme nous l'avons évoqué avec la notion de pic plasmatique, il est important de connaître le délai entre la prise médicamenteuse et l'allaitement. Un des cas où la mère s'auto-médique avec de la codéine dans le lait illustre bien l'importance de connaître la chronologie d'exposition. Dans le cas présenté, l'enfant est exposé avant l'atteinte du pic plasmatique (1h). Cependant, on constate la réapparition systématique des symptômes après les tétées. Ces tétées ont la particularité d'être réalisées invariablement une demi-heure après la prise médicamenteuse. Il est généralement recommandé aux mères allaitantes lors d'une exposition médicamenteuse répétée, de réaliser la tétée juste avant la nouvelle prise médicamenteuse pour atteindre les concentrations résiduelles, ou immédiatement après afin d'éviter l'atteinte du compartiment plasmatique. Le RCP contre-indique l'usage de cette spécialité à base de codéine en raison du risque d'exposition trop importante au métabolite actif, la morphine en cas de statut pharmacogénétique métaboliseur ultra-rapide. Le pic plasmatique se situe une heure après la prise médicamenteuse. La RID (8%) et le rapport L/P (2,5) confirment un passage important de la codéine dans le lait maternel. Ce cas fait suggérer une variabilité inter individuelle des paramètres pharmacocinétiques voir dans le cas de la codéine un potentiel statut pharmacogénétique ultra rapide de la mère allaitante.

4. Caractéristiques des tétées

Certains points relatifs à l'allaitement de l'outil n'ont pas été abordés comme le volume de lait ingéré par l'enfant, le nombre exact de tétées ou encore la durée de la tétée car bien souvent la mère n'a pas noté ces éléments. Aujourd'hui de nombreuses applications digitales proposent un carnet de suivi de l'allaitement permettant à la mère de noter l'heure du début et de fin de tétée, ou proposent de noter le volume de lait tiré et d'étiqueter le sein sollicité.

Ces applications pourraient avoir un intérêt majeur pour la surveillance des expositions médicamenteuses au cours de l'allaitement et pourraient faire l'objet de travaux ultérieurs.

IV. Conclusion

Cette étude montre que chaque cas comporte de nombreux éléments intriqués pour évaluer l'exposition de l'enfant au médicament via le lait maternel. Elle a permis d'évaluer la grande majorité des éléments à recueillir pour mesurer une exposition médicamenteuse au cours d'un allaitement et de proposer un outil validé.

Le cas index illustre qu'il est important de bien évaluer la situation dans sa globalité et sa complexité avant de proposer un arrêt définitif de l'allaitement. Il affirme le rôle capital des dosages pharmacologiques chez la mère, chez l'enfant et dans le lait maternel.

Il est essentiel d'accompagner la femme allaitante en cas d'interruption de l'allaitement pour éviter toutes les complications induites par cet arrêt.

Il serait intéressant de mener une étude combinant le recueil des données à l'aide cet outil et l'évaluation objective de l'exposition de l'enfant par des dosages pharmacologiques pour affiner, confirmer ou infirmer l'intérêt de chaque paramètre de l'analyse.

