HAL open science

# Traitement thymorégulateur d'un trouble Bipolaire au cours de l'allaitement maternel une revue de la littérature concernant le passage du médicament dans le lait maternel

Julia Pastol

**To cite this version:**

Julia Pastol. Traitement thymorégulateur d'un trouble Bipolaire au cours de l'allaitement maternel une revue de la littérature concernant le passage du médicament dans le lait maternel. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03630757

**HAL Id: dumas-03630757**

**https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03630757**

Submitted on 5 Apr 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.

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

**Traitement thymorégulateur d'un trouble Bipolaire au cours de l'allaitement maternel une revue de la littérature concernant le passage du médicament dans le lait maternel**

# T H E S E

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 4 Avril 2022**

**Par Madame Julia PASTOL**

**Née le 12 avril 1990 à Saumur (49)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PSYCHIATRIE

**Membres du Jury de la Thèse** :

| | |
|---|---|
| **Monsieur le Professeur BLIN Olivier** | **Président** |
| **Madame le Professeur BRETELLE Florence** | **Assesseur** |
| **Monsieur le Docteur (MCU-PH) CERMOLACCE Michel** | **Assesseur** |
| **Monsieur le Docteur BELZEAUX Raoul** | **Directeur** |

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

# FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

| | | |
|---|---|---|
| **Doyen** | **:** | **Pr. Georges LEONETTI** |
| Vice-Doyen aux affaires générales | : | Pr. Patrick DESSI |
| Vice-Doyen aux professions paramédicales | : | Pr. Philippe BERBIS |
| Conseiller | : | Pr. Patrick VILLANI |

***Assesseurs :***

| | | |
|---|---|---|
| ➢ aux études | : | Pr. Kathia CHAUMOITRE |
| ➢ à la recherche | : | Pr. Jean-Louis MEGE |
| ➢ à l'unité mixte de formation continue en santé | : | Pr. Justin MICHEL |
| ➢ pour le secteur NORD | : | Pr. Stéphane BERDAH |
| ➢ Groupements Hospitaliers de territoire | : | Pr. Jean-Noël ARGENSON |
| ➢ aux masters | : | Pr. Pascal ADALIAN |

***Chargés de mission :***

| | | |
|---|---|---|
| ➢ sciences humaines et sociales | : | Pr. Pierre LE COZ |
| ➢ relations internationales | : | Pr. Stéphane RANQUE |
| ➢ DU/DIU | : | Pr. Véronique VITTON |
| ➢ DPC, disciplines médicales & biologiques | : | Pr. Frédéric CASTINETTI |
| ➢ DPC, disciplines chirurgicales | : | Dr. Thomas GRAILLON |

## ÉCOLE DE MEDECINE

| | | |
|---|---|---|
| **Directeur** | **:** | **Pr. Jean-Michel VITON** |

***Chargés de mission***

| | | |
|---|---|---|
| ▪ PACES – Post-PACES | : | Pr. Régis GUIEU |
| ▪ DFGSM | : | Pr. Anne-Laure PELISSIER |
| ▪ DFASM | : | Pr. Marie-Aleth RICHARD |
| ▪ DFASM | : | Pr. Marc BARTHET |
| ▪ Préparation aux ECN | : | Dr Aurélie DAUMAS |
| ▪ DES spécialités | : | Pr. Pierre-Edouard FOURNIER |
| ▪ DES stages hospitaliers | : | Pr. Benjamin BLONDEL |
| ▪ DES MG | : | Pr. Christophe BARTOLI |
| ▪ Démographie médicale | : | Dr. Noémie RESSEGUIER |
| ▪ Etudiant | : | Elise DOMINJON |

*Cabinet du Doyen – 25.02. 2020 (GL/HB)*

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

## ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

***Chargés de mission***

- 1er cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2ème cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

***Chargés de mission***

- Masso- kinésithérapie 1er cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2ème cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

## ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

***Chargés de mission***

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

# PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Jean-Paul
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOTTA-FRIDLUND Danielle
BOUBLI Léon
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe

MM DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAUGERE Gérard
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRIMAUD Jean-Charles
GRISOLI François
GROULIER Pierre
GUYS Jean-Michel
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEGRE Régis
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette

## PROFESSEURS HONORAIRES

DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude

# PROFESSEURS HONORAIRES

MM MATTEI Jean François
MERCIER Claude
MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RAOULT Didier
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

# EMERITAT

| | | |
|---|---|---|
| **2008** | | |
| M. le Professeur | LEVY Samuel | 31/08/2011 |
| Mme le Professeur | JUHAN-VAGUE Irène | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | PONCET Michel | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | KASBARIAN Michel | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | ROBERTOUX Pierre | 31/08/2011 |
| **2009** | | |
| M. le Professeur | DJIANE Pierre | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2012 |
| **2010** | | |
| M. le Professeur | MAGNAN Jacques | 31/12/2014 |
| **2011** | | |
| M. le Professeur | DI MARINO Vincent | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | MARTIN Pierre | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | METRAS Dominique | 31/08/2015 |
| **2012** | | |
| M. le Professeur | AUBANIAC Jean-Manuel | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | CAMBOULIVES Jean | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | MATTEI Jean-François | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2015 |
| **2013** | | |
| M. le Professeur | BRANCHEREAU Alain | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | CARAYON Pierre | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | HENRY Jean-François | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | LE GUICHAOUA Marie-Roberte | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | RUFO Marcel | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | SEBAHOUN Gérard | 31/08/2016 |
| **2014** | | |
| M. le Professeur | FUENTES Pierre | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | GAMERRE Marc | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | MAGALON Guy | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | PERAGUT Jean-Claude | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | WEILLER Pierre-Jean | 31/08/2017 |
| **2015** | | |
| M. le Professeur | COULANGE Christian | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | COURAND François | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | MATTEI Jean-François | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2016 |

# EMERITAT

| | | |
|---|---|---|
| **2016** | | |
| M. le Professeur | BONGRAND Pierre | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | BRUNET Christian | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | CAU Pierre | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | FONTES Michel | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | JAMMES Yves | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | NAZARIAN Serge | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | POITOUT Dominique | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | SEBAHOUN Gérard | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | VIALETTES Bernard | 31/08/2019 |
| **2017** | | |
| M. le Professeur | ALESSANDRINI Pierre | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | CHAUVEL Patrick | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | COZZONE Pierre | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | SEBBAHOUN Gérard | 31/08/2018 |
| **2018** | | |
| M. le Professeur | MARANINCHI Dominique | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | COZZONE Pierre | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | RIDINGS Bernard | 31/08/2021 |
| 2019 | | |
| M. le Professeur | BERLAND Yvon | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CHARPIN Denis | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CLAVERIE Jean-Michel | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | FRANCES Yves | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CAU Pierre | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | FONTES Michel | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | MAGALON Guy | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | NAZARIAN Serge | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | WEILLER Pierre-Jean | 31/08/2020 |
| 2020 | | |
| M. le Professeur | DELPERO Jean-Robert | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | GRIMAUD Jean-Charles | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | SAMBUC Roland | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | SEITZ Jean-François | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | BERLAND Yvon | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CHARPIN Denis | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CLAVERIE Jean-Michel | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | FRANCES Yves | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | BONGRAND Pierre | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2021 |

# EMERITAT

| | | |
|---|---|---|
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | FONTES Michel | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | NAZARIAN Serge | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | WEILLER Pierre-Jean | 31/08/2021 |

2021

| | | |
|---|---|---|
| M. le Professeur | BOUBLI Léon | 31/08/2024 |
| M. le Professeur | LEGRE Régis | 31/08/2024 |
| M. le Professeur | RAOULT Didier | 31/08/2024 |
| M. le Professeur | DELPERO Jean-Robert | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | GRIMAUD Jean-Charles | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | SAMBUC Roland | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | SEITZ Jean-François | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | BERLAND Yvon | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CHARPIN Denis | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CLAVERIE Jean-Michel | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | FRANCES Yves | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | BONGRAND Pierre | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | BRUNET Christian | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | FONTES Michel | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | NAZARIAN Serge | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2022 |

**1967**

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

**1974**

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

**1975**

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

**1976**

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

**1977**

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

**1978**

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

**1980**

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

**1981**

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

**1982**

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

**1985**

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

**1986**

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

**1987**

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

**1988**

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

**1989**

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

**1990**

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

**1991**

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

**1992**

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

**1994**

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

**1995**

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

**1997**

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

**1998**

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

**1999**

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur T. MARRIE (Canada)
Sir G.K. RADDA (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

# PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
*ALBANESE Jacques Surnombre*
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARLOGIS Vincent
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BELIARD-LASSERRE Sophie
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERBIS Julie
BERDAH Stéphane
BEROUD Christophe
BERTRAND Baptiste
BERTUCCI François
BEYER-BERJOT Laura
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BOISSIER Romain
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
DAUMAS Aurélie
DAVID Thierry
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DENIS Danièle
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikaël
EUSEBIO Alexandre
FABRE Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAURE Alice
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOUILLOUX Virginie
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GRANEL/REY Brigitte
GRANDVAL Philippe
GREILLIER Laurent

# PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|---|---|---|
| AMABILE Philippe | COLLART Frédéric | GUIS Sandrine |
| AMBROSI Pierre | COSTELLO Régis | GUYE Maxime |
| ANDRE Nicolas | COURBIERE Blandine | GUYOT Laurent |
| ARGENSON Jean-Noël | COWEN Didier | *GUYS Jean-Michel Retraite le 24/09/2021* |
| ASTOUL Philippe | CRAVELLO Ludovic | HABIB Gilbert |
| ATTARIAN Shahram | CUISSET Thomas | HARDWIGSEN Jean |
| AUDOUIN Bertrand | DA FONSECA David | HARLE Jean-Robert |
| AUQUIER Pascal | DAHAN-ALCARAZ Laetitia | HOUVENAEGHEL Gilles |
| AVIERINOS Jean-François | DANIEL Laurent | JACQUIER Alexis |
| AZULAY Jean-Philippe | DARMON Patrice | JOURDE-CHICHE Noémie |
| BAILLY Daniel | DAUMAS Aurélie | JOUVE Jean-Luc |
| BARLESI Fabrice | DAVID Thierry | KAPLANSKI Gilles |
| BARLIER-SETTI Anne | D'ERCOLE Claude | KARSENTY Gilles |
| BARLOGIS Vincent | D'JOURNO Xavier | *KERBAUL François détachement* |
| BARTHET Marc | DEHARO Jean-Claude | KRAHN Martin |
| BARTOLI Christophe | DELAPORTE Emmanuel | LAFFORGUE Pierre |
| BARTOLI Jean-Michel | DENIS Danièle | LAGIER Jean-Christophe |
| BARTOLI Michel | DISDIER Patrick | LAMBAUDIE Eric |
| BARTOLOMEI Fabrice | DODDOLI Christophe | LANCON Christophe |
| BASTIDE Cyrille | DRANCOURT Michel | LA SCOLA Bernard |
| BELIARD-LASSERRE Sophie | DUBUS Jean-Christophe | LAUNAY Franck |
| BENSOUSSAN Laurent | DUFFAUD Florence | LAVIEILLE Jean-Pierre |
| BERBIS Philippe | DUFOUR Henry | LE CORROLLER Thomas |
| BERBIS Julie | DURAND Jean-Marc | LECHEVALLIER Eric |
| BERDAH Stéphane | DUSSOL Bertrand | LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale |
| BEROUD Christophe | EBBO Mikaël | LEONE Marc |
| BERTRAND Baptiste | EUSEBIO Alexandre | LEONETTI Georges |
| BERTUCCI François | FABRE Alexandre | LEPIDI Hubert |
| BEYER-BERJOT Laura | FAKHRY Nicolas | LEVY Nicolas |
| BLAISE Didier | FAURE Alice | MACE Loïc |
| BLIN Olivier | FELICIAN Olvier | MAGNAN Pierre-Edouard |
| BLONDEL Benjamin | FENOLLAR Florence | MANCINI Julien |
| BOISSIER Romain | FIGARELLA/BRANGER Dominique | MEGE Jean-Louis |
| BONIN/GUILLAUME Sylvie | FLECHER Xavier | MERROT Thierry |
| BONELLO Laurent | FOUILLOUX Virginie | METZLER/GUILLEMAIN Catherine |
| BONNET Jean-Louis | FOURNIER Pierre-Edouard | MEYER/DUTOUR Anne |
| BOUFI Mourad | FRANCESCHI Frédéric | MICCALEF/ROLL Joëlle |
| BOYER Laurent | FUENTES Stéphane | MICHEL Fabrice |
| BREGEON Fabienne | GABERT Jean | MICHEL Gérard |
| BRETELLE Florence | GABORIT Bénédicte | MICHEL Justin |
| BROUQUI Philippe | GAINNIER Marc | MICHELET Pierre |
| BRUDER Nicolas | GARCIA Stéphane | MILH Mathieu |
| BRUE Thierry | GARIBOLDI Vlad | MILLION Matthieu |
| BRUNET Philippe | GAUDART Jean | MOAL Valérie |
| BURTEY Stéphane | GAUDY-MARQUESTE Caroline | MORANGE Pierre-Emmanuel |
| CARCOPINO-TUSOLI Xavier | GENTILE Stéphanie | MOULIN Guy |
| CASANOVA Dominique | GERBEAUX Patrick | MOUTARDIER Vincent |
| CASTINETTI Frédéric | GEROLAMI/SANTANDREA René | NAUDIN Jean |
| CECCALDI Mathieu | GILBERT/ALESSI Marie-Christine | NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier |
| CHAGNAUD Christophe | GIORGI Roch | NICOLLAS Richard |
| CHAMBOST Hervé | GIOVANNI Antoine | NGUYEN Karine |
| CHAMPSAUR Pierre | GIRARD Nadine | OLIVE Daniel |
| CHANEZ Pascal | GIRAUD/CHABROL Brigitte | OLLIVIER Matthieu |
| CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle | GONCALVES Anthony | OUAFIK L'Houcine |
| CHARREL Rémi | GRANEL/REY Brigitte | OVAERT-REGGIO Caroline |
| CHAUMOITRE Kathia | GRANDVAL Philippe | PAGANELLI Franck |
| | GREILLIER Laurent | *PANUEL Michel Surnombre* |

| | | |
|---|---|---|
| PAPAZIAN Laurent | ROLL Patrice | VALERO René |
| PAROLA Philippe | ROSSI Dominique | VAROQUAUX Arthur Damien |
| PELISSIER-ALICOT Anne-Laure | ROSSI Pascal | VELLY Lionel |
| PELLETIER Jean | ROUDIER Jean | VEY Norbert |
| PERRIN Jeanne | SALAS Sébastien | VIDAL Vincent |
| PESENTI Sébastien | SARLON-BARTOLI Gabrielle | VIENS Patrice |
| PETIT Philippe | SCAVARDA Didier | VILLANI Patrick |
| PHAM Thao | SCHLEINITZ Nicolas | VITON Jean-Michel |
| PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominiq | SEBAG Frédéric | VITTON Véronique |
| PIQUET Philippe | SIELEZNEFF Igor | *VIEHWEGER Heide Elke détachement* |
| PIRRO Nicolas | SIMON Nicolas | VIVIER Eric |
| POINSO François | STEIN Andréas | XERRI Luc |
| RACCAH Denis | SUISSA Laurent | ZIELEZKIEWICZ Laurent |
| RANQUE Stéphane | TAIEB David | |
| REGIS Jean | THOMAS Pascal | |
| REYNAUD/GAUBERT Martine | THUNY Franck | |
| REYNAUD Rachel | TOSELLO Barthélémy | |
| RICHARD/LALLEMAND Marie-Aletl | TREBUCHON-DA FONSECA Agnès | |
| RICHIERI Raphaëlle | *TRIGLIA Jean-Michel Surnombre* | |
| ROCHE Pierre-Hugues | TROPIANO Patrick | |
| ROCH Antoine | TSIMARATOS Michel | |
| ROCHWERGER Richard | TURRINI Olivier | |

**PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

**PROFESSEUR CERTIFIE**

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

**PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS**

REVIS Joana

**PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE**

GENTILE Gaëtan

**PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES**

BOUSSUGES Alain

**PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES**

DUTAU Hervé

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah
*ANGELAKIS Emmanouil (disponibilité)*
*ATLAN Catherine (disponibilité)*
BEGE Thierry
BENYAMINE Audrey
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BOUSSEN Salah Michel
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CERMOLACCE Michel
CHAUDET Hervé
CHRETIEN Anne-Sophie
COZE Carole
CUNY Thomas
*DADOUN Frédéric (disponibilité)*
DALES Jean-Philippe
DARIEL Anne
DEGEORGES/VITTE Joëlle *(disponibilité)*
DEHARO Pierre
DELLIAUX Stéphane
DELTEIL Clémence
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVILLIER Raynier
DUBOURG Grégory
DUCONSEIL Pauline
DUFOUR Jean-Charles
ELDIN Carole
FOLETTI Jean- Marc
FRANKEL Diane
FROMONOT Julien
GASTALDI Marguerite
GAUDRY Marine
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GUERIN Carole
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
GUIVARCH Jokthan
HAUTIER Aurélie
HRAIECH Sami
IBRAHIM KOSTA Manal
JALOUX Charlotte
JARROT Pierre-André
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGARDE Stanislas
*LAGIER Aude (disponibilité)*
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LAMBERT Isabelle
LENOIR Marien
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MAAROUF Adil
MACAGNO Nicolas
MARLINGE Marion
MAUES DE PAULA André
MOTTOLA GHIGO Giovanna
MEGE Diane
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NOUGAIREDE Antoine
PAULMYER/LACROIX Odile
RADULESCO Thomas
RESSEGUIER Noémie
ROBERT Philippe
ROBERT Thomas
ROMANET Pauline
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique
SOLER Raphael
STELLMANN Jan-Patrick
SUCHON Pierre
TABOURET Emeline
TOGA Isabelle
TOMASINI Pascale
TROUDE Lucas
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VELY Frédéric
VENTON Geoffroy
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND Caroline
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
POUGET Benoît
RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
FIERLING Thomas
FORTE Jenny
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THERY Didier

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LAZZAROTTO Sébastien
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

# PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALI PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

## ANATOMIE *4201*

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
*LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

## ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

## ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

*ALBANESE Jacques (PU-PH) Surnombre*
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)
ZIELEZKIEWICZ Laurent (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

## ANGLAIS *11*

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

## BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5405*

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

## ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

## BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
*ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

## BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MARLINGE Marion (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

## BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

## BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

## BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

## CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

## CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

## CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH) BONNET Jean-Louis (PU-PH) CUISSET Thomas (PU-PH) DEHARO Jean-Claude (PU-PH) FRANCESCHI Frédéric (PU-PH) HABIB Gilbert (PU-PH) PAGANELLI Franck (PU-PH) THUNY Franck (PU-PH)

DEHARO Pierre (MCU PH)

## CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

## CHIRURGIE INFANTILE *5402*

*GUYS Jean-Michel (PU-PH) Retraite le 24/09/2021*
FAURE Alice (PU PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
PESENTI Sébastien (PU-PH)
*VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement*

DARIEL Anne (MCU-PH)

## CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503*

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

## CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

LENOIR Marien (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

## CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GAUDRY Marine (MCU PH)
SOLER Raphael (MCU-PH)

## HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

## DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

## DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

## ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5404*

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

CUNY Thomas (MCU PH)

## CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

BERTRAND Baptiste (PU-PH)
CASANOVA Dominique (PU-PH)

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)
JALOUX Charlotte (MCU PH)

## GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel ( MCU-PH)

## GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
NGYUEN Karine (PU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

## GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

## EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

## IMMUNOLOGIE *4703I*

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
JARROT Pierre-André (MCU PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

## MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
MILLION Matthieu (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

## MEDECINE D'URGENCE *4805*

GERBEAUX Patrick (PU PH)
*KERBAUL François (PU-PH) détachement*
MICHELET Pierre (PU-PH)

## MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
EBBO Mikael (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

## HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)
VENTON (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

## MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

DELTEIL Clémence (MCU PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

## MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

## MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

## MEDECINE GENERALE *5303*

GENTILE Gaëtan (PR  Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF  Méd. Gén. Temps plein)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
(MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
(nomination au 1/10/2019)

## NUTRITION *4404*

BELIARD Sophie (PU-PH)
DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

## ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

## OPHTALMOLOGIE *5502*

DAVID Thierry (PU-PH)
DENIS Danièle (PU-PH)

## OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE  Jean-Pierre (PU-PH)
MICHEL Justin (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
*TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

## NEPHROLOGIE *5203*

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

## NEUROCHIRURGIE *4902*

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)
TROUDE Lucas (MCU-PH)

## NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)
SUISSA Laurent (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

## PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

## PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

## PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

## PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
BARLOGIS Vincent (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
FABRE Alexandre (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
TOSELLO Barthélémy (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

## PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)
RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

## PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

## RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
*PANUEL Michel (PU-PH) surnombre*
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

## PHILOSPHIE *17*

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

## PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Bénédicte (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
LAGARDE Stanislas (MCU-PH)
LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

## PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

DUTAU Hervé ( Pr Associé des universités à 1/2 temps)

## RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

## THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *4804*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
DAUMAS Aurélie (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

## REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

## UROLOGIE *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
BOISSIER Romain (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

## Au président du jury

**Monsieur le Professeur Olivier BLIN**

Vous nous faites l'honneur d'assurer la présidence de ce jury de thèse. Je vous remercie de l'attention que vous avez portée à ce travail. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de ma respectueuse considération.

## Aux membres du jury

**A Madame le Professeur Florence BRETELLE**

Vous nous faites l'honneur de votre présence au sein de ce jury de thèse. Nous vous remercions d'avoir accepté d'évaluer notre travail. Veuillez trouver l'expression de notre respectueuse considération.

**A Monsieur le Docteur Michel CERMOLACCE**

Je te remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Je te remercie pour ces échanges que l'on a pu avoir à l'occasion du tutorat. Je suis heureuse d'arriver prochainement à Solaris.

**A Monsieur le Docteur Raoul BELZEAUX**

Je te remercie d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Merci pour tes conseils et ta bienveillance. Je suis heureuse de t'avoir croisé au cours de mon cursus et de continuer à travailler à tes côtés.

**Aux chefs et aux équipes soignantes**

- Aux différents séniors que j'ai pu croiser au cours de l'internat :

Au docteur Marion Dubois, merci pour tout ce que tu as pu m'apprendre au cours de ce semestre de reprise.

À Madeleine, merci pour ton aide ta disponibilité ta gentillesse et ta gaieté !

À Léo, merci pour ton aide au cours de ce semestre à Château-Guis.

Au docteur Yves Bernaud, je garderai toujours un bon souvenir de ce semestre à l'UAPB, je vous remercie pour votre souplesse et gentillesse.

Au docteur Carbonel, gmerci pour votre bienveillance et votre compagnonnage.

Au docteur Danville, merci pour ces consultations si riches, vos enseignements lors de mon passage dans votre CMP.

Au docteur Dias Alves, un grand merci pour ton accueil et tes conseils, je suis heureuse de travailler avec toi.

Au docteur Bartoli, je suis contente d'intégrer votre service et de commencer ma carrière à vos côtés. Je suis reconnaissante que vous m'ayez laissé du temps pour écrire cette thèse.

- Aux différentes équipes

À l'UPE, merci pour tous vos conseils et votre enthousiasme.

À l'UAPB, j'ai passé un très bon stage à vos côtés un grand merci pour l'attention que vous m'avez porté, et particulièrement merci à Magali le pilier du service et à Béatrice.

Aux équipes des CMP de la rue d'Antrechaus et de la Seyne je vous remercie pour votre accueil !

À l'équipe du centre expert,

À l'équipe du G01,

À Audrey et Carole

## A ma famille

A mes parents, merci de m'avoir accompagnée et guidée pour devenir la femme épanouie que je suis maintenant.

A mon frère merci de m'avoir supportée, Emeline pour ta douceur et ta gentillesse, et évidemment à Gaby.
A Bernard mon oncle chéri.

A mes beaux-parents, merci pour votre gentillesse, votre bienveillance et votre soutien depuis toujours. Je vous remercie particulièrement pour votre aide logistique de ces derniers mois. Je vous en serai toujours reconnaissante.

## Aux copains

Vous me connaissez, alors je ne m'étendrai pas trop…

**Les Fratés :**
Alex, Laurie, Anne-Claire et Gégé, Aurore et Paul, Vassou et Chloé, Caro et Marty, Carole. Histoire compliquée : un fameux mélange Navalais et Santard saupoudré de quelques égarés. Que l'on soit parti, en partance, fidèle ou jamais rentré, une chose est sure une belle amitié nous unie. Souvenir de ces soirées passées et avenir (à vrai dire c'est plutôt des déjeuner maintenant…)
Merci particulier à Laurie : souvenir de notre coloc' de célibataire géo, le fauteuil jaune, le chauffe-eau et de temps en temps nos hommes… Heureuse de savoir que Riva est là maintenant. Alex, le Canard au grand cœur, merci de m'avoir accueillie.
GéGé : merci d'avoir attrapé mon bouquet, tu en as soulagé plus d'un ce jour-là.
À Carole, souvenir de l'aide que tu m'as apporté lors de ce premier semestre en onco hémato.
Et évidemment à nos minis

**Au Syndic'de feu L'Ecole du Val de Grâce de France** :
Ma Popo, Manue et FL, Méva, AP, Daniel, Chacha, Clairou et Rachel, à tous ces moments que l'on a partagé. Et pour les parisiens, merci d'avoir chouchouté Clément pendant son année à Percy.
Manu, merci pour ton aide et ta motivation !
A mon Bidou, tu es si loin maintenant

**A la famille Ecalle,** vous avez une pas une place très particulière dans notre vie, hâte que l'on se retrouve et que l'on puisse se poser un peu…
Claire : un grand merci pour ton soutien, souvenir de toutes ces soirées « on passe juste 5 minutes ». Maintenant on va se donner rendez-vous au parc !
Alex : Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité, et tes réparations de plomberie éclaires !

**Aux queues de cerise**
Rose et Esté, pour ces moments de l'externat, de révision et de potins !

**Lulu** : Promis dès que je suis à Toulon on se voit !

**Aux compapotes** :
Mammu, Adé, Kaf, Hachi, Mama, Pédro et Pinou, nous avons bien grandit depuis toutes ces années, à notre prochain we tous ensemble
Ps Cocotte : je crois que j'ai trouvé !

A mes derniers co-internes, Alex heureuse d'avoir repris l'internat à tes côtés, à Elsa, Antoine, Pauline, Julie, Caroline et Margaux…

A ceux que j'ai certainement oublié.

**A Clément,**
Vivement ton retour

Et à **Emmanuel** qui fait rayonner nos vies.

……. .nil idem dubiae placet
Artusque uarie iactat incertus dolor.
Nunc ut soluto labitur moriens gradu
Et uix labante sustinet collo caput,
Nunc se quieti reddit et somni immemor
Noctem querelis ducit ; attolli iubet
Iterumque poni corpus, et solui comas
Rursusque fingi ; semper impatiens sui
Mutatur habitus.

Sénèque, *Phèdre*, 365-373

Rien de constant ne convient à son esprit instable et une douleur indéfinissable imprime à ses membres une agitation désorganisée. Tantôt, telle une mourante à la marche titubante, elle s'affaisse et c'est avec peine que, de son cou qui s'affaisse, elle soutient sa tête ; tantôt elle s'abandonne au repos, mais ne sachant plus ce qu'est le sommeil, elle passe la nuit dans les plaintes ; elle ordonne qu'on la lève, puis qu'on la recouche, elle ordonne qu'on lui dénoue les cheveux, puis qu'on le lui recoiffe ; dans l'incapacité de se supporter, sans cesse elle change de comportement.

## Table des matières


**1 INTRODUCTION ..... 3**

**1 DEFINITIONS ..... 5**

**1.1 LE TROUBLE BIPOLAIRE. ..... 5**
1.1.1 DEFINITION ..... 5
1.1.2 LES COMORBIDITES ..... 5
1.1.3 LA PRISE EN CHARGE ..... 6
1.1.4 PARTICULARITES DE LA PATIENTE SOUFFRANT D'UN TROUBLE BIPOLAIRE CONNU OU DIAGNOSTIQUE AU COURS DU *POST-PARTUM* ..... 7
**1.2 LA LACTATION ..... 10**
1.2.1 HISTOLOGIE ..... 10
1.2.2 LA PRODUCTION DU LAIT ..... 10
**1.3 LACTATION CONCOMITANTE A LA PRISE D'UN TRAITEMENT ..... 12**
**1.4 COMMENT ESTIMER LE RISQUE POUR LE NOURRISSON ? ..... 14**
1.4.1 LA CONCENTRATION DU MEDICAMENT DANS LE LAIT ..... 14
1.4.2 LE RAPPORT M/P ..... 15
1.4.3 LA DOSE ABSOLUE INFANTILE : ..... 15
1.4.4 DOSE INFANTILE RELATIVE ..... 16
1.4.5 LES FACTEURS DE RISQUE DU NOURRISSON ..... 16

**2 REVUE DE LA LITTERATURE ..... 17**

**2.1 MATERIEL ET METHODE ..... 17**
2.1.1 MEDICAMENTS D'INTERET : ..... 17
2.1.2 BASES DE DONNEES : ..... 17
2.1.3 CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION ..... 18
2.1.4 ANALYSE STATISTIQUE ..... 18
**2.2 RESULTATS ..... 18**
2.2.1 LITHIUM ..... 21
2.2.2 ACIDE VALPROIQUE ET VALPROATE ..... 21
2.2.3 CARBAMAZEPINE ..... 22
2.2.4 LAMOTRIGINE ..... 23
2.2.5 ARIPIPRAZOLE ..... 24
2.2.6 OLANZAPINE ..... 25
2.2.7 OLANZAPINE A LIBERATION PROLONGEE ..... 26
2.2.8 QUETIAPINE ..... 26
2.2.9 RISPERIDONE ..... 27
2.2.10 SYNTHESE ..... 31
**2.3 DISCUSSION ..... 34**

**3 CAS CLINIQUE ..... 38**

**4 CONCLUSION.....40**

**5 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....41**

**6 ANNEXE.....49**

# 1 Introduction

Le trouble bipolaire est une maladie cyclique dont l'épisode inaugural se produit généralement entre 15 et 25 ans. Il touche autant les hommes que les femmes et aurait une prévalence d'environ 2 à 3% (1). Les femmes touchées par cette maladie ont un risque accru de rechute lors des périodes de grossesse et du post-partum (2). Un certain nombre de données montrent que la majorité des troubles de l'humeur dont le premier épisode se déclare en post-partum immédiat, sont finalement des troubles bipolaires (3). La prise en charge de ce trouble chronique est donc un enjeu au cours de la période périnatale. L'allaitement maternel étant le mode d'alimentation recommandé par l'ensemble des professionnels de santé, la question de la possibilité d'un allaitement maternel est fréquente chez les patientes souffrant d'un trouble bipolaire.

Dans les pays développés, 40% des nourrissons sont allaités à 6 mois, et 25% à 12 mois (4).

L'utilisation de médicament au cours de l'allaitement n'est pas rare. Dans leur étude sur la population hollandaise, *de Waard et al* estiment que 84,2% des femmes allaitantes ont pris un médicament, tout type confondu (en vente libre, sur ordonnance et homéopathie), au cours des 3 derniers mois précédent leur étude (5). Les traitements les plus prescrits étaient les antalgiques non opiacés (environs 60% des médicaments), viennent ensuite les vitamines et les médicaments prescrits en cas de carence martiale, les antidépresseurs sont en 16$^{ème}$ position (environ 5%). L'étude ne donne pas les chiffres pour les autres psychotropes. Toujours dans cette même étude, 38,2% des femmes n'allaitant pas, l'ont décidé car elles avaient un traitement (5).

Bien qu'il n'y ait, à l'heure actuelle, pas de recommandations françaises ou de recommandations internationalles consensuelles donnant les lignes thérapeutiques qui peuvent être utilisées pour prendre en charge un trouble bipolaire dans le post-partum, il est souvent nécessaire de maintenir un traitement pharmacologique. Les thymorégulateurs utilisés dans le traitement du trouble bipolaire ne sont pas des médicaments habituellement prescrits chez les nourrissons. Les données concernant l'exposition du nourrisson, par le lait maternel, à un traitement pris par une mère allaitante ne sont pas nombreuses.

L’objectif de ce travail est d’évaluer la sécurité des nourrissons exposés aux traitements thymorégulateurs de première ligne à partir d’une revue de la littérature.

Dans une première partie, nous définirons le trouble de l’humeur bipolaire, la physiologie de la lactation ainsi que les outils de mesure de l’exposition au traitement de la mère d’un nourrisson élevé au lait maternel. La seconde partie proposera une revue de la littérature concernant le passage des psychotropes dans le lait maternel. Enfin la troisième partie sera consacrée à une illustration clinique avec dosage du traitement dans le lait maternel.

# 1 Définitions

## 1.1 Le trouble bipolaire.

### 1.1.1 Définition

Le trouble bipolaire est une maladie chronique et cyclique, dont le diagnostic est clinique. Elle se définie par une alternance d'épisodes dépressifs et d'épisodes d'exaltation de l'humeur : manie ou hypomanie (6). Au cours de la période inter-critique, il peut persister des symptômes résiduels ainsi qu'un fonctionnement altéré. La prévalence de ce trouble est estimée, en fonction des auteurs, entre 1 à 3% de la population générale, 1,0% pour le trouble bipolaire de type 1 et 1,14% pour le trouble bipolaire de type 2(7–10).