V. Annexes

	Observations	N(%)	
élément relatif à la mère	Indication du traitement médicamenteux	35% des cas concernent des affections psychiatriques 26% des cas concernent des infections/infestations 9% des cas concernent des affections gastro intestinales 4% des cas concernent des affections des organes de la reproduction et du sein 4% des cas concernent des affections vasculaires 4% des cas concernent des affections de la peau 4% des cas concernent des affections du système nerveux 4% des cas concernent des affections musculo squelettique et tissu conjonctif 4% des cas concernent des lésions et complication d'intervention	22 (46%)
	Voie d'exposition	96 % per os 2 % par voie IV 2 % par voie rectale	48 (100%)
	Durée du traitement	15 % des cas sont des traitements au long court 60 % des cas sont des traitements à court terme 25 % des cas sont des prises uniques de traitement médicamenteuse	48 (100%)
	Etat de santé (élément décrit dans le commentaire)	35 % des mères présentent un état infectieux 23,5 % des mères présentent un troubles psychiatrique (dont toxicomanie, état suicidaire) 23,5 % des mères présentent des douleurs 6 % des mères présentent soit une atteinte cutanée, soit une atteinte vasculaire ou un trouble digestif	17 (35%)
	Etat psychiatrique	3 cas de schizophrénie 1 cas de toxicomanie 1 cas de dépression du post partum 1 cas d'ingestion médicamenteuse volontaire dans le cadre d'une tentative de suicide	6 (13%)
	Poids	Aucun cas ne précise le poids maternel	0 (0%)
	Pharmacogénétique	Aucun cas ne précise une analyse pharmacogénétique	0 (0%)
	Albuminémie/protidémie	Aucun cas ne précise ce paramètre biologique	0 (0%)
	Suivi médical spécifique (en dehors des consultations systématiques de l'enfant)	Dans le cadre d'une exposition au Loxapac Dans le cadre d'une exposition à la Colchicine Dans le cadre d'une exposition au Risperdal et à la Paroxétine Dans le cadre d'un suivi en unité parent-bébé pour toxicomanie	4 (8%)
	Compliance et observance	1 cas mentionne des consultations régulières avec le Pédiatre et respect des modalités de prise vis à vis des tétées 1 cas mentionne des modifications relatives aux modalités de prises vis à vis des tétées pour améliorer la symptomatologie 1 cas mentionne le respect des modalités de prise vis à vis des tétées pour une exposition médicamenteuse faible	3 (6%)
	Capacité de compréhension et de vigilance de la mère allaitante		0 (0%)
	Environnement	1 dossier mentionne une fécondation in vitro, l'enfant est atteint d'une tumeur associée à une situation de monoparentalité	1 (2%)
	Antécédents médicaux (distinct des indications des traitements suspects des cas de PV)	1 cas d'éruption cutanée sous antibiotique (beta lactamine)	1 (2%)
	Modalité de conception	1 cas mentionne une fécondation in vitro pour indication paternelle	1 (2%)
	Concentration plasmatique maternelle	Aucun cas de PV	0 (0%)
	Grossesse multiple	1 cas précise une grossesse gémellaire	1 (2%)
Prescription médicale ou automédication	30 cas en lien avec des prescriptions médicales 17 cas d'automédication 1 intoxication médicamenteuse volontaire	48 (100%)	