Cette maladie débute chez l'adulte jeune en général et concerne les femmes en âge de procréer. Elle touche autant d'hommes que de femmes (1).

La dernière version du DSM (Diagnotic and Statistical Manual of Mental Disorder, fifth edtion) donne les critères de diagnostic des épisodes maniaque (annexe 1), hypomaniaque (annexe 2) et dépressif caractérisé (annexe 3)(11).

### 1.1.2 Les comorbidités

La prévalence de comorbidités médicales et psychiatriques chez les sujets souffrant d'un trouble bipolaire est d'environ 90% (12), et environ 50% de ces patients sont atteints de plusieurs comorbidités (13).

Les troubles anxieux (trouble anxieux généralisé, anxiété sociale, ou le trouble panique) sont les plus fréquents chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire, avec une prévalence avoisinant 70-90%(14). 50% de ces patients présentent un trouble dû à l'usage d'une substance ou de l'alcool. 25 à 45 % d'entre eux sont porteur d'un trouble avec déficit attentionnel et hyperactivité(15,16). Les troubles de la personnalité et les troubles des conduites alimentaires (particulièrement la boulimie) sont aussi des comorbidités associées au trouble bipolaire(17).

Le trouble bipolaire constitue un facteur de risque cardiovasculaire et un syndrome d'apnée obstructif du sommeil est retrouvé dans 24% des patients(18).
La comorbidité la plus grave du trouble bipolaire est le suicide, le risque de décès par suicide serait quinze fois plus élevé qu'en population générale.

### 1.1.3 La prise en charge

La prise en charge du trouble bipolaire, en France, repose sur des recommandations et avis d'experts(19).
Le traitement du trouble bipolaire repose sur 3 axes principaux :

- Le traitement pharmacologique,
- Le traitement psychothérapeutique
- La psychoéducation.

La prise en charge des comorbidités associées est un axe de traitement aussi.

#### *1.1.3.1 Traitement pharmacologique de la phase aiguë :*

- Lors d'une phase maniaque ou hypomaniaque, le traitement de première ligne médicamenteux peut être choisi parmi(19) :

- Lithium
- Anticonvulsivant : carbamazépine, valproate et valpromide,
- Antipsychotique de seconde génération : aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone
- Electroconvulsivothérapie

Une bithérapie d'emblée peut être proposée en cas d'épisode sévère

- Lors d'un épisode dépressif caractérisé, le traitement médicamenteux en première ligne, en France, peut être choisi parmi (19) :

- le lithium
- anticonvulsivant : lamotrigine
- antipsychotique de seconde génération : quétiapine
- électroconvulsivothérapie

- un antidépresseur associé à un thymorégulateur anti-maniaque peut être utilisé

Les antidépresseurs pouvant être utilisés sont :

- en première ligne et en association avec un thymorégulateur, les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

- en deuxième ligne : les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine noradrénergique, algomélatine, mirtazapine, miansérine, tianeptine

#### *1.1.3.2 Traitement préventif d'une récidive :*

Il est choisi, entre autres, en fonction de la polarité dominante du trouble. Le traitement de la phase aiguë peut être maintenu. La monothérapie est alors à privilégier(19).

Les molécules de première ligne sont choisies en fonction de la polarité du trouble parmi :

- Les sels de lithium
- Les anticonvulsivants : lamotrigine, valproate et valpromide
- Les antipsychotiques de seconde génération : aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone
- Electroconvulsivothérapie de maintenance

Le traitement doit être réévalué régulièrement et maintenu au long court.

### 1.1.4 Particularités de la patiente souffrant d'un trouble bipolaire connu ou diagnostiqué au cours du *post-partum*

Les femmes souffrant d'un trouble bipolaire ont un risque de rechute au cours de leur grossesse et dans le post-partum, et ce d'autant plus en l'absence de traitement thymorégulateur. Dans leur métanalyse, *Wesselo et al*, estiment que 17% des femmes souffrant d'un trouble bipolaire présenteront une rechute sévère dans le post-partum, qu'elles aient un traitement ou non. Une rechute sévère désigne un épisode maniaque, ou un épisode avec caractéristiques psychotiques, ou un épisode mixte, ou un épisode nécessitant

une hospitalisation. Celles qui n'ont pas eu de traitement préventif de la rechute durant leur grossesse, présenteront un épisode thymique, dans le post-partum dans 66% des cas alors que celles ayant eu un traitement au cours de leur grossesse auront une rechute dans 23% des cas(20). Toujours dans cet article, il est démontré que 29% des femmes, ayant un traitement prophylactique, dans le post-partum, présenteront une rechute. Ce risque est moindre comparativement à celles n'ayant pas de traitement(20). D'autres auteurs retrouvent un taux de rechute de 14% chez les femmes ayant initié le lithium(21). De plus *Viguera et al*., dans leur étude prospective montrent que par rapport aux femmes qui ont maintenu leur traitement régulateur de l'humeur au cours de la grossesse, celles qui l'ont arrêté ont passé 5 fois plus de jours avec un épisode thymique (8,8% de temps contre 40%)(22).

Pour 28% des femmes souffrant d'un trouble bipolaire, le premier épisode thymique s'est produit dans le post-partum et pour celles qui ont présenté un épisode de psychose puerpérale, cet épisode a inauguré un trouble bipolaire pour 57% d'entre elles(23).

Les épisodes thymiques au cours du post-partum sont plus sévères, de par leur durée, leur résistance, et leur retentissement sur le fonctionnement de la patiente(24). Le suicide maternel compte parmi les premières causes de mort maternelle dans le post-partum(25).

#### *1.1.4.1 Conséquence de la survenue d'épisode de l'humeur dans le post-partum chez le nourrisson :*

Au cours du post-partum, la survenue d'un épisode thymique, en particulier s'il est d'intensité sévère, peut avoir un retentissement néfaste sur le développement des relations d'attachement de l'enfant. Les capacités de *caregiver* de la mère peuvent être altérées. Pour John Bowlby le *caregiver* est la personne qui a la capacité de prodiguer des soins, de s'occuper d'un plus jeune que soi, de pourvoir à ses besoins physiologiques et à ses besoins affectifs.

Chez les patientes souffrant d'un trouble bipolaire, la dépression est l'épisode en post-partum le plus fréquemment rapporté.

Il semble que la dépression du post-partum, ou tout épisode dépressif majeur maternel affecte le développement global de l'enfant (26,27). Les enfants, dont les mères présentent un état dépressif, ont un risque plus élevé de troubles de l'attachement, de troubles

comportementaux, de troubles du fonctionnement cognitif, de moins bons résultats scolaires à l'âge de 16 ans, et de pathologie psychique de l'enfant(26),(27) (28).

Dans leur étude prospective sur 20 ans, *Weissman et al*, retrouvaient un risque de troubles anxieux, de trouble dépressif et d'addiction trois fois plus élevé chez les enfants de parents déprimés que chez les enfants de parents non déprimés. Le pic d'apparition de ces troubles étaient avant l'âge de 20 ans, plutôt avant la puberté pour le trouble anxieux et après la puberté pour le trouble dépressif et les addictions(29). Cependant, les enfants de mères traitées avec obtention d'une rémission symptomatique présentaient une diminution significative des symptômes psychiatriques et des troubles psychiatriques diagnostiqués, sans qu'aucun traitement spécifique n'ait été donné aux enfants (30) (31). La dépression maternelle a donc un impact négatif sur les enfants, et son traitement a un impact protecteur direct.

Comparativement aux couples mère-bébé dont les mères ne souffraient pas de trouble psychique, il semblerait qu'il soit retrouvé plus de troubles des interactions précoces pour les couples mères-bébé dont les mères présentent un trouble bipolaire, et sans qu'il y ait de lien avec la présence de symptômes (32)

#### *1.1.4.2 Quel traitement choisir ?*

A ce jour, il n'existe pas de consensus international concernant le choix pharmacologique pour le traitement de ce trouble au cours du *post-partum*.

Il convient de prendre en considération plusieurs facteurs dont la préférence de la patiente et son désir d'allaitement maternel. En effet, la plupart des médicaments sont excrétés dans le lait maternel. L'exposition du nouveau-né, par l'intermédiaire du lait maternel est un phénomène qu'il ne faut pas négliger.

Selon *Sharma V. et al*, l'Olanzapine semble être un traitement pouvant être utilisé, dans le post-partum immédiat, chez les patientes souffrant d'un trouble bipolaire qui désirent allaiter, et n'ayant eu aucun traitement au cours de la grossesse(33). Pour *Belzeaux et al*, les antipsychotiques de seconde génération et les anticonvulsivants sont les molécules à préférer, tout en évaluant la balance bénéfice-risque avec les patientes(34).

Finalement, il existe peu de données dans la littérature permettant de guider les thérapeutes et leurs patientes pour le choix du traitement pharmacologique lors d'un allaitement.

## 1.2 La lactation

### 1.2.1 Histologie

La glande mammaire est une glande, annexe de la peau, exocrine, tubulo-alvéolaire. Les lactocytes fabriquent le lait. L'alvéole est l'unité fonctionnelle, les lobules, regroupés en lobes, sont formés par 10 à 100 alvéoles. Les canaux drainent le lait produit, ils se réunissent pour former un canal lobaire qui s'abouche à la surface du mamelon (35).
Les lobes et les lobules sont entourés par un tissu conjonctif bien vascularisé et par des tissus adipeux(36). La fonction des canaux est principalement le transport du lait et non son stockage. Le tissu glandulaire représente entre 45 et 83% du volume mammaire selon les femmes(36), raison pour laquelle le volume du sein n'est pas un indicateur de sa capacité fonctionnelle.

### 1.2.2 La production du lait

Le lait est sécrété en continu par les lactocytes dans la lumière des alvéoles, où il est stocké. Il est expulsé au cours du réflexe d'éjection vers le mamelon.

Le mécanisme de la synthèse du lait implique 2 niveaux de régulations (celui de la synthèse-sécrétion et celui de l'éjection) ainsi que 2 niveaux de contrôle (central : endocrine et local : autocrine).

Le contrôle hormonal fait intervenir 3 types d'hormones :

- Hormones « reproductives » : oestrogène, progestérone, hormone lactogène placentaire, prolactine et ocytocine. Elles jouent un rôle direct sur la glande mammaire.

- Hormones « métaboliques » : glucocorticoïdes, insuline, hormone de croissance et hormones thyroïdiennes. Elles coordonnent la réponse de l'organisme aux changements métaboliques.
- Hormones « mammaires » : le peptide apparenté à l'hormone parathyroïdienne qui est sécrété dans le lait par la glande mammaire. Il influence le débit artériel mammaire et la teneur en calcium et en phosphore du lait.

Le mécanisme autocrine régule la synthèse du lait, de façon indépendante entre les deux seins. Le mécanisme de rétrocontrôle négatif freine la synthèse du lait au fur et à mesure que les alvéoles se remplissent et s'évacuent avec le lait au cours de la vidange. Donc plus les alvéoles se remplissent de lait, plus la synthèse ralentie, et plus le nourrisson tète souvent et efficacement, plus la vitesse de production augmente. Le volume de production de lait serait donc déterminé, en parti par l'appétit du nourrisson.

Entre le 2ème et le 4ème jour du post partum se produit la phase d'activation sécrétoire, le colostrum est alors sécrété. La prolactine favorise la production du lait, l'ocytocine permet d'induire le réflexe d'éjection. La prolactine n'aurait qu'un rôle permissif sur la synthèse, il n'y aurait pas de corrélation entre le taux plasmatique et la synthèse du lait à court et long terme(37).

La montée de lait débute sous l'action de la prolactine, et le renversement de l'équilibre prolactine/ progestérone, cette dernière étant inhibitrice. Il existe une diffusion passive des différentes molécules entre le compartiment plasmatique et la lumière glandulaire, car les cellules de l'épithélium mammaire sont disjointes. Cet espace entre les cellules épithéliales permet aux molécules ayant un poids moléculaires important de passer librement.

Pendant la deuxième semaine de post-partum, les espaces intercellulaires se ferment progressivement.

Au cours du premier mois, il est noté une augmentation rapide du volume de lait. Entre 1 et 6 mois la production de lait se stabilise et reste constante : environ 800ml/jour, mais avec de nombreuses variations inter-individuelles (440-1220ml/jour)(38), (39).

### 1.2.3 Lactation concomitante à la prise d'un traitement

Il est généralement admis que les médicaments passent, dans une certaine mesure, dans le lait maternel, bien que le taux soit presque toujours très faible, souvent à des niveaux de concentration non dangereux pour l'enfant allaité.(40)
Les médicaments peuvent passer dans le lait maternel s'ils :

- Atteignent des concentrations importantes dans le plasma maternel
- Ont un faible poids moléculaire (<800 Da)
- Ont une capacité de liaison aux protéines faible
- Passent la barrière hémato-encéphalique facilement

Le transfert des médicaments dans et hors du lait maternel est en grande partie le résultat d'un gradient de diffusion passive dépendant des taux plasmatiques maternels. Lorsque les concentrations maternelles plasmatiques augmentent celles dans le lait augmentent, lorsque les taux maternels baisses, le médicament retourne dans le plasma maternel.

La concentration en protéines dans le lait est de 8-9 g/L, alors que dans le sang elle est de 75 g/L. L'albumine est la protéine de liaison plasmatique principale, celle du lait est la caséine(41). Ces protéines contenues dans le lait ont un pouvoir de liaison faible, si bien que les molécules ayant une forte liaison à leurs protéines plasmatiques ont tendance à rester dans le plasma.
Une liaison aux protéines supérieure à 85% ne permettrait pas un passage vers le lait, selon une étude sur 38 médicaments(42).

Le lait contient entre 3 et 5% de graisse, donc il peut concentrer les substances liposolubles, comme celles pouvant traverser la barrière hémato-encéphalique. Ce volume de lipide est néanmoins faible par à rapport au volume total de lait.

Le degré d'ionisation (pKa) d'un médicament est une propriété physico-chimique qui contrôle son état d'ionisation en solution. Si le pKa du médicament est le même que le pH de la solution dans laquelle il est dissout, alors 50 % du médicament est ionisé et 50 % est non ionisé. Lorsque le pH de la solution change, l'état d'ionisation change également. Le pH du lait (7,2) étant inférieur à celui du plasma (7,4), les médicaments dont le pKa est supérieur à 7,4 seront partiellement ionisés dans le compartiment du lait. Les composés ionisés sont moins lipophiles et moins capables de traverser une bicouche lipidique et se retrouvent donc piégées dans le lait, (exemple les benzodiazépines et amphétamines) (43).

Les molécules peuvent passer à travers la membrane cellulaire activement, par des transporteurs. Mais pour *Hale et Krutsch*, il semblerait qu'il n'y en ait que très peu. Il s'agirait des médicaments qui ont un rapport M/P (concentration du lait divisé par la concentration plasmatique du médicament) significativement plus élevé que ce qui pourrait être prédit par les propriétés physico-chimiques du médicament, l'iode est un de ces médicaments par exemple(44).

Les facteurs physico-chimiques, qui déterminent la vitesse de passage de la molécule dans le lait sont sa solubilité lipidique et son poids moléculaire. Cette vitesse est inversement proportionnelle à son poids moléculaire(45). Une molécule présentant un passage rapide dans le lait atteindra une concentration initiale dans le lait plus élevée que celle ayant un passage lent. Le lait étant produit et périodiquement vidé, les médicaments qui s'équilibrent lentement atteindront très lentement voire jamais les concentrations égales à celle du plasma(46). La vitesse du flux sanguin vers les seins peut aussi affecter ce passage.

La diffusion rétrograde du lait vers le plasma, dépend de la demi-vie du médicament et de son gradient de concentration. Un médicament administré de façon intermittente avec une demi-vie courte présentera des fluctuations plus importantes, dans les concentrations plasmatiques et lactées dues à la diffusion rétrograde, qu'un médicament avec une demi-vie longue(46).

Bien qu'il soit généralement admis que les médicaments pénètrent davantage dans le colostrum que dans le lait mature, la dose absolue transférée pendant la période du colostrum reste faible. Le volume total de colostrum est généralement inférieur à 30-100 ml/jour(40), ce

qui ne représenterait qu'un dixième du volume de lait produit et ingéré au septième jour du *post-partum*(47).

Ces principes de diffusion des médicaments ont été étudiés dans des conditions d'équilibre, c'est à dire en considérant une libération prolongée d'un traitement. Ce qui n'est pas le cas pour nombre de traitements, d'autres facteurs sont à prendre en compte pour apprécier le passage des psychotropes dans le lait maternel.