élément relatif au médicament	DCI	Tous les cas sont renseignés selon les bonnes pratiques de pharmacovigilance	48 (100%)	100%
	classe thérapeutique	Tous les cas sont renseignés selon les bonnes pratiques de pharmacovigilance	48 (100%)	100%
	posologie	Tous les cas sont renseignés selon les bonnes pratiques de pharmacovigilance	48 (100%)	100%
	délai entre la prise et la tétée	10 cas décrivent le délai entre la prise médicamenteuse et la premier tétée 3 cas parmi les 10 cas précisent les heures des tétées suivantes	10 (21%)	21%
	Utilisation en pédiatrie mettre plutôt données médicamenteuse (Exclusion des spécialités utilisés chez l'enfant à partir de 10, 12 ou 15 ans)	1 cas concernant l'utilisation de Coquelusédal 1 cas concernant l'utilisation d'Atarax 1 cas concernant l'utilisation d'Augmentin 1 cas concernant l'utilisation du Fluvermal 1 cas concernant l'utilisation de Primalan 1 cas concernant l'utilisation de Nitrofurantoïne 1 cas concernant l'utilisation de Colchicine 1 cas concernant l'utilisation d'Oroken 1 cas concernant l'utilisation de Celestamine 1cas concernant l'utilisation de Biocalptol 2 cas concernant l'utilisation d'Ibuprofène 1 cas concernant l'utilisation de Paracétamol 1 cas concernant l'utilisation de morphine 1 cas concernant l'utilisation Secnol 1 cas concernant l'utilisation de Noctran 1 cas concernant l'utilisation de Forlax 1 cas concernant l'utilisation de Surgam	18 (38%)	38%
	délai d'apparition de l'EI	41 cas sont précisément renseignés 5 cas sont approximativement renseignés	46 (96%)	96%
	délai de régression de l'EI	19 cas sont précisément renseignés 7 cas sont approximativement renseignés	26 (54%)	54%
	dosage pharmacologique	1 cas précise un dosage plasmatique chez l'enfant 1 cas précise un dosage urinaire chez l'enfant 1 cas précise un dosage plasmatique et urinaire chez l'enfant	3 (6%)	6%
	Biodisponibilité	Données recoltées à partir des résumés des caractéristiques de chaque spécialité pharmaceutique, et/ou la base de données IBM micromedex, Pubchem, Drug bank, Lactmed.	42 (88%)	88%
	tmax	le pic plasmatique n'est pas renseigné pour 8 cas Données recoltées à partir des résumés des caractéristiques de chaque spécialité pharmaceutique, et/ou la base de données IBM micromedex, Pubchem, Drug bank, Lactmed.	40 (83%)	83%
	Vd	Données recoltées à partir des résumés des caractéristiques de chaque spécialité pharmaceutique, et/ou la base de données IBM micromedex, Pubchem, Drug bank, Lactmed.	37 (77%)	77%
	%liaison protéine	Données recoltées à partir des résumés des caractéristiques de chaque spécialité pharmaceutique, et/ou la base de données IBM micromedex, Pubchem, Drug bank, Lactmed.	38 (79%)	79%
	t1/2	Données recoltées à partir des résumés des caractéristiques de chaque spécialité pharmaceutique, et/ou la base de données IBM micromedex, Pubchem, Drug bank, Lactmed.	42 (88%)	88%
	métabolite actif	Données recoltées à partir des résumés des caractéristiques de chaque spécialité pharmaceutique, et/ou la base de données IBM micromedex, Pubchem, Drug bank, Lactmed.	23 (48%)	48%
	poids moléculaire	Données recoltées à partir des résumés des caractéristiques de chaque spécialité pharmaceutique, et/ou la base de données IBM micromedex, Pubchem, Drug bank, Lactmed.	43 (90%)	90%
	Liposolubilité (coefficient de partage, Log P)	Données recoltées à partir des résumés des caractéristiques de chaque spécialité pharmaceutique, et/ou la base de données IBM micromedex, Pubchem, Drug bank, Lactmed.	39 (81%)	81%
	Degré d'ionisation (constante d'ionisation, pKa)	Données recoltées à partir des résumés des caractéristiques de chaque spécialité pharmaceutique, et/ou la base de données IBM micromedex, Pubchem, Drug bank, Lactmed.	37 (77%)	77%
	rapport L/P	Données recoltées à partir des résumés des caractéristiques de chaque spécialité pharmaceutique, et/ou la base de données IBM micromedex, Pubchem, Drug bank, Lactmed.	21 (44%)	44%
	% de la dose pédiatrique	Données recoltées à partir des résumés des caractéristiques de chaque spécialité pharmaceutique, et/ou la base de données IBM micromedex, Pubchem, Drug bank, Lactmed.	10 (21%)	21%
	% de la dose maternelle ajustée au poids ou la RID	Données recoltées à partir des résumés des caractéristiques de chaque spécialité pharmaceutique, et/ou la base de données IBM micromedex, Pubchem, Drug bank, Lactmed.	26 (54%)	54%