## 1.3 Comment estimer le risque pour le nourrisson ?

Une fois que ces médicaments sont absorbés par le nourrisson, d'autres facteurs cinétiques rentrent en jeu. La biodisponibilité orale chez l'enfant étant le plus important. Il s'agit de la proportion de la substance active du médicament qui atteint la circulation systémique après son administration. Les médicaments pris par voie orale via le lait sont absorbés dans la circulation portale de l'intestin, passent par le foie et sont ensuite acheminés vers la circulation générale du nourrisson. Le foie séquestre et métabolise de nombreux médicaments, éliminant souvent leur effet systémique (37).
Le temps de vidange gastrique est allongé chez le nouveau-né et l'absorption intestinale est irrégulière. Les médicaments à faible biodisponibilté chez l'adulte sont généralement peu absorbé par le nourrisson (44).
L'évaluation du risque pour le nourrisson dépend de la toxicité du médicament et de la quantité qu'il reçoit.
Il existe deux façons de calculer la dose du nourrisson : la Dose Absolue Infantile (DAI) et la Dose Infantile Relative (RID)(48).

### 1.3.1 La concentration du médicament dans le lait

Il est possible de déterminer la concentration d'un médicament dans le lait maternel, ce qui permet d'estimer la quantité que le nourrisson reçoit.

### 1.3.2 Le rapport M/P

Il correspond à la concentration dans le lait sur la concentration plasmatique du médicament. M/P>1 montre que le médicament passe dans le lait maternel dans de grande quantité, alors que M/P<1 indique que le médicament passe dans le lait dans de petite quantité.

Ce rapport ne reflète pas la quantité absolue du médicament ingéré par jour par le nourrisson. Cette quantité qui est presque toujours inférieure à celle que l'on aurait retrouvée si ce médicament avait été prescrit à l'enfant(49).

Certains médicaments sont connus pour passer dans le lait via un transporteur actif, comme par exemple l'iode. Ces substances ont un rapport M/P significativement plus élevé que ce qui est prédit. L'iode a un rapport M/P= 23(50).

D'un point de vue clinique, ce rapport M/P n'a pas de rôle dans l'évaluation de la sécurité des médicaments pendant l'allaitement, à moins qu'il ne soit extrêmement bas. De nombreux médicaments présentant des rapports M/P élevés n'atteignent néanmoins pas les limites inférieurs des index thérapeutiques (44).

### 1.3.3 La Dose Absolue Infantile :

Le calcul de la Dose Absolue Infantile (DAI) permet de connaître la dose infantile par kilogramme et par jour et de la comparer à la dose « thérapeutique » infantile. C'est une estimation de la concentration du médicament dans le lait (par mL) multipliée par le volume de lait reçu chaque jour ($V_{lait/jour}$).

$$DAI = C_{moy\ ou\ max} \times V_{lait/jour}$$

La concentration (Cmax) est égale à la concentration maximale de médicament dans le lait. Il est possible de calculer une concentration moyenne (Cmoy).

Cette méthode suppose que le volume de lait reçu chaque jour est connu. Cependant, il est difficile de connaître exactement le volume de lait par jour. La plupart des sources utilisent désormais une valeur de 150 ml/kg/jour, comme estimation de la quantité de lait délivrée à un nourrisson. Cette estimation ne s'applique qu'au nourrisson exclusivement nourri au sein, et seulement pendant les quatre premiers mois du *post-partum* (37).

Le DAI permet de calculer la Dose Infantile Relative (RID)(51).

### 1.3.4 Dose Infantile Relative

RID= [DAI par kg]/ [dose journalière en mg de la mère par kg]

Il est calculé en divisant la Dose Absolue Infantile rapportée à son poids en kilogramme par la Dose Maternelle rapportée à son poids. Ce rapport est exprimé en pourcentage. Il s'agit d'une donnée importante qui permet une estimation du risque potentiel de l'utilisation d'un médicament au cours de l'allaitement. Si la mère prend 100 mg par jour d'un médicament dont le RID est de 7 %, un enfant exclusivement allaité recevra environ 7 mg/jour. Le RID est la méthode la plus utile pour évaluer la sécurité des médicaments dans le cadre de l'allaitement et est couramment utilisé dans de nombreuses revues et manuels (37).

Lorsque le RID est inférieur à 10%, l'allaitement maternel est considéré comme étant sûr(40),(52). Pour Larsen et al, un RID< 2% représente une exposition infantile très faible, faible entre 2 et 5%, modérée entre 5 et 10% et élevée au-dessus de 10% (53). La plupart des médicaments passant la barrière hémato-encéphalique ont un RID au-dessus de 5% à cause de leur liposolubilité.

### 1.3.5 Les facteurs de risque du nourrisson

Les nourrissons à faible risque de complications sont généralement des enfants plus âgés (6 à 18 mois) qui peuvent métaboliser et éliminer les médicaments efficacement. Les nourrissons à risque modéré sont ceux de moins de 4 mois qui présentent des facteurs de risque supplémentaires. Les nourrissons présentant un risque plus élevé sont les nouveau-nés instables, les prématurés ou les nourrissons dont la fonction rénale est insuffisante (37).

Donc, l'évaluation de la sécurité des médicaments dans le lait maternel dépend de quatre facteurs principaux :

- La quantité de médicament présente dans le lait maternel,
- La dose maternelle du médicament,
- La toxicité du médicament
- La capacité du nourrisson à éliminer le médicament.

# 2 Revue de la littérature

Nous avons mené une revue de la littérature afin d'apprécier les données actuelles sur le passage des médicaments thymorégulateurs de première ligne dans le lait maternel pour évaluer la sécurité de ces médicaments. Nous avons secondairement comparé les concentrations de ces médicaments dans le lait immature et le lait mature.

## 2.1 Matériel et méthode

### 2.1.1 Médicaments d'intérêt :

Les médicaments inclus dans cette revue sont les thymorégulateurs de première intention pour le traitement du trouble bipolaire tels que les sels de lithium, les antipsychotiques atypiques (Aripiprazole, Olanzapine, Quetiapine, Risperidone) et les anti-épileptiques (Acide Valproique, Valproate, Carbamazépine et Lamotrigine).

### 2.1.2 Bases de données :

Nous avons procédé à une revue systémique de la littérature à partir de deux bases de données PubMed et LactMed. La base de données LactMed fait partie de la National Library of Medecine (NLM). Toutes les données de LactMed sont issues de la littérature scientifique et sont entièrement référencées par un comité de révision qui examine les données pour en assurer la validité et l'actualité. Elle fournit des renseignements sur les médicaments auxquels les mères allaitantes peuvent être exposées. Elle donne des informations sur les concentrations de ces substances dans le lait maternel et le sang du nourrisson, ainsi que les effets indésirables possibles chez le nourrisson.

A partir de la base de données PubMed, nous avons effectué la recherche avec la combinaison de mots clés suivants : (breast milk OR milk level) AND (lithium OR olanzapine OR risperidone OR aripiprazole OR quetiapine OR lamotrigine OR valproic acid OR valproate OR carbamazepine).

Le paragraphe donnant les concentrations pour chaque médicament de LactMed a été utilisé pour retrouver et inclure d'autres publications.

### 2.1.3 Critères d'inclusion et d'exclusion

Pour être inclus, les articles devaient donner les concentrations des médicaments à la fois dans le lait et le plasma maternel. Les posologies devaient aussi être mentionnées. Nous avons sélectionné uniquement des études de cas, des séries de cas, des études prospectives et transversales. Les revues systématiques de la littérature, les résumés des communications orales, les articles non numérisés ont été exclus ainsi que les études expérimentales réalisées chez l'animal. Nous avons exclu les publications écrites dans une autre langue que l'anglais ou le français.

### 2.1.4 Analyse statistique

Pour chaque médicament, nous avons comparé les concentrations retrouvées dans le lait immature par rapport à celles retrouvées dans le lait mature. Nous avons considéré qu'au-delà de 15 jours en post-partum que le lait était mature (54). Nous avons exclu de l'analyse statistique, les études que ne donnaient pas l'âge précis de l'enfant au moment du dosage. Les études exprimant uniquement les moyennes ont été exclues de l'analyse statistique.
Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant le logiciel IBM SPSS 22.0 (IBM Inc., New York, NY, USA). Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquence (pourcentages) et les variables continues en fonction de leur moyennes (écart type SD). Des analyses univariées ont été effectuées à l'aide du test t de Student ou du test de Mann–Whitney pour les variables continues. Le test du chi 2 ou le test exact de Fisher ont été utilisés pour les variables qualitatives. Une valeur *p* bilatérale inférieure ou égale à 0,05 était statistiquement significative.

## 2.2 Résultats

Nous avons sélectionné 329 études (240 dans PubMed et 79 dans LactMed), publiées entre le premier janvier 1969 et le premier février 2022. Un total de 41 publications a été inclus dans

la revue systématique de la littérature (32 depuis la base de données PubMed et 8 depuis LactMed). Parmi les articles exclus, pour 82 d'entre eux, il n'y avait pas dosage de psychotrope ou le résultat n'était pas précisé, pour 13, les dosages dans le lait n'étaient pas contrôlés par un dosage plasmatique maternel. Enfin la posologie du traitement n'était pas notée dans 4 articles. Le diagramme de flux établi selon les recommandations PRISMA(55).

Parmi les 41 articles inclus, 21 étaient des *case report*, 12 étaient des séries de cas, 4 des études prospectives observationnelles, dont 2 rétrospectives et 2 de suivi de cohorte.

Nous avons exclus de l'analyse statistique 6 articles, car soit ils ne donnaient pas l'âge précis de l'enfant au moment du dosage, soit ils ne donnaient que les moyennes des résultats obtenus (56–61).

Nous présenterons successivement les résultats pour chaque thymorégulateur.

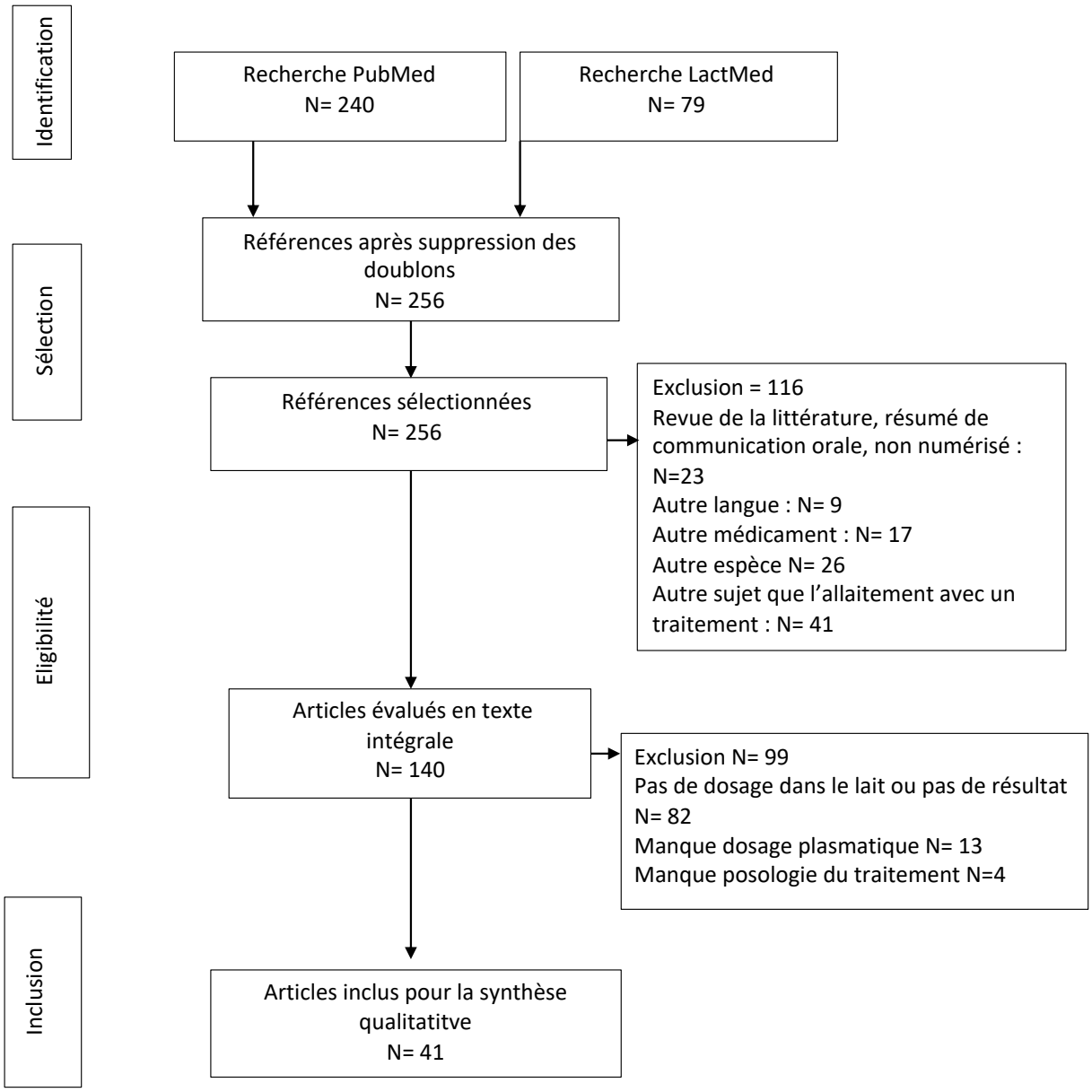


Figure 1 : diagramme de flux

### 2.2.1 Lithium

Un total de trois articles (62–64), décrivant 15 femmes souffrant d'un trouble bipolaire (63,64) ou d'un trouble dépressif récurrent (62), traitées par des sels de lithium au cours d'un allaitement ont été publiés. La posologie moyenne retrouvée était de 905,8 (±232) mg/jour. Lorsque le prélèvement a été effectué 12h après la dernière prise, la concentration moyenne de lithium dans le lait était de 0,35 mmol/L (± 0,11), la concentration moyenne sérique était de 0,71 mmol/L (± 0,21). *Tananka et al* ont réalisé le dosage 24h après la dernière prise, la concentration moyenne était de 0,44 mmol/L et 0,41 mmol/L dans le lait et le sérum respectivement(64). 3 dosages plasmatiques maternels étaient en dessous de l'index thérapeutique(63,64) et 1 au-dessus(62), le délais de prélèvement était précisé dans toutes les publications sauf celle de *Tunnessen et al*(62). Un dosage plasmatique pour tous les nourrissons a été réalisé, les concentrations moyennes étaient de 0,18 mmol/L (± 0,11). Le rapport M/P était en moyenne de 0,55 (± 0,21), aucunes des trois études ne précisaient la dose infantile journalière ni le RID. Il y avait 12 prélèvements de lait immature et 4 de lait mature. Nous ne retrouvons pas différence statistiquement significative entre les moyennes de concentration en lithium dans le lait mature et immature ($p$=0,5).

En terme de tolérance, *Tunnessen et al* rapportent une hypotonie, une inversion des ondes T sur l'ECG et une cyanose chez le nourrisson entre la naissance et le 8$^{ème}$ jour de vie (62). *Viguera et al*, retrouvent un nourrisson ayant eu une augmentation de la TSH, avec une lithiémie à 0,23mmol/L, un autre ayant eu une augmentation de l'urée et une lithiémie à 0,10mmol/L et un dernier ayant eu une augmentation de l'urée et de la créatinine plasmatique (sans lithiémie réalisée)(63).

### 2.2.2 Acide valproique et valproate

Un total de six articles(56,57,65–68), décrit 135 femmes (3 traitées par divalproate de sodium(65,68) et 132 par de l'acide valproique (56,57,66,67)). Von *Unruh et al* (67) ne précisaient pas le diagnostic, les autres patientes souffraient d'une épilepsie. La posologie moyenne retrouvée était de 1209 mg/jour (± 586,1). La concentration moyenne de VPA (acide valproique) dans le lait était de 1,44 µg/L (± 1,1), la concentration moyenne sérique était de 37,1 µg/mL (± 22,4). Dans 81% des cas, les dosages plasmatiques maternels étaient en dessous

de l'index thérapeutique, le délai de prélèvement n'était précisé dans aucunes des publications. Un dosage plasmatique pour certains des nourrissons a été réalisé (56,57,65,67), les concentrations moyennes étaient de 14,9 µg/mL (± 20,8), le VPA était indétectable pour 2 nourrissons (65,67). Le rapport M/P était en moyenne de 0,04 (± 0,02), aucunes des trois études ne précisaient la dose infantile journalière ni le RID. Nous avons comptabilisé 31 dosages de lait immature et 11 de lait mature. Nous ne retrouvons pas différence statistiquement significative entre les moyennes de concentration en VPA dans le lait mature et immature ($p$=0,375).

*Alexander et al* ne précisaient pas la technique de détermination du VPA, les autres ont utilisé une technique de chromatographie gazeuse pour le lait et le plasma. *Tsuru et al* ont utilisé la technique de chromatographie gazeuse pour le lait et une méthode immuno-chimique pour le plasma(65).

Aucun effet indésirable n'a été rapporté chez les nourrissons.

### 2.2.3 Carbamazépine

Un total de sept articles(58,69–74), décrivant 95 femmes souffrant d'une épilepsie, sauf une qui souffrait d'un trouble bipolaire (73). La posologie moyenne retrouvée était de 676 mg/jour (±327). La concentration moyenne de carbamazépine (CBZ) dans le lait était de 2.52 µg/mL (±0.85), la concentration moyenne sérique était de 5.7 µg/mL (±2.5). Les dosages plasmatiques maternels étaient en dessous de l'index thérapeutique dans 26% des cas et 2% au-dessus, le délai de prélèvement n'était pas précisé dans toutes les publications. Un dosage plasmatique a été réalisé pour certains des nourrissons, les concentrations moyennes étaient de 2.05 µg/mL (±2.14) (58,69–73). La CBZ était indétectable pour plusieurs nourrissons (70,71). Le rapport M/P était en moyenne de 0,51 (±0.2), ni la DAI ni le RID n'étaient pas mentionnés. Nous retrouvons une différence statistiquement significative entre les moyennes de concentration en CBZ dans le lait mature 1.82µg/mL (N=11) et immature 2.76µg/mL (N=31) : $p$=0.002.

Tous les auteurs qui ont précisé la technique de détermination des concentrations de la carbamazépine dans le sang et le lait, ont utilisé une technique de chromatographie de liquide haute performance, mais elle n'était pas précisée dans 2 études (69,72).

*Froescher et al* rapportent un cas de nourrisson ayant rencontré des difficultés de succion parmi les 16 nourrissons inclus dans leur étude (71). *Merlob et al* constatent une augmentation des gammaGT et une hyperbilirubinémie transitoire chez un nouveau-né dont le bilan s'est par la suite normalisé à 2, 4 et 6 mois (72). Une femme rapporte plusieurs crises d'épilepsie chez son nourrisson, à 13 jours de vie, à 3 semaines et à 4 mois. Les explorations effectuées chez le nourrisson étaient sans anomalie. La patiente avait une comédication par fluoxétine et buspirone. Les auteurs concluent que le nourrisson a subi des convulsions non épileptiques, mais ils ne tranchent pas sur leur origine. Elles peuvent être dues à l'exposition in utéro des traitements, ou au cours de l'allaitement, ou encore à une maladie intrinsèque du nourrisson (73).

### 2.2.4 Lamotrigine

Nous dénombrons un total de neuf articles (59,61,75–81), décrivant 115 femmes. Elles souffraient d'une épilepsie, sauf une qui présentait un épisode dépressif majeur (81), et *Newport et al* ne donnaient pas le diagnostic (78). La posologie moyenne retrouvée était de 381.2 mg/jour (± 188). La concentration moyenne de lamotrigine (LTG) dans le lait était de 3.8 μg/mL (±2.0), la concentration moyenne sérique était de 7,1 μg/mL (±4.2). Les dosages plasmatiques maternels étaient en dessous de l'index thérapeutique dans 15% des cas, et dans 4% des cas, ils étaient au-dessus. Le délai de prélèvement n'était pas précisé dans toutes les publications. Un dosage plasmatique a été réalisé pour certains des nourrissons, les concentrations moyennes étaient de 1.8 μg/mL (±0.96) (59,75–77,79). La LTG était indétectable pour 3 nourrissons(75,77). Plusieurs études ne comportaient pas de dosage sérique du nourrisson (61,78,81). *Nordmo et al* ont réalisé des dosages chez le nourrisson mais non de façon concomitante aux prélèvements de lait et plasmatiques maternels (80). Le rapport M/P était en moyenne de 0,6 (±0.32). Les RID moyens étaient de 10.1% (±5.25), les DAI moyens étaient de 0.52mg/kg/j (±0.37). *Rambeck et al* ont évalué cette dose entre 0.2-1mg/j, le poids du nourrisson n'était pas connu (75). Plusieurs études ne donnent pas leur résultats précis de DAI et de RID (61,76,81). Nous ne retrouvons pas différence de statistiquement significative entre les moyennes de concentration en LTG dans le lait mature 3.90 (2.16) (N= 55) et immature (N=20) 3.44 (1.74) ($p$=0.392).

Les auteurs ont utilisé une technique de chromatographie liquide haute performance sans préciser le détecteur de la Lamotrigine (59,75–77,79,81), certains ont utilisé un détecteur ultraviolet (61,78). *Nordmo et al* ne précisaient pas la technique de détermination (80).
Concernant les effets indésirables, *Nordmo et al* rapportent le cas d'une cyanose et d'une apnée sévère avec nécessité de manœuvre de ressuscitation (80). Selon l'auteur cette complication fait suite à une augmentation de la posologie et une augmentation des concentrations dans le lait (80). *Newport et al* retrouvent des thrombocytoses asymptomatiques pour 7 nourrissons (78). *Paulzen et al* décrivent des complications néonatales: une persistance du foramen ovale, une laryngomalacie, une détresse respiratoire et une hyperbilirubinémie, un accouchement prématuré (34+1), une augmentation de la CRP de 12.5mg/L et de l'IL6 61.96pg/mL (81).

### 2.2.5 Aripiprazole

Un total de *3 case report*, concernant 3 femmes a été inclus. Une patiente présentait un trouble bipolaire, une autre une psychose puerpérale, la dernière une schizophrénie paranoïde. La posologie moyenne retrouvée était de 13.3 mg/jour (±2.74). La concentration moyenne d'aripiprazole dans le lait était de 26.5 ng/mL (±24.6). Un prélèvement dans lequel le lait était indétectable correspondait à une concentration plasmatique maternelle dans l'index thérapeutique (207ng/mL). La concentration moyenne sérique maternelle était de 115.4 ng/mL (±55.5). Les concentrations plasmatiques maternelles n'étaient pas dans l'index thérapeutique (150-500ng/mL), pour 4 des 5 dosages totaux réalisés, elles étaient toutes en-dessous. Ces dosages correspondaient à ceux de 2 patientes. Le seul le dosage réalisé qui était dans la fourchette correspondait à celui du cas de *Lutz et al* (82). Les femmes avaient toutes atteintes l'état d'équilibre pharmacologique, mais les délais entre la dernière prise du médicament et le prélèvement plasmatique de la mère n'étaient précisés que dans le cas de *Nordeng et al* soit 7h (83). Ce sont tous des prélèvements de lait mature. Aucun prélèvement sanguin n'a été réalisé chez les nourrissons. Le rapport M/P était en moyenne de 0.26 (±0.2). Les RID étaient de 8.3% pour *Nordeng et al* et < 0.7% pour *Lutz et al*, *Schlotterbeck et al* ne donnaient pas le RID (82–84). Parmi les 3 articles, celui de *Nordeng et al* estimait un DAI à 9.4 µg/kg/jour (83). *Lutz et al* et *Schlotterbeck et al* ont utilisé une technique de chromatographie

liquide haute performance (82,83). Le détecteur était la spectrométrie de masse pour *Nordeng et al* (83).

Tous les prélèvements de ces différentes études ont été réalisés sur du lait mature.

Aucun effet indésirable n'a été observé chez les 3 nourrissons étudiés.

### 2.2.6 Olanzapine

Un total de 6 articles, décrivant 17 femmes, a été inclus (82,85–89). Ces patientes souffraient soit d'un trouble bipolaire (89), soit d'une psychose puerpérale (87,88), soit d'un épisode psychotique bref (85), soit d'une schizophrénie(82,88,89). *Gardiner et al* ne précisaient pas le diagnostic (86). La posologie moyenne retrouvée était de 15.4 mg/jour (±57.6). La concentration moyenne d'olanzapine dans le lait était de 11.8 ng/mL (±8.6), la concentration moyenne sérique était de 28.1 ng/mL (±15.5). Dans 36% des cas, les concentrations étaient en dessous de l'index thérapeutique. Le délai entre la dernière prise du médicament et le prélèvement n'était pas précisé dans toutes les publications, et l'équilibre pharmacologique était atteint. Un dosage plasmatique pour onze nourrissons a été réalisé (82,86,87,89), dix étaient en dessous des seuils de détection. Un nourrisson pour lequel les dosages plasmatiques ont été réalisés une fois par mois durant 5 mois montrait une moyenne de concentration de 2.32 (±4.28) ng/mL, les valeurs ne diminuaient pas au cours des mois(87). Le rapport M/P était en moyenne de 0.38 (±0.19). Le RID est donné dans 3 études, la moyenne est faible à 1,33% (±1,03)(85,86,90). La DAI n'est donnée que par deux auteurs, *Gardiner et al* et *Ambresi et al*, respectivement 1.32mcg/kg/jour et 0.011mg/kg/jour (85,86). Il y avait 10 prélèvements de lait immature et 26 de lait mature.

La technique de chromatographie liquide de haute performance a été utilisée par *Gardiner et al*, par *Stiegler et al*, et par *Croke et al* (86,88,89). *Ambresi et al* ont utilisé une technique de chromatographie gazeuse (85). Les deux autres articles ne mentionnaient pas la technique utilisée.

Nous retrouvons une différence statistiquement significative entre les moyennes de concentration en olanzapine dans le lait mature (N= 26) et immature (N=10) ($p$=0.006), les concentrations dans le lait immature de l'olanzapine étant plus importantes que dans le lait mature.

Aucun effet indésirable chez les nourrissons exposés n'a été constaté par les différents auteurs.

### 2.2.7 Olanzapine à libération prolongée

Nous avons retrouvé un case report décrivant une femme de 35 ans souffrant d'une schizophrénie, recevant de l'olanzapine à libération prolongée au cours de sa grossesse. Elle recevait 210mg tous les 14 jours, 6 semaines après son accouchement, les concentrations dans le lait à 10 jours et à 14jours après la dernière injection étaient respectivement de 53 nmol/L et 66.4nmol/L, dans le plasma maternel, elles étaient de 105nmol/L et 125nmol/L, soit des rapports M/P respectivement de 0,5 et 0,53. L'olanzapine était indétectable dans le plasma du nourrisson. A 7 mois en post-partum, de nouveaux dosages ont été réalisés, 1 semaine et 2 semaines après l'injection. Les résultats dans le lait étaient 76.0nmol/L et 46. 0nmol/L, dans le plasma maternel 130nmol/L et 90nmol/L, les rapports M/P étaient 0.58 et 0.51. Les concentrations sanguines chez le nourrisson étaient inférieures à 7,5nmol/L (limite de détection). Le RID calculé était d'environ 0.7-1%. Les DAI n'étaient pas précisées par les auteurs.
Les techniques de détermination des concentrations n'étaient pas données.
Aucun effet indésirable, après un suivi de 3 ans n'a été observé chez l'enfant (91).

### 2.2.8 Quétiapine

Un total de 3 articles a été inclus(60,92,93). Il y avait 11 femmes pour lesquelles un dosage sanguin et de lait a été réalisé. Une patiente présentait un trouble bipolaire (93), une autre une schizophrénie (92), *Yazdani-Brojeni et al* ne précisaient pas les pathologies(60). La posologie moyenne retrouvée était de 370,5 (±134.5) mg/jour. La concentration moyenne de quétiapine dans le lait était de 26.2 ng/mL (±27.9). Un prélèvement dans lequel le lait était indétectable correspondait à une concentration plasmatique maternelle en dessous de l'index thérapeutique (50ng/mL)(93). La concentration moyenne sérique maternelle était de 103.7 ng/mL (±93,4). Les dosages plasmatiques maternels étaient inférieurs à l'index thérapeutique dans 33% des cas. Elles avaient toutes atteintes l'état d'équilibre pharmacologique, les

concentrations en phase résiduelle étaient données sauf dans un article (60). *Yazdani-brojeni et al* ne précisaient pas l'âge des nourrissons au moment du recueil, nous n'avons pas pu inclure les résultats à l'analyse statistique (60). Les deux autres articles avaient réalisé des dosages de lait mature(92,93). Nous n'avons retrouvé qu'un dosage sanguin pour un nourrisson, la concentration de quétiapine était alors 1,4mcg/mL. Le rapport M/P était en moyenne de 0.41 (±0.46). Les RID étaient de 0.14 % (±0.08). Parmi les 3 articles, celui de *Rampono et al* estimait un DAI à 6.2mcg/kg/jour (92).

Les auteurs ont utilisé tous des techniques de chromatographie liquide de haute performance. Aucun effet indésirable lié à l'exposition à la quétiapine par le lait maternel n'a été observé chez les nourrissons étudiés. *Rampono et al* rapportent un syndrome de sevrage aux opiacés à la naissance du nouveau-né. La patiente avait reçu une polymédication au cours de la grossesse (oxycodone 60mg, fluoxetine 40mg)(92).

### 2.2.9 Rispéridone

Un total de 3 articles a été inclus (94–96). Il y avait 5 femmes pour lesquelles un dosage sanguin et de lait a été réalisé. Les pathologies présentées était un trouble bipolaire (96), une schizophrénie (94,95), une psychose puerpérale (94) et un épisode dépressif majeur(94). La posologie moyenne retrouvée était de 1.76 mg/jour (±0.83). La concentration moyenne de la rispéridone et de son métabolite (9-hydroxyrisperidone) dans le lait était respectivement de 0.43 ng/mL (±0.98) et de 5.3 ng/mL (±2.7). La concentration moyenne sérique maternelle était de 2.4 ng/mL (±3.7) pour la rispéridone et 12,7 ng/mL (14.1) pour la 9-hydroxyrispéridone. Tous les dosages plasmatiques maternels étaient en-dessous de l'index thérapeutique. Elles avaient toutes atteintes l'état d'équilibre pharmacologique, les concentrations en phase résiduelle étaient données. Pour 3 des 5 femmes plusieurs dosages ont été réalisés durant 24h(94,96). Ce sont tous des prélèvements de lait mature. La rispéridone et son métabolite n'étaient pas détectables pour 2 nourrissons(94,96), les concentrations en rispéridone et 9-hydroxyrispéridone étaient respectivement de 0 ou <1 ng/mL et 0,1 ou < 0.2ng/mL pour les deux autres nourrissons (94,95). Le rapport moyen M/P pour la risperidone et 9-hydroxyrispéridone étaient respectivement de 0.07 (±0.1) et 0.52 (±0.3). Les RID ont été

calculés uniquement par *Ilett et al* en équivalent de rispéridone, ils ont obtenu un RID moyen de 3,27%, les DAI étaient, en moyenne selon ces mêmes auteurs, à 0.7mcg/kg/jour(94).

L'ensemble des études ne donnait pas leur technique de détermination des concentrations.

Nous ne retrouvons pas de différence statistiquement significative entre les moyennes de concentration en rispéridone dans le lait mature (N=8) et immature (N=5) ($p$=0,087). Il n'y a pas de différence pour son métabolite ($p$=0.573).

Aucun effet indésirable lié à l'exposition à la rispéridone par le lait maternel n'a été observé chez les nourrissons étudiés. *Ilett* et al décrivent le cas d'une femme présentant une galactorrhée iatrogène (94).