élément relatif à l'enfant	terme de naissance	6 cas précisent que les enfants sont nés à terme 2 cas précisent que les enfants sont nés à 39 et 40 SA 1 cas précise que l'enfant est né à 25 SA	9 (19%)
	âge d'exposition	Tous les cas sont renseignés selon les bonnes pratiques de pharmacovigilance	48 (100%)
	prématurité	1 cas précise que l'enfant est né à 25 SA	1 (2%)
	exposition anténatale (in utéro)	3 cas précisent une exposition tout au long de la grossesse	3 (6%)
	poids		24 (50%)
	surface corporel	Aucun cas ne précise la surface corporel	0 (0%)
	maladie infantile	Neuroblastome de stade IV	1 (2%)
	traitement infantile	1 cas de supplémentation en vitamine D 1 cas de supplémentation en vitamine K 1 cas de traitement infectieux	3 (6%)
	paramètres pharmacocinétique du nouveau né ou nourrisson	Les paramètres ADME sont difficilement évaluables. En dehors de la pharmacocinétique propre à l'enfant (nouveau né et nourrisson) Aucun cas ne mentionne un trouble de l'absorption intestinale telles qu'une atésie congénitale du colon, chirurgie intestinale ou sonde d'alimentation ou une altération de la flore intestinale. La répartition des masses grasses ne sont pas mentionnée, ni la protidémie. Aucun cas ne mentionne une altération du système enzymatique. Aucun cas ne précise si l'enfant présente une anomalie des fonctions hépatique ou rénale.	0 (0%)
	effet présenté	Chaque cas renseigne sur l'effet présenté par l'enfant selon les BPPV	48 (100%)
suivi médical (clinique et/ou biologique)	Dans le cadre d'une exposition au Loxapac (suivi clinique)		
	Dans le cadre d'une exposition à la Colchicine (suivi clinique) Dans le cadre d'une exposition au Risperdal et à la Paroxetine (suivi clinique) Dans le cadre d'une grande prématurité naissance à 25 SA (suivi clinique) Dans le cadre d'un suivi en unité parent-bébé pour toxicomani (suivi clinique)		5 (10%)
Antécédents familiaux	1 cas stipule les antécédents familiaux fratrie atteinte de maladie atopique	1 (2%)	
élément relatif à l'allaitement	type d'allaitement	70 % des allaitements sont exclusifs 12,5 % des allaitements sont mixtes 17,5% des cas le type d'allaitement n'est pas renseigné	40 (83%)
	période d'allaitement (colostrum, lait de transition et lait définitif)	colostrum (1 à 3 jours post partum) : 4 cas Lait de transition (à partir du 3 ème jours à 3 semaines) : 12 cas Lait définitif (à partir de 3 semaines) : 32 cas	48 (100%)
	nombre de tétées	10 cas mentionne le nombre de tétées réalisées à la suite de la prise médicamenteuse	10 (21%)
	horaires des tétées	13 cas mentionnent les horaires de tétées par rapport à la prise médicamenteuse	13 (27%)
	durée des tétées	Aucun cas ne mentionne la durée des tétées	0 (0%)
	volume de lait ingéré/vidange du sein	Aucun cas ne mentionne le volume de lait ingéré	0 (0%)
	impact de la prise médicamenteuse sur la poursuite de l'allaitement	L'allaitement est mis en péril ou potentiellement impacté par l'exposition médicamenteuse dans 8% des cas	4 (8%)

Annexe 1 : Données recueillies et analysées des cas de pharmacovigilance

DCI des traitements maternels des 48 cas de pharmacovigilance	
Hydroxyzine	Paracétamol/acide ascorbique/Phéniramine
Loxapine	Méthylergométrine
Colchicine	Bétaméthasone/dexchlorphéniramine
Céfixime	Norfloxacine
Spiramycine/métronidazole	Pholcodine
Paracétamol/codéine	Diclofénac
Morphine	Ibuprofène
Rispéridone paroxétine	Bromazépam
Tramadol Oxazépam Doliprane/codéine	Paracetamol
Dextropropoxyphène/paracetamol	Etifoxine
Dextropropoxyphène/paracetamol	Paracétamol/codéine
Dextropropoxyphène/paracetamol	Fumarate ferreux
Chlorquinaldol/Promestriène	Tramadol/paracétamol
Paracétamol/niaouli/grindélia/gelsémium	Thiocolchicoside
Diosmine/flavonoïde exprime en hespéridine	Terbinafine
Paracétamol/pseudoéphédrine/diphénhydramine	Rispéridone Paroxétine
Diosmine/flavonoïde exprime en hespéridine	Secnidazole
Ibuprofène/pseudoéphédrine	Clorazépate/acépromazine/acéprométazine
Flubendazole	Kétoprofène
Méquitazine	Macrogol 4000
Nitrofurantoïne	Diosmine
Bromocriptine	Ibuprofène/pseudoéphédrine Fenspirine
Alprazolam	Ginkgo biloba
Carbonate de magnésium	Acide tiaprofénique

Annexe 2 : DCI des spécialités pharmaceutiques retrouvées dans les cas de pharmacovigilance

VI. Bibliographie

1. Report of the Task Force on the Assessment of the Scientific Evidence Relating to Infant-Feeding Practices and Infant Health. *Pediatrics*. oct 1984;74(4 Pt 2):579-762.
2. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet Lond Engl*. 30 janv 2016;387(10017):475-90.
3. Jelliffe DB, Jelliffe EFP. Human Milk in the Modern World. *Br Med J*. 2 déc 1978;2(6151):1573.
4. Le premier certificat de santé de l'enfant - Certificat au 8e jour (CS8) - 2017 | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/les-dossiers-de-la-drees/le-premier-certificat-de-sante-de-lenfant-certificat-au-8e>
5. Le deuxième certificat de santé de l'enfant - Certificat au 9e mois (CS9) - 2017 | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/les-dossiers-de-la-drees/le-deuxieme-certificat-de-sante-de-lenfant-certificat-au-9e>
6. Le troisième certificat de santé de l'enfant - Certificat au 24e mois (CS24) - 2017 | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/les-dossiers-de-la-drees/le-troisieme-certificat-de-sante-de-lenfant-certificat-au-24e>
7. OMS | Allaitement [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 20 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/topics/breastfeeding/fr/>
8. OMS | Allaitement maternel [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 20 déc 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/child/nutrition/breastfeeding/fr/
9. Amitay EL, Keinan-Boker L. Breastfeeding and Childhood Leukemia Incidence: A Meta-analysis and Systematic Review. *JAMA Pediatr*. juin 2015;169(6):e151025.
10. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. déc 2015;104(467):30-7.
11. Apter G. Psychotropes et allaitement. *Inf Psychiatr*. 2009;Volume 85(2):203-7.
12. CRAT. Médicaments et allaitement, les grandes lignes du raisonnement [Internet]. 2018. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=797
13. Gremmo-Féger G, Dobrzynski M, Collet M. Allaitement maternel et médicaments. 2003;32:10.
14. ANSM. Bonnes pratiques de pharmacovigilance [Internet]. 2018. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bff205140ebd3492d6915e72460dba92.pdf
15. Décret n°95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). 95-278 mars 13, 1995.

-
16. Décret n° 2007-1860 du 26 décembre 2007 relatif à la pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires). 2007-1860 déc 26, 2007.
 17. Damase-Michel C, Rolland M, Assouline C, Tricoire J, Lacroix I. Médicaments et allaitement maternel. EMC - Médecine. 1 oct 2004;1(5):417-32.
 18. Pharmacie Clinique et Thérapeutique [Internet]. Elsevier; 2018. 1078-1082 p. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/C20160007441>
 19. Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégaud B. Imputabilité en pharmacovigilance : de la méthode française originelle aux méthodes réactualisées. Therapies. 1 avr 2016;71(2):171-8.
 20. IBM Watson Health Products: Please Login [Internet]. Disponible sur: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true>
 21. Drugs and Lactation Database (LactMed). National Library of Medicine (US); 2006.
 22. CRAT Médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://lecrat.fr/medicament.php>
 23. PubChem. PubChem [Internet]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
 24. DrugBank Online | Detailed Drug and Drug Target Information [Internet]. Disponible sur: <https://go.drugbank.com/>
 25. SAULNIER JL, MAURAIN C. Médicaments, grossesse et allaitement. PARIS: Frison Roche; 1987.
 26. Hale's Medications & Mothers' Milk™ [Internet]. Disponible sur: <https://www.springerpub.com/hales-medications-and-mothers-milk>
 27. SCHAEFER C. Drugs During Pregnancy and Lactation [Internet]. Elsevier; 2007 [cité 16 mai 2021]. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444520722X50009>
 28. De Schuiteneer B, De Coninck B, Aujard YP, Van Damme MP. Médicaments et allaitement : guide de prescription des médicaments en période d'allaitement. Blum D, éditeur. Paris, France: Arnette-Blackwell, DL 1996; 1996. xvi+655.
 29. Lawrence R, Lawrence R. Breastfeeding - 8th Edition - A Guide for the Medical Profession [Internet]. Elsevier; 2015. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/books/breastfeeding/lawrence/978-0-323-35776-0>
 30. CNHIM : Centre National d'Information sur le Médicament. Evaluation thérapeutique Médicaments et allaitement. Dossier du CNHIM. Vol. XVII, 5-6. 1996.
 31. Weiner CP. Drugs for Pregnant and Lactating Women E-Book. Elsevier Health Sciences; 2018. 1043 p.
 32. Briggs G, Freeman R. Drugs in pregnancy and lactation. 11th ed: Philadelphia: Wolters Kluwer. 2017 . Disponible sur: <https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/ovid/730>
 33. Verstegen RHJ, Ito S. Drugs in lactation: Drugs in lactation. J Obstet Gynaecol Res. mars 2019;45(3):522-31.