Tableau 1 : tableau descriptif des résultats

| médicament | âge moyen (écart-type) | nombre de femmes | posologie moyenne (écart-type) | index thérapeutique | concentration dans le lait (écart-type) | concentration plasmatique maternelle (écart-type) | concentration nourrisson (écart-type) | M/P (écart-type) | DAI (écart-type) | RID (écart-type) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Lithium** | 31.5 (±0.70) | 12 | 905.8 (±232) mg/jour | 0.5-0.8 et 0.6-1.2 mmol/mL | 0.35 (±0.11) mmol/L | 0.71 (±0,21) | 0.18 (±0,11)mmol/L | 0.55 (±0.21) | nc | nc |
| **Acide Valproique et Valproate** | 24.28 (±3.34) | 135 | 1209 (±586.1) mg/jour | 50-100 µg/mL | 1.44 (±1.1) µg/mL | 37,1 (±22,4) µg/mL | 14,9 (±20,8)µg/mL | 0.04 (±0.02) | nc | nc |
| **Carbamazepine** | 25.28 (±3.98) | 95 | 676 (±327) mg/jour | 17-42 µg/mL | 2.52 (±0.85) µg/mL | 5,7 (±2.5) µg/mL | 2,05 (±2,14) µg/mL | 0.51 (±0.2) | nc | nc |
| **Lamotrigine** | 29.6 (±5.95) | 115 | 381.2 (±188) mg/jour | 3-14 µg/mL | 3,8 (±2.0) µg/mL | 7,1 (±4.2)µg/mL | 1,8 (±0,96) µg/mL | 0.6 (±0.32) | 0.52 (±0.37) mg/kg/j | 10.1% (±5.25) |
| **Aripiprazole** | 33 (±2.64) | 3 | 13.3 (±2.74) mg/jour | 150-500 ng/mL | 26.5 (±24.6) ng/mL | 115.4 (±55.5) ng/mL | nc | 0.26 (±0.2) | 9.4mcg/kg/j* | 8.3% et <0.7%** |
| **Olanzapine** | 33 (±4.64) | 17 | 15.4 (±57,6) mg/jour | 20-80 ng/mL | 11.8 (± 8.6) ng/mL | 28.1 (±15.5) ng/mL | 2.32 (±4.28) ng/mL | 0.38 (±0.19) | 1.32mcg/kg/jour 0.011mg/kg/jour ** | 1,33% (±1.03) |
| **Olanzapine LA** | 35 | 1 | 210 mg/14jours | | 60.35 (±13.4) ng/mL | 112.5 (±18.5) ng/mL | < 7.5ng/mL | 0.53 (±0.04) | nc | 0,7-1% |
| **Quetiapine** | 35 (±12.72) | 11 | 370.5 (±134.5) mg/jour | 100-500 ng/mL | 26.2 (±27.9) ng/mL | 103.7 (±93.4) ng/mL | 1.4mcg/L* | 0.41 (±0.46) | 6.2mcg/kg/j* | 0,.4 % (±0.08) |
| **Risperidone** | 29.6 (±6.62) | 5 | 1.76 (±0.83) mg/jour | 20-60 ng/mL | 0.43 (±0.98) ng/mL | 2.4 (±3.7) ng/mL | 0 ou <1 ng/mL | 0.07 (±0,1) | 0.7 (±0,33) µg/kg/jour | 3.27%*** |
| **9hydroxy-risperidone** | | | | | 5.3 (±2.7) ng/mL | 12.7 (±14.1) ng/mL | 0.1 ou < 0.2ng/mL | 0.52 (±0,3) | | |

* Une seule donnée (83,92) ; ** deux données (82,83,85,86) ; *** équivalent en Rispéridone

Tableau 2 : comparaison des concentrations des molécules dans le lait immature et mature

| Molécule | Lait immature (N) | Moyenne lait immature (écart-type) | Lait mature (N) | Moyenne lait mature (écart-type) | *p-value* |
|---|---|---|---|---|---|
| **Lamotrigine (µg/mL)** | 20 | 3.44 (1.74) | 55 | 3.90 (2.16) | 0.392* |
| **Carbamazépine (µg/mL)** | 31 | 2.76 (0.80) | 11 | 1.82 (0.87) | **0.002*** |
| **ECBZ (µg/mL)** | 20 | 1.37 (0.52) | 7 | 1.43 (1.34) | 0.879* |
| **Ac valproique (µg/mL)** | 15 | 1.37 (1.11) | 1 | 2.80 (NC) | 0.375# |
| **Risperdone (ng/mL)** | 5 | 1.20 (1.30) | 8 | 0.025 (0.05) | 0.087# |
| **9-hydroxyrisperdone (ng/mL)** | 5 | 5.58 (4.41) | 8 | 3.37(0.74) | 0.573# |
| **Lithium (mmol/L)** | 12 | 0.39 (0.11) | 4 | 0.34 (0.17) | 0.500* |
| **Olanzapine (ng/mL)** | 10 | 16.46 (3.63) | 26 | 9.57 (9.26) | **0.006#** |

*: test de Student ; # : test de Mann-Whitney

### 2.2.10 Synthèse

Nous proposons dans le tableau 3 une synthèse qualitative de l'estimation du passage des médicaments dans le lait maternel, puis dans plasma du nourrisson.

| Médicament | Passage dans le lait (M/P) | Passage lait-plasma du nourrisson (I/M) | Recommandations CRAT<br>*Recommandations VIDAL* | Effets indésirables chez le nourrisson rapportés entre J0 et J15 | Effets indésirables chez le nourrisson rapportés après J15 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Lithium** | +++ | +++ | Contre indication<br>*Contre indication* | Hypotonie, cyanose et inversion ondes T ECG(55) | - augmentation de la TSH, avec une lithiémie à 0,23mmol/L<br>- augmentation de l'urée et une lithiémie à 0,10mmol/L<br>- augmentation de l'urée et de la créatinine plasmatique (sans lithiémie réalisée)(56) |
| **Acide Valproique et Valproate** | + | ++++ | Possible#<br>*Pas de contre-indication formelle (bénéfice-risque)#* | aucun | Aucun |
| **Carbamazépine** | +++ | +++ | Possible sous surveillance<br>*Déconseillé* | - difficulté de succion pour un nourrisson (66)<br>- dysfonction hépatique transitoire (67) | crises convulsives non épileptiques (68) |
| **Lamotrigine** | +++ | ++ | Possible sous surveillance<br>*Contre-indication* | - persistance du foramen ovale,<br>- une laryngomalacie,<br>- détresse respiratoire<br>- une hyperbilirubinémie,<br>- accouchement prématuré (34 SA+1)<br>- une augmentation de la CRP 12,5mg/L et de l'IL6 61,96pg/mL(77) | - thrombocytoses asymptomatiques pour 7 nourrissons (74)<br>-une cyanose et d'une apnée sévère avec nécessité de manœuvre de ressuscitation(76) |
| **Aripiprazole** | ++ | nc | A éviter<br>*Déconseillé* | Aucun | Aucun |
| **Olanzapine** | ++ | ++ | Possible si <10mg/j<br>*Déconseillé* | Aucun | Aucun |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Olanzapine LA** | +++ | + | idem | Aucun | Aucun |
| **Quetiapine** | ++ | +* | Possible<br>*Pas de contre-indication formelle (balance bénéfice-risque)* | Syndrome de sevrage opiacés (90) | Aucun |
| **Rispéridone** | +++ | + | Eventuellement possible si <6mg/J<br>*Pas de contre-indication formelle (balance bénéfice-risque* | Aucun | Aucun |

Tableau 3 : Passage du médicament du plasma maternel au plasma du nourrisson et effets indésirables observés chez les nourrissons

I/M : concentration plasmatique nourrisson/ concentration dans le lait ; + : M/P ou I/M compris entre 0 et 0,25 ; ++ : M/P ou I/M compris entre 0,25 et 0,50 ; +++ : M/P ou I/M compris entre 0,50 et 0,75 ; ++++ : M/P ou I/M compris entre 0,75 et 1 et plus ; * Un seul dosage(92)

# pas de contre-indication au cours d'un allaitement mais contre-indication chez les femmes en âge de procréer

## 2.3 Discussion

L'allaitement maternel est l'alimentation du nourrisson recommandé par l'ensemble de la communauté des professionnels de santé, comme en témoigne les recommandations de l'OMS (97). Il est reconnu comme étant bénéfique pour la femme et le nourrisson. Le trouble bipolaire est une maladie fréquente qui touche les femmes en âge de procréer. La poursuite d'un traitement médicamenteux au cours de la grossesse et dans le post-partum est souvent nécessaire, bien qu'il n'y ait pas, à l'heure actuelle, de recommandation de haut grade pour la conduite thérapeutique à tenir durant cette période.

Nous ne pouvons pas conclure et nous ne savons pas quel traitement thymorégulateur de première intention est sûr pour traiter une décompensation thymique ou prévenir d'une rechute thymique dans le cadre d'un trouble bipolaire, un cours d'un allaitement dans le *post-partum*.

Nous remarquons qu'il existe un passage de l'ensemble des médicaments étudiés dans le lait maternel, dans des proportions variables. Ces variations semblent dépendre de nombreux paramètres dont la concentration plasmatique maternelle, les propriétés chimiques du médicament et le moment de la lactation.
Les médicaments anti-épileptiques sont ceux qui ont été le plus étudiés. Plusieurs études sur les traitements anti-épileptiques montrent qu'il existe une forte corrélation entre les concentrations mesurées dans le lait et les concentrations plasmatiques maternels, pour la lamotrigine (59,61), pour la carbamazépine (58). Pour l'acide valproique, *Kacivora et al* dans leurs études ne retrouvent pas de corrélations entre les concentrations sériques maternelles et dans le lait (56,57), en revanche, ils montrent une corrélation entre les concentrations sériques du nourrisson et les concentrations dans le lait (57).

D'après cette revue de la littérature, les moyennes des concentrations mesurées dans le lait n'atteignent pas les bornes inférieures des marges thérapeutiques sauf pour la lamotrigine 3,8 ($\pm$2.0) $\mu$g/mL, l'index thérapeutique étant (3-14$\mu$g/mL).
Le valproate est le médicament dont le rapport M/P est le plus faible (0,04), mais nous rappelons que sa prescription est contre-indiquée sauf exception chez la femme en âge de

procréer, compte tenu du risque tératogène. La rispéridone a un rapport M/P faible (0,07) en revanche son métabolite a un rapport plus élevé à 0,52. Le Lithium est le médicament qui présente le rapport M/P le plus élevé (0,53). Aucun de ces traitements n'a un rapport M/P moyen supérieur ou égal à 1.

Nous retrouvons une différence statistiquement significative entre les concentrations mesurées dans le lait immature et mature, avec des concentrations plus importantes dans le lait immature pour la carbamazépine (2,76 vs 1,82µg/mL, *p*=0,002) et pour l'olanzapine (16,46 vs 9,57 ng/mL *p*= 0,006). Les différences observées pour les autres médicaments ne sont pas statistiquement significatives. Le lait que nous avons nommé immature correspondait au colostrum et au lait de transition, le colostrum étant produit jusqu'au 5ème jour environ en post-partum et le lait de transition jusqu'à 14ème jour environ (54). Cependant, le volume de lait journalier ingéré par un nouveau-né, au cours des premiers jours est faible : entre J2 et J6, il va d'environ 37mL/jour à 705mL/jour (38). Nous pouvons donc supposer que les doses ingérées par le nourrisson à ce moment-là sont très faibles.

Les articles traitant du lithium, du valproate et de la carbamazépine ne donnaient pas les DAI, ni les RID. Les RID sont tous inférieurs à 10% sauf celui de la lamotrigine de 10,1 %(±5.25). La quétiapine est le médicament ayant le RID le plus faible 0,14% (±0.08). Les RID que nous retrouvons dans cette revue de la littérature correspondent à ceux de l'ouvrage de *Hale* : 9,2-18,27% pour la lamotrigine, 0,28-2,24% pour l'olanzapine, 0,02-0,1% pour la quétiapine et 2,8-9,1% pour la rispéridone (98). Pour l'aripirazole, le RID rapporté par *Nordeng et al* est supérieur aux données de *Hale* (8,3% contre 0,7 à 6,44%)(83,98). L'exposition de l'enfant est considérée comme minime si le RID est strictement inférieur à 2%, faible si le RID est entre 2-5%, modérée si le RID est de 5-10% et élevée si le RID est strictement supérieur à 10% (99,100). Le RID présente cependant quelques limites. Par exemple, si la dose de médicament administrée à la mère augmente, il en va de même pour la dose reçue par le nourrisson via le lait maternel, mais le RID ne change généralement pas. Par conséquent, le RID seul n'est pas fiable pour apprécier la sécurité d'un médicament pendant l'allaitement pour un médicament dont les posologies ont un large éventail, et particulièrement ceux avec un RID proche du seuil de 10%. Une autre limite est que le RID ne tient pas compte de la possibilité des différences de biodisponibilité du médicament liées à l'âge du nourrisson(101).

Lorsqu'elles ont été évaluées, les concentrations plasmatiques du nourrisson que nous retrouvons, sont détectables. Nous remarquons donc qu'il existe un passage dans le lait maternel des médicaments, et qu'une fois ingéré par le nourrisson, le médicament est retrouvé à des concentrations plasmatiques sont encore plus faibles. De plus, dans les premiers jours après l'accouchement, les taux retrouvés dans le plasma du nourrisson peuvent aussi refléter le passage placentaire du médicament.

Le dosage du médicament dans le sang du nourrisson a été effectué dans 28 études. Nous remarquons que l'olanzapine était indétectable sur 11 des 16 prélèvements effectués.

Parmi les enfants étudiés, qui ont bénéficié d'une surveillance ou dont l'état de santé était rapporté dans l'étude (N=133), nous retrouvons 19 cas d'enfants pour lesquels des effets indésirables ont été signalés. Ceux-ci étaient toujours transitoires. Lorsque les effets indésirables surviennent dans les premiers jours du post-partum (< 7 jours), il est possible que cela soit dû à l'exposition du nouveau-né au cours de la grossesse (101). Lorsqu'il y a une poly-médication, il est plus difficile de trouver le médicament imputable, comme en témoigne le *case report* de *Brent et al* (73). Aucune étude n'avait réalisé de suivi du devenir du nourrisson sur plusieurs années.

Notre étude présente un certain nombre de limites.

Il s'agit d'une revue de la littérature qui inclue une large majorité de *case report* et de série de cas. Il s'agit d'une étude qualitative de faible puissance. Nous n'avons pas eu accès à 14 articles, car certains n'étaient pas numérisés (publiés entre 1969 et 2000) ou pour d'autres, nous n'avions pas les droits d'accès via notre institution.

Les données concernant les caractéristiques de la population sont manquantes. La prise d'autres médicaments, de toxiques ne sont précisés que dans certains articles. Nous ne savions pas non plus si le traitement avait été arrêté au moment de l'accouchement.

Certaines publications ne précisaient pas les techniques de mesure des taux des médicaments, qui ne sont pas nécessairement identiques. Certains auteurs n'indiquaient pas les limites de détection des médicaments.

Les concentrations plasmatiques maternelles couplées aux concentrations dans le lait qui ont pu être inclues dans l'analyse comparative, n'étaient pas dans l'index thérapeutique dans 36% des cas, dans 33% des cas elles étaient inférieures et supérieure dans 3% des cas, nous pouvons difficilement exploiter ces résultats car nous n'avons aucun renseignement sur

l'observance des patientes. De plus, le délai entre la prise du traitement et l'heure de prélèvement n'étaient pas donné pour chaque dosage. Si le dosage a été réalisé avant la période résiduelle, ce résultat peut être surestimé et inversement s'il a été réalisé après la phase résiduelle.

Certaines études n'ont pas réalisé de dosage plasmatique du médicament des nourrissons. La pharmacocinétique du nourrisson n'est pas clairement connue actuellement. Il existe probablement des facteurs intra et inter-individuels difficiles à évaluer. Le volume de distribution augmente avec l'âge, la métabolisation du médicament évolue en fonction de la maturation et l'âge du nourrisson, l'élimination du médicament évolue en fonction des capacités du nourrisson.

Les rapports I/P : concentration plasmatique de l'enfant sur la concentration plasmatique de la mère, permettraient de minimiser les différences de biodisponibilités et de clairance du médicament.

Le type d'allaitement n'est pas souvent explicité dans les études. En effet s'il s'agit d'un allaitement mixte les paramètres théoriques de l'exposition peuvent être sur estimés.

# 3 Cas clinique

Nous exposons le cas d'une patiente que nous avons reçue pour une évaluation au Centre Expert des Troubles Bipolaires, Centre Hospitalier Universitaire de Marseille.

Il s'agit d'une patiente de 44 ans, qui souffre d'un trouble bipolaire de type 1, sans polarité dominante. La maladie s'est déclarée alors qu'elle avait 28 ans. Elle avait été hospitalisée en raison d'un épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques. Un traitement par valproate de sodium a alors été instauré, il persistait une symptomatologie résiduelle néanmoins. Puis elle a de nouveau été hospitalisée, 6 mois plus tard, alors qu'elle avait arrêté son traitement car il existait un épisode dépressif majeur. Durant 6 ans environ, elle a suivi un traitement par Lithium, son humeur était alors stabilisée. Puis elle a arrêté peu à peu son traitement et son suivi.
En 2018, elle a présenté un nouvel épisode hypomaniaque pour lequel un traitement par quétiapine a été instauré. Quatre mois plus tard, elle découvre sa grossesse. Après concertation avec son psychiatre traitant, d'un commun accord, elle arrête son traitement. Trois mois après, elle est hospitalisée pour un épisode dépressif majeur. La quétiapine à 300mg/jour a été réinstaurée. Ce traitement a été maintenu tout au long de la grossesse. Elle a présenté un diabète gestationnel, sous régime seul. Elle a accouché à 41SA, par voie basse. Le nouveau-né était en bonne santé, il n'a présenté aucunes complications néonatales. La quétiapine avait été arrêtée lors des premières contractions.

Lorsque nous l'avons rencontrée pour la première fois, elle était euthymique. Elle allaitait exclusivement son petit garçon qui avait alors 1 mois et qui était en bonne santé. Nous avons réalisé un prélèvement couplé plasmatique et lait maternel dix-sept heures après sa dernière prise de traitement. Le dosage de la quétiapine dans le lait et le plasma ont été réalisés par le Laboratoire de Pharmacologie Clinique du CHU de la Timone, par une méthode d'*Ultra-High-Performance Liquid Chromatography tandem Mass Spectrometry (UHPLC/MS/MS)*. Il a été retrouvé une concentration de 50ng/mL dans le plasma maternel, inférieur à l'index thérapeutique (100-500 ng/mL), la quétiapine était alors indétectable dans le lait. Après avoir interrogé notre patiente, elle nous a confirmé qu'elle n'avait pas été observante. Nous lui

avons proposé de refaire de nouveau ce dosage, deux mois plus tard, alors que son petit garçon avait trois mois. Les concentrations de quétiapine onze heures après la dernière prise étaient de 209 ng/mL (dans la fourchette thérapeutique) dans le sang de la mère et de 30 ng/mL dans le lait. Le nourrisson pesait 5,6 kg et était en bonne santé. Le RID était de 0,09%, le M/P était de 0,14.

La surveillance biologique que l'on a proposé à notre patiente a permis de la rassurer sur le fait que la quétiapine passait en de très faible quantité. De plus son nourrisson était en bonne santé, ne présentait aucun retard développemental, selon le pédiatre. Nous n'avons malheureusement pas pu proposer à notre patiente un dosage dans sang de son nourrisson.
La répétition de ces prélèvements a eu de surcroît un effet bénéfique pour la patiente puisqu'elle a contribué à une meilleure observance thérapeutique.

Ce cas a fait l'objet d'une publication (annexe 5)

# 4 Conclusion

Les informations disponibles sur le bon usage des traitements thymorégulateurs pendant l'allaitement reposent sur un nombre faible de données. Elles sont hétérogènes et issues d'études peu puissantes, car elles émanent principalement de rapports de cas et de séries de cas. Les paramètres évaluant la tolérance du nourrisson et qui permettent de prédire l'ingestion du médicament via le lait maternel sont hétérogènes, et ils ne sont pas tous évalués de la même manière dans les études. Dans leur étude, *Begg et al* mettent en exergue les données importantes qui devraient être prises en compte dans les études pour évaluer sécurité des médicaments au cours de l'allaitement. Selon eux, les paramètres les plus importants sont la mesure des concentrations plasmatiques de l'enfant et l'évaluation des effets pharmacodynamiques chez les nourrissons (48). Mais le prélèvement du nourrisson demeure invasif et potentiellement traumatisant pour le nourrisson et sa mère.

Notre revue de la littérature visant à appréhender le passage des thymorégulateurs de première ligne dans le lait maternel pour apprécier leur sécurité pour le nourrisson, ne nous permet pas déterminer formellement quels sont les traitements thymorégulateurs sûrs et quels sont ceux à éviter chez la femme qui allaite.

Une étude de meilleure puissance, prospective, devrait être menée pour évaluer les médicaments au cours de l'allaitement. Les groupes devraient être homogènes, prenant en compte des caractéristiques socio-économiques des patientes, des diagnostics, de l'exposition in utéro ou non, de la poly-médication ou non. Les analyses des différents paramètres tels que les taux sériques de la mère et du nourrisson ainsi que du lait, obtenus à la naissance, au cours des premiers jours dans le post-partum, puis au cours de plusieurs mois dans le post-partum seraient nécessaires. Une évaluation standardisée pédiatrique est requise pour l'interprétation des données.

De plus des recommandations précises sur la prise en charge médicamenteux du trouble bipolaire au cours du post-partum semblent être nécessaires. Cela est l'objet d'un travail en cours qui vise à établir des Recommandations Formalisées d'Experts.

# 5 Références bibliographiques


1. Blanco C, Compton WM, Saha TD, Goldstein BI, Ruan WJ, Huang B, et al. Epidemiology of DSM-5 Bipolar I Disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions – III. J Psychiatr Res. janv 2017;84:310-7.

2. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z, Leibenluft E, Cohen L, Miller L, et al. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. Am J Psychiatry. avr 2004;161(4):608-20.

3. Munk-Olsen T, Laursen TM, Meltzer-Brody S, Mortensen PB, Jones I. Psychiatric disorders with postpartum onset: possible early manifestations of bipolar affective disorders. Arch Gen Psychiatry. avr 2012;69(4):428-34.

4. 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. 30 janv 2016;387(10017):475-90.

5. de Waard M, Blomjous BS, Hol MLF, Sie SD, Corpeleijn WE, van Goudoever J (Hans) B, et al. Medication Use During Pregnancy and Lactation in a Dutch Population. J Hum Lact. févr 2019;35(1):154-64.

6. McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, Goldstein BI, López-Jaramillo C, Kessing LV, et al. Bipolar disorders. The Lancet. déc 2020;396(10265):1841-56.

7. Clemente AS, Diniz BS, Nicolato R, Kapczinski FP, Soares JC, Firmo JO, et al. Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. Braz J Psychiatry. juin 2015;37(2):155-61.

8. Balanzá-Martínez V, Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Tabarés-Seisdedos R. The prevalence of bipolar disorders in the general population: a growing trending topic? Brazilian Journal of Psychiatry. juin 2015;37(2):91-2.

9. Yutzy SH, Woofter CR, Abbott CC, Melhem IM, Parish BS. The Increasing Frequency of Mania and Bipolar Disorder. J Nerv Ment Dis. mai 2012;200(5):380-7.

10. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. Arch Gen Psychiatry. mars 2011;68(3):241-51.

11. Crocq M-A, Guelfi J-D. DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.

12. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RMA, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-Month Prevalence of Bipolar Spectrum Disorder in the National

Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry. mai 2007;64(5):543-52.
13. McIntyre RS, Konarski JZ, Yatham LN. Comorbidity in bipolar disorder: a framework for rational treatment selection. Hum Psychopharmacol. août 2004;19(6):369-86.
14. Yapici Eser H, Kacar AS, Kilciksiz CM, Yalçinay-Inan M, Ongur D. Prevalence and Associated Features of Anxiety Disorder Comorbidity in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis and Meta-Regression Study. Front Psychiatry [Internet]. 27 juin 2018 [cité 12 mars 2021];9. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6030835/
15. Messer T, Lammers G, Müller-Siecheneder F, Schmidt R-F, Latifi S. Substance abuse in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. Psychiatry Res. 2017;253:338-50.
16. Onyeka IN, Collier Høegh M, Nåheim Eien EM, Nwaru BI, Melle I. Comorbidity of Physical Disorders Among Patients With Severe Mental Illness With and Without Substance Use Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Dual Diagn. sept 2019;15(3):192-206.
17. McElroy SL, Winham SJ, Cuellar-Barboza AB, Colby CL, Ho AM-C, Sicotte H, et al. Bipolar disorder with binge eating behavior: a genome-wide association study implicates PRR5-ARHGAP8. Transl Psychiatry [Internet]. 2 févr 2018 [cité 13 mars 2021];8. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5804024/
18. Stubbs B, Vancampfort D, Veronese N, Solmi M, Gaughran F, Manu P, et al. The prevalence and predictors of obstructive sleep apnea in major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. juin 2016;197:259-67.
19. Samalin L, Guillaume S, Courtet P, Abbar M, Lancrenon S, Llorca P-M. Recommandations Formalisées d'Experts de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie sur le dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : mise à jour 2014. L'Encéphale. févr 2015;41(1):93-102.
20. Wesseloo R, Kamperman AM, Munk-Olsen T, Pop VJM, Kushner SA, Bergink V. Risk of Postpartum Relapse in Bipolar Disorder and Postpartum Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Psychiatry. 1 févr 2016;173(2):117-27.
21. Stewart DE, Klompenhouwer JL, Kendell RE, van Hulst AM. Prophylactic lithium in puerperal psychosis. The experience of three centres. Br J Psychiatry. mars 1991;158:393-7.
22. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, Newport DJ, Stowe Z, Reminick A, et al. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. Am J Psychiatry. déc 2007;164(12):1817-24; quiz 1923.

23. Di Florio A, Gordon-Smith K, Forty L, Kosorok MR, Fraser C, Perry A, et al. Stratification of the risk of bipolar disorder recurrences in pregnancy and postpartum. Br J Psychiatry. sept 2018;213(3):542-7.

24. Battle CL, Weinstock LM, Howard M. Clinical correlates of perinatal bipolar disorder in an interdisciplinary obstetrical hospital setting. J Affect Disord. avr 2014;158:97-100.

25. Vacheron M-N, Tessier V, Rossignol M, Deneux-Tharaux C, Comité National d'Experts sur la Mortalité Maternelle. [Maternal deaths due to suicide in France 2013-2015]. Gynecol Obstet Fertil Senol. janv 2021;49(1):38-46.

26. Netsi E, Pearson RM, Murray L, Cooper P, Craske MG, Stein A. Association of Persistent and Severe Postnatal Depression With Child Outcomes. JAMA Psychiatry. 1 mars 2018;75(3):247-53.

27. Shen H, Magnusson C, Rai D, Lundberg M, Lê-Scherban F, Dalman C, et al. Associations of Parental Depression With Child School Performance at Age 16 Years in Sweden. JAMA Psychiatry. mars 2016;73(3):239-46.

28. Goodman SH, Rouse MH, Connell AM, Broth MR, Hall CM, Heyward D. Maternal depression and child psychopathology: a meta-analytic review. Clin Child Fam Psychol Rev. mars 2011;14(1):1-27.

29. Weissman MM, Wickramaratne P, Nomura Y, Warner V, Pilowsky D, Verdeli H. Offspring of Depressed Parents: 20 Years Later. AJP. juin 2006;163(6):1001-8.

30. Wickramaratne P, Gameroff MJ, Pilowsky DJ, Hughes CW, Garber J, Malloy E, et al. Children of depressed mothers 1 year after remission of maternal depression: findings from the STAR*D-Child study. Am J Psychiatry. juin 2011;168(6):593-602.

31. Pilowsky DJ, Wickramaratne P, Talati A, Tang M, Hughes CW, Garber J, et al. Children of depressed mothers 1 year after the initiation of maternal treatment: findings from the STAR*D-Child Study. Am J Psychiatry. sept 2008;165(9):1136-47.

32. Anke TMS, Slinning K, Moe V, Brunborg C, Siqveland TS, Skjelstad DV. Mothers with and without bipolar disorder and their infants: group differences in mother-infant interaction patterns at three months postpartum. BMC Psychiatry. 18 sept 2019;19(1):292.

33. Sharma V, Smith A, Mazmanian D. Olanzapine in the prevention of postpartum psychosis and mood episodes in bipolar disorder. Bipolar Disorders. 2006;8(4):400-4.

34. Belzeaux R, Sanguinetti C, Murru A, Verdolini N, Pacchiarotti I, Hidalgo-Mazzei D, et al. Pharmacotherapy for the peripartum management of bipolar disorder. Expert Opin Pharmacother. 10 juin 2019;1-11.

35. Gremmo-Féger G. Anatomie et physiologie de la lactation humaine. :4.

36. Ramsay DT, Kent JC, Hartmann RA, Hartmann PE. Anatomy of the lactating human breast redefined with ultrasound imaging. J Anat. juin 2005;206(6):525-34.

37. Cox DB, Owens RA, Hartmann PE. Blood and milk prolactin and the rate of milk synthesis in women. Exp Physiol. nov 1996;81(6):1007-20.

38. Kent JC, Prime DK, Garbin CP. Principles for maintaining or increasing breast milk production. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. févr 2012;41(1):114-21.

39. Alex A, Bhandary E, McGuire KP. Anatomy and Physiology of the Breast during Pregnancy and Lactation. Adv Exp Med Biol. 2020;1252:3-7.

40. Hale's Medications & Mothers' Milk™ 2021 [Internet]. [cité 22 avr 2021]. Disponible sur: https://www.springerpub.com/hale-s-medications-mothers-milktm-2021-9780826189257.html

41. Stebler T, Guentert TW. Binding of drugs in milk: the role of casein in milk protein binding. Pharm Res. juin 1990;7(6):633-7.

42. Anderson GD. Using pharmacokinetics to predict the effects of pregnancy and maternal-infant transfer of drugs during lactation. Expert Opin Drug Metab Toxicol. déc 2006;2(6):947-60.

43. Ansell C, Moore A, Barrie H. Electrolyte pH changes in Human Milk. Pediatr Res. déc 1977;11(12):1177-9.

44. Polin RA, Abman SH, Rowitch DH, Benitz WE. Fetal and neonatal physiology. 6e éd. Philadelphia: Elsevier, Inc; 2021.

45. Atkinson HC, Begg EJ. Prediction of drug distribution into human milk from physicochemical characteristics. Clin Pharmacokinet. févr 1990;18(2):151-67.

46. Anderson P, Sauberan J. Modeling drug passage into human milk. Clin Pharmacol Ther. juill 2016;100(1):42-52.

47. Neville MC, Keller R, Seacat J, Lutes V, Neifert M, Casey C, et al. Studies in human lactation: milk volumes in lactating women during the onset of lactation and full lactation. The American Journal of Clinical Nutrition. 1 déc 1988;48(6):1375-86.

48. Begg EJ, Duffull SB, Hackett LP, Ilett KF. Studying drugs in human milk: time to unify the approach. J Hum Lact. nov 2002;18(4):323-32.

49. Verstegen RHJ, Ito S. Drugs in lactation. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 1 mars 2019;45(3):522-31.

50. Delange F, Chanoine JP, Abrassart C, Bourdoux P. Topical iodine, breastfeeding, and neonatal hypothyroidism. Arch Dis Child. janv 1988;63(1):106-7.

51. Hummels H, Bertholee D, van der Meer D, Smit JP, Wilffert B, ter Horst P. The quality

of lactation studies including antipsychotics. Eur J Clin Pharmacol. déc 2016;72(12):1417-25.
52. Astrup-Jensen A, Bates CJ, Begg EJ, Edwards S, Lazarus C, Matheson I, et al. Drugs and Human Lactation: A comprehensive guide to the content and consequences of drugs, micronutrients, radiopharmaceuticals and environmental and occupational chemicals in human milk. 2e éd. Amsterdam ; New York: Elsevier Science; 1996. 712 p.
53. Larsen ER, Damkier P, Pedersen LH, Fenger-Gron J, Mikkelsen RL, Nielsen RE, et al. Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding. Acta Psychiatrica Scandinavica. sept 2015;132:1-28.
54. Sala-Vila A, Castellote AI, Rodriguez-Palmero M, Campoy C, López-Sabater MC. Lipid composition in human breast milk from Granada (Spain): Changes during lactation. Nutrition. avr 2005;21(4):467-73.
55. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. Revue Francophone Internationale de Recherche Infirmière. mars 2017;3(1):19-24.
56. Kacirova I, Grundmann M, Brozmanova H. Valproic acid concentrations in nursing mothers, mature milk, and breastfed infants in monotherapy and combination therapy. Epilepsy & Behavior. juin 2019;95:112-6.
57. Kacirova I, Grundmann M, Brozmanova H. Valproic Acid Concentrations in Mothers, Colostrum and Breastfed Infants during the Early Postpartum Period: Comparison with Concentrations Determined during Delivery and in the Mature Milk Period. Pharmaceutics. 3 déc 2021;13(12):2074.
58. Kacirova I, Grundmann M, Brozmanova H. Therapeutic monitoring of carbamazepine and its active metabolite during the 1st postnatal month: Influence of drug interactions. Biomedicine & Pharmacotherapy. mai 2021;137:111412.
59. Kacirova I, Grundmann M, Brozmanova H. A Short Communication: Lamotrigine Levels in Milk, Mothers, and Breastfed Infants During the First Postnatal Month. Therapeutic Drug Monitoring. juin 2019;41(3):401-4.
60. Yazdani-Brojeni P, Tanoshima R, Taguchi N, Garcia-Bournissen F, Wallach I, Moretti ME, et al. Quetiapine Excretion Into Human Breast Milk: Journal of Clinical Psychopharmacology. août 2018;38(4):362-4.
61. Kohn E, Dinavitser N, Berlin M, Brandriss N, Bar-Chaim A, Gueta I, et al. Magnitude of Lamotrigine Exposure Through Breastfeeding. Breastfeeding Medicine. 19 janv 2022;bfm.2021.0304.
62. Tunnessen WW, Hertz CG. Toxic effects of lithium in newborn infants: a commentary.