-
34. Korb-Savoldelli V, Korb D. Médicaments, grossesse et allaitement. In: Pharmacie Clinique et Thérapeutique [Internet]. Elsevier ; 2018. p. 1071-1082.e2. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294750779000591>
 35. Sachs HC, COMMITTEE ON DRUGS. The Transfer of Drugs and Therapeutics Into Human Breast Milk: An Update on Selected Topics. PEDIATRICS. 1 sept 2013;132(3):e796-809.
 36. Khabbal Y, Zaoui S, Cherrah Y. [Medicines and breastfeeding: assessing the risk of medicines to infants]. East Mediterr Health J Rev Sante Mediterr Orient Al-Majallah Al-Sihhiyah Li-Sharq Al-Mutawassit. févr 2013;19(2):186-91.
 37. Brown EG, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). Drug Saf. févr 1999;20(2):109-17.
 38. Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégau B. Causality assessment in pharmacovigilance: The French method and its successive updates. Therapie. avr 2016;71(2):179-86.
 39. LOI n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles (1). 2018-493 juin 20, 2018.
 40. Houdebine L-M. Biologie de la lactation. EMC - Obstétrique. janv 2007;2(3):1-22.
 41. Gremmo-Féger G. Anatomie et physiologie de la lactation humaine. La lettre du gynécologue. déc 2015;(N°399):10-3.
 42. Powers NG, Slusser W. Breastfeeding Update 2: Clinical Lactation Management. Pediatr Rev. 1 mai 1997;18(5):147-61.
 43. Elsevier. Nutrition dans les Référentiels des Collèges [Internet]. Elsevier Connect. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/etudes-de-medecine/cours-pour-les-ecn>
 44. Hartmann. P. Régulation de la synthèse du lait chez les femmes. 2000 mars 17; UNESCO, Paris.
 45. Peaker M, Wilde CJ. Feedback control of milk secretion from milk. J Mammary Gland Biol Neoplasia. juill 1996;1(3):307-15.
 46. Jones E, Spencer S. The physiology of lactation. Paediatr Child Health. juin 2007;17(6):244-8.
 47. Daly S, Di Rosso A, Owens R, Hartmann P. Degree of breast emptying explains changes in the fat content, but not fatty acid composition, of human milk. Exp Physiol. 1 nov 1993;78(6):741-55.
 48. Renner E. Milk and dairy products in human nutrition. Milk Dairy Prod Hum Nutr [Internet]. 1983 Disponible sur: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19830485136>
 49. McManaman JL, Neville MC. Mammary physiology and milk secretion. Adv Drug Deliv Rev. avr 2003;55(5):629-41.
 50. Ballard O, Morrow AL. Human Milk Composition. Pediatr Clin North Am. févr 2013;60(1):49-74.
 51. O'Hara K, Wright IMR, Schneider JJ, Jones AL, Martin JH. Pharmacokinetics in neonatal prescribing: evidence base, paradigms and the future: Pharmacokinetics in neonatal prescribing. Br J Clin Pharmacol. déc 2015;80(6):1281-8.