J Pediatr. oct 1972;81(4):804-7.
63. Viguera AC, Newport DJ, Ritchie J, Stowe Z, Whitfield T, Mogielnicki J, et al. Lithium in Breast Milk and Nursing Infants: Clinical Implications. Am J Psychiatry. 2007;4.
64. Tanaka T, Moretti ME, Verjee ZH, Shupak M, Ivanyi KE, Ito S. A pitfall of measuring lithium levels in neonates. Ther Drug Monit. déc 2008;30(6):752-4.
65. Alexander FW. Sodium valproate and pregnancy. Arch Dis Child. mars 1979;54(3):240.
66. Dickinson RG, Harland RC, Lynn RK, Smith WB, Gerber N. Transmission of valproic acid (Depakene) across the placenta: half-life of the drug in mother and baby. J Pediatr. mai 1979;94(5):832-5.
67. von Unruh GE, Froescher W, Hoffmann F, Niesen M. Valproic acid in breast milk: how much is really there? Ther Drug Monit. 1984;6(3):272-6.
68. Tsuru N, Maeda T, Tsuruoka M. Three Cases of Delivery under Sodium Valproate—Placental Transfer, Milk Transfer and Probable Teratogenicity of Sodium Valproate—. Psychiatry Clin Neurosci. mars 1988;42(1):89-96.
69. Pynnönen S, Sillanpää M. CARBAMAZEPINE AND MOTHER'S MILK. The Lancet. sept 1975;306(7934):563.
70. Pynnönen S, Kanto J, Sillanpää M, Erkkola R. Carbamazepine: placental transport, tissue concentrations in foetus and newborn, and level in milk. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). sept 1977;41(3):244-53.
71. Froescher W, Eichelbaum M, Niesen M, Dietrich K, Rausch P. Carbamazepine Levels in Breast Milk: Therapeutic Drug Monitoring. sept 1984;6(3):266-71.
72. Merlob P, Mor N, Litwin A. Transient Hepatic Dysfunction in an Infant of an Epileptic Mother Treated with Carbamazepine during Pregnancy and Breastfeeding. Reed MD, éditeur. Ann Pharmacother. déc 1992;26(12):1563-5.
73. Brent NB, Wisner KL. Fluoxetine and Carbamazepine Concentrations in a Nursing Motier/Infant Pair. Clin Pediatr (Phila). janv 1998;37(1):41-4.
74. Shimoyama R, Ohkubo T, Sugawara K. Monitoring of carbamazepine and carbamazepine 10,11-epoxide in breast milk and plasma by high-performance liquid chromatography. Ann Clin Biochem. 1 mars 2000;37(2):210-5.
75. Rambeck B, Kurlemann G, May TW, J□rgens U, Stodieck SRG. Concentrations of lamotrigine in a mother on lamotrigine treatment and her newborn child. European Journal of Clinical Pharmacology. 20 mars 1997;51(6):481-4.
76. Tomson T, Ohman I, Vitols S. Lamotrigine in Pregnancy and Lactation: A Case Report. Epilepsia. sept 1997;38(9):1039-41.

77. Ohman I, Vitols S, Tomson T. Lamotrigine in Pregnancy: Pharmacokinetics During Delivery, in the Neonate, and During Lactation. Epilepsia. juin 2000;41(6):709-13.
78. Newport DJ, Pennell PB, Calamaras MR, Ritchie JC, Newman M, Knight B, et al. Lamotrigine in Breast Milk and Nursing Infants: Determination of Exposure. Pediatrics. 1 juill 2008;122(1):e223-31.
79. Fotopoulou C, Kretz R, Bauer S, Schefold JC, Schmitz B, Dudenhausen JW, et al. Prospectively assessed changes in lamotrigine-concentration in women with epilepsy during pregnancy, lactation and the neonatal period. Epilepsy Research. juill 2009;85(1):60-4.
80. Nordmo E, Aronsen L, Wasland K, Småbrekke L, Vorren S. Severe Apnea in an Infant Exposed to Lamotrigine in Breast Milk. Ann Pharmacother. nov 2009;43(11):1893-7.
81. Paulzen M, Stingl JC, Augustin M, Saßmannshausen H, Franz C, Gründer G, et al. Comprehensive Measurements of Intrauterine and Postnatal Exposure to Lamotrigine. Clin Pharmacokinet. avr 2019;58(4):535-43.
82. Lutz UC, Hiemke C, Wiatr G, Farger G, Arand J, Wildgruber D. Aripiprazole in Pregnancy and Lactation: A Case Report. Journal of Clinical Psychopharmacology. avr 2010;30(2):204-5.
83. Nordeng H, Gjerdalen G, Brede WR, Michelsen LS, Spigset O. Transfer of aripiprazole to breast milk: a case report. J Clin Psychopharmacol. avr 2014;34(2):272-5.
84. Schlotterbeck P, Leube D, Kircher T, Hiemke C, Gründer G. Aripiprazole in human milk. Int J Neuropsychopharmacol. juin 2007;10(3):433.
85. Ambresin G, Berney P, Schulz P, Bryois C. Olanzapine excretion into breast milk: a case report. J Clin Psychopharmacol. févr 2004;24(1):93-5.
86. Gardiner SJ, Kristensen JH, Begg EJ, Hackett LP, Wilson DA, Ilett KF, et al. Transfer of olanzapine into breast milk, calculation of infant drug dose, and effect on breast-fed infants. Am J Psychiatry. août 2003;160(8):1428-31.
87. Whitworth A, Stuppaeck C, Yazdi K, Kralovec K, Geretsegger C, Zernig G, et al. Olanzapine and breast-feeding: changes of plasma concentrations of olanzapine in a breast-fed infant over a period of 5 months. J Psychopharmacol. janv 2010;24(1):121-3.
88. Stiegler A, Schaletzky R, Walter G, Wüst R, Abele H, Goelz R, et al. Olanzapine treatment during pregnancy and breastfeeding: a chance for women with psychotic illness? Psychopharmacology. août 2014;231(15):3067-9.
89. Croke S, Buist A, Hackett LP, Ilett KF, Norman TR, Burrows GD. Olanzapine excretion in human breast milk: estimation of infant exposure. Int J Neuropsychopharmacol. sept 2002;5(3):243-7.

90. Lutz UC, Wiatr G, Orlikowsky T, Gaertner H-J, Bartels M. Olanzapine treatment during breast feeding: a case report. Ther Drug Monit. juin 2008;30(3):399-401.

91. Manouilenko I, Öhman I, Georgieva J. Long-acting olanzapine injection during pregnancy and breastfeeding: a case report. Arch Womens Ment Health. oct 2018;21(5):587-9.

92. Rampono J, Kristensen JH, Ilett KF, Hackett LP, Kohan R. Quetiapine and Breast Feeding. Ann Pharmacother. avr 2007;41(4):711-4.

93. Pastol J, Le Marois M, Guilhaumou R, Blin O, Belzeaux R. Measuring drug concentrations in breast milk to improve therapeutic monitoring and patient adherence in bipolar disorder: A case report. Aust N Z J Psychiatry. janv 2022;56(1):96.

94. Ilett KF, Hackett LP, Kristensen JH, Vaddadi KS, Gardiner SJ, Begg EJ. Transfer of risperidone and 9-hydroxyrisperidone into human milk. Ann Pharmacother. févr 2004;38(2):273-6.

95. Aichhorn W, Stuppaeck C, Whitworth AB. Risperidone and breast-feeding. J Psychopharmacol (Oxford). mars 2005;19(2):211-3.

96. Weggelaar NM, Keijer WJ, Janssen PKC. A case report of risperidone distribution and excretion into human milk: how to give good advice if you have not enough data available. J Clin Psychopharmacol. févr 2011;31(1):129-31.

97. Breastfeeding [Internet]. [cité 19 avr 2021]. Disponible sur: https://www.who.int/westernpacific/health-topics/breastfeeding

98. Hale TW. Hale's medications & mothers' milk, 2019: a manual of lactational pharmacology. 2019.

99. Uguz F, Orsolini L, éditeurs. Perinatal Psychopharmacology [Internet]. Springer International Publishing; 2019 [cité 26 janv 2020]. Disponible sur: https://www.springer.com/gp/book/9783319929187

100. Damkier P, Videbech P, Larsen ER. Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding. Acta Psychiatrica Scandinavica. mai 2016;133(5):429-30.

101. Imaz ML, Torra M, Soy D, García-Esteve L, Martin-Santos R. Clinical Lactation Studies of Lithium: A Systematic Review. Frontiers in Pharmacology [Internet]. 10 sept 2019 [cité 10 nov 2019];10. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2019.01005/full

# 6 Annexe

**Annexe 1 : Épisode maniaque**

A. Une période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée, expansive ou irritable de façon anormale et persistante, avec une augmentation anormale et persistante de l'activité orientée vers un but ou de l'énergie, persistant la plupart du temps, presque tous les jours, pendant au moins une semaine (ou toute autre durée si une hospitalisation est nécessaire).

B. Au cours de cette période de perturbation de l'humeur et d'augmentation de l'énergie ou de l'activité, au moins 3 des symptômes suivants (4 si l'humeur est seulement irritable) sont présents avec une intensité significative et représentent un changement notable par rapport au comportement habituel :
   1. Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
   2. Réduction du besoin de sommeil (par exemple le sujet se sent reposé après seulement 3 heures de sommeil).
   3. Plus grande communicabilité que d'habitude ou désir constant de parler.
   4. Fuite des idées ou sensation subjective que les pensées défilent.
   5. Distractibilité (c'est-à-dire que l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou non pertinents) rapportée ou observée.
   6. Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuelle) ou agitation psychomotrice (c'est-à-dire activité sans objectif, non orientée vers un but).
   7. Engagement excessif dans les activités un potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).

C. La perturbation de l'humeur est suffisamment grave pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel ou des activités sociales, ou pour nécessiter une hospitalisation afin de prévenir des conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui, ou bien il existe des caractéristiques psychotiques.

D. L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (par exemple donnant lieu à abus, médicaments ou autre traitement) ou à une autre affection médicale.

   N.B. : un épisode maniaque complet qui apparaît au cours d'un traitement antidépresseur (par exemple médicaments, sismothérapie) mais qui persiste et remplit les critères complets d'un épisode au-delà du simple effet physiologique de ce traitement doit être considéré comme un épisode maniaque et conduire, par conséquent un diagnostic de trouble bipolaire I

N.B : Les critères A à D définissent un épisode maniaque. Au moins avec épisode maniaque au cours de la vie est nécessaire pour le diagnostic de trouble bipolaire de type I.

**Annexe 2 : Épisode hypomaniaque :**

A. Une période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée, expansive ou irritable de façon anormale et persistante, avec une augmentation anormale et persistante de l'activité orientée vers un but ou de l'énergie, persistant la plupart du temps, presque tous les jours, pendant au moins 4 jours consécutifs.

B. Au cours de cette période de perturbation de l'humeur et d'augmentation de l'énergie ou de l'activité, au moins 3 des symptômes suivants (4 si l'humeur est seulement irritable) sont présents avec une intensité significative et représentent un changement notable par rapport au comportement habituel :
   1. Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
   2. Réduction du besoin de sommeil (par exemple le sujet se sent reposé après seulement 3 heures de sommeil).
   3. Plus grande communicabilité que d'habitude ou désir constant de parler.
   4. Fuite des idées ou sensation subjective que les pensées défilent.
   5. Distractibilité (c'est-à-dire que l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou non pertinents) rapportée ou observée.
   6. Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuelle) ou agitation psychomotrice (c'est-à-dire activité sans objectif, non orientée vers un but).
   7. Engagement excessif dans les activités un potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).
C. L'épisode s'accompagne de modification indiscutable du fonctionnement, qui diffère de celui du sujet hors période symptomatique.
D. La perturbation de l'humeur et la modification du fonctionnement sont manifestes pour les autres.
E. La sévérité de l'épisode n'est pas suffisante pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel ou social, ou pour nécessité une hospitalisation. S'il existe des caractéristiques psychotiques, l'épisode est, par définition, maniaque.
F. L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (par exemple donnant lieu à abus, médicaments ou autre traitement).
   N.B. : un épisode hypomaniaque complet qui apparaît au cours d'un traitement antidépresseur (par exemple médicaments, sismothérapie) mais qui persiste et remplit les critères complets d'un épisode au-delà du simple effet physiologique de ce traitement doit être diagnostiqué comme un épisode hypomaniaque. Toutefois la prudence s'impose car un ou deux symptômes (en particulier une augmentation de l'irritabilité, de la nervosité ou de l'agitation après la prise d'un antidépresseur) ne sont pas suffisants pour un diagnostic d'épisode hypomaniaque, et ne sont pas obligatoirement indicatifs d'une diathèse bipolaire.

N.B. : Les critères A à F définissent un épisode hypomaniaque. Les épisodes hypomaniaques sont fréquents dans les troubles bipolaires I mais ne sont pas nécessaires pour poser ce diagnostic.

**Annexe 3 : Épisode dépressif caractérisé**

A. Au moins cinq des symptômes suivants sont présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et représentent un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit entre parenthèses (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.
   N.B. : Ne pas inclure des symptômes qui sont manifestement imputables à une autre infection médicale.
   1. Humeur dépressive présente quasiment toute la journée presque tous les jours, signalée par la personne (par exemple se sent triste, vide ou sans espoir) ou observée par les autres (par exemple pleurs).
   2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités quasiment toute la journée, presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres).
   3. Perte au gain de poids significatif en l'absence de régime (par exemple modification du poids corporel excédant 5 % en un mois), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.
      (N.B. : Chez l'enfant prendre en compte l'absence de prise de poids attendue).
   4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
   5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
   6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
   7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se reprocher ou se sentir coupable d'être malade).
   8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
   9. Pensée de mort récurrente (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrente sans plan précis, tentative de suicide ou plan précis de se suicider.
B. Les symptômes induisent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
C. L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou d'une autre affection médicale.

N.B. : Les critères A à C définissent un épisode dépressif caractérisé. Les épisodes dépressifs caractérisés sont fréquents au cours du trouble bipolaire I mais leur présence n'est pas requise pour son diagnostic.

N.B. : Les réponses à une perte significative (par exemple deuil, ruine, perte au cours d'une catastrophe naturelle, maladie grave ou handicap) peuvent comprendre des sentiments de tristesse intense, des ruminations à propos de la perte, une insomnie, un manque d'appétit et une perte de poids, symptômes inclus dans le critère A et évoquant un épisode dépressif. Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou jugés appropriés compte-tenu de la perte, la présence d'un épisode dépressif caractérisé, en plus de la réponse normale à une perte importante, doit être considérée attentivement. Cette décision fait d'appel au jugement clinique qui tiendra compte des antécédents de la personne et des normes culturelles de l'expression de la souffrance dans un contexte de perte.

## Annexe 5

Check for updates



ANZJP

Australian & New Zealand Journal of Psychiatry
2022, Vol. 56(1) 96–100

© The Royal Australian and
New Zealand College of Psychiatrists 2021
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
journals.sagepub.com/home/anp
SAGE

# Letters

## Measuring drug concentrations in breast milk to improve therapeutic monitoring and patient adherence in bipolar disorder: A case report

*Julia Pastol[1,2], Marguerite Le Marois[3,4], Romain Guilhaumou[3], Olivier Blin[3] and Raoul Belzeaux[1,2,4]*

[1]Pôle de psychiatrie, Hôpital Sainte-Marguerite, AP-HM, Marseille, France
[2]Fondation Fondamental, Créteil, France
[3]Service de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance, AP-HM, Marseille, France
[4]Aix Marseille Université, CNRS, Institut de Neurosciences de la Timone (INT) – UMR7289, Marseille, France

**Corresponding author:**
Raoul Belzeaux, Pôle de psychiatrie, Hôpital Sainte-Marguerite, AP-HM, 270 bd Sainte Marguerite, Marseille 13009, France.
Email: Raoul.belzeaux@ap-hm.fr

DOI: 10.1177/00048674211010340

To the Editor

For patients suffering from bipolar disorder, the risk of relapse during postpartum period is significantly increased. Therefore, international treatment guidelines recommend mood stabilizers to be prescribed during this period (Belzeaux et al., 2019). As exclusive breastfeeding is recommended by the World Health Organization (WHO), some patients choose this way of feeding for their infant. However, treatment's ingestion through breast milk may have an impact on child's physiology and development and should thus be closely monitored.

We report the case of a 44-year-old primiparous woman who suffers from bipolar I disorder and exclusively breastfeeds her child. Quetiapine was introduced after a major depressive episode that occurred in the sixth month of pregnancy. This drug was chosen because of its favourable risk–benefit balance during pregnancy. After delivery, she maintained her treatment with quetiapine (300 mg/day, extended-release tablets) and had no mood relapse. We measured quetiapine levels twice in mother's blood and breast milk. The goal of this specific monitoring was to guide our therapeutic strategy, to monitor child's exposure to medication and to reassure the patient. Concentrations in milk and plasma were determined by the same ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UHPLC/MS/MS) analytical method. The daily dose ingested by the child was estimated assuming that an infant ingests around 150 mL/kg/day of breast milk. One month after birth, after questioning the patient, we discovered that her adherence to medication was mediocre. Thus, it was not surprising that concentrations of quetiapine 17 hours after the last drug intake were 50 ng/mL in mother's blood (below the therapeutic range of 100–500 ng/mL) and undetectable in milk. Three months after birth, concentrations of quetiapine 11 hours after the last intake (at 8:00 a.m.) were 209 ng/mL in mother's blood and 30 ng/mL in milk. The infant weighed 5.6 kg and the relative infant