-
52. Potter EL, Thierstein ST. Glomerular development in the kidney as an index of fetal maturity. *J Pediatr.* juin 1943;22(6):695-706.
 53. Atkinson HC, Begg EJ. Prediction of Drug Distribution into Human Milk from Physicochemical Characteristics: *Clin Pharmacokinet.* févr 1990;18(2):151-67.
 54. McIntyre J, Choonara I. Drug toxicity in the neonate. *Biol Neonate.* 2004;86(4):218-21.
 55. Newman J. What drugs can I take while breastfeeding? *Can J Diagn.* 1998;105(20).
 56. Cheng W, Zhang Z. [Management of pituitary adenoma in pregnancy]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* sept 1996;31(9):537-9.
 57. Verma S, Shah D, Faridi MMA. Breastfeeding a baby with mother on Bromocriptine. *Indian J Pediatr.* mai 2006;73(5):435-6.
 58. Perez M, Ladero V, Redruello B, del Rio B, Fernandez L, Rodriguez JM, et al. Mastitis Modifies the Biogenic Amines Profile in Human Milk, with Significant Changes in the Presence of Histamine, Putrescine and Spermine. *Tajmir-Riahi H-A, éditeur. PLOS ONE.* 1 sept 2016;11(9):e0162426.
 59. Netgen. Allergies aux pénicillines et aux céphalosporines : faut-il craindre les réactions croisées ? [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-129/32618>
 60. Kerbage H, Bahadori S, Léger J, Carel J-C, Purper Ouakil D. Effet des inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) sur la croissance osseuse : une revue de la littérature. *L'Encéphale.* 1 févr 2014;40(1):56-61.
 61. Ilett KF, Paech MJ, Page-Sharp M, Sy SK, Kristensen JH, Goy R, et al. Use of a sparse sampling study design to assess transfer of tramadol and its O-desmethyl metabolite into transitional breast milk. *Br J Clin Pharmacol.* mai 2008;65(5):661-6.
 62. Čáňová K, Rozkydalová L, Rudolf E. Anthelmintic Flubendazole and Its Potential Use in Anticancer Therapy. *Acta Medica Hradec Kralove Czech Repub.* 2017;60(1):5-11.
 63. van der Sluiszen NNJJM, Vermeeren A, Jongen S, Theunissen EL, van Oers ACM, Van Leeuwen CJ, et al. On-the-road driving performance after use of the antihistamines mequitazine and l-mequitazine, alone and with alcohol. *Psychopharmacology (Berl).* sept 2016;233(18):3461-9.
 64. Kunka RL, Venkataramanan R, Stern RM, Ladik CF. Excretion of propoxyphene and norpropoxyphene in breast milk. *Clin Pharmacol Ther.* mai 1984;35(5):675-80.
 65. Dextropropoxyphene | DrugBank Online [Internet]. Disponible sur: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00647>
 66. Del Vecchio G, Labuz D, Temp J, Seitz V, Klöner M, Negrete R, et al. pKa of opioid ligands as a discriminating factor for side effects. *Sci Rep.* déc 2019;9(1):19344.
 67. Gerk PM, Kuhn RJ, Desai NS, McNamara PJ. Active Transport of Nitrofurantoin into Human Milk. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2001;21(6):669-75.
 68. Boralevi F, Léauté-Labrèze C. Urticaire de l'enfant. *Rev Fr Allergol.* oct 2020;60(6-7):476-83.
 69. Ponsonby A-L, Dwyer T, Couper D. Factors related to infant apnoea and cyanosis: A population-based study. *J Paediatr Child Health.* août 1997;33(4):317-23.

-
70. Netgen. Evaluation et prise en charge d'une gynécomastie [Internet]. Revue Médicale Suisse. . Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-198/Evaluation-et-prise-en-charge-d-une-gynecomastie>
71. Gelenberg AJ. Amoxapine, a New Antidepressant, Appears in Human Milk: J Nerv Ment Dis. oct 1979;167(10):635-6.
72. Bordessoule PD. Pathologie de la coagulation Objectif N° 339 I Purpura et thrombopénie. :39.
73. Orphanet: Purpura thrombopénique immunologique [Internet]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=784&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Purpura-thrombopenique-immunologique&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie%28s%29/groupes%20de%20maladies=Purpura-thrombopenique-immunologique&title=Purpura%20thrombop%29nique%20immunologique&search=Disease_Search_Simple
74. Ben-Chetrit E, Scherrmann J-M, Levy M. Colchicine in breast milk of patients with familial mediterranean fever. Arthritis Rheum. juill 1996;39(7):1213-7.
75. Grossesse et allaitement - Hors collection - Éditions du CHU Sainte-Justine [Internet]. Disponible sur: <https://www.editions-chu-sainte-justine.org/livres/grossesse-allaitement-235.html>

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes 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, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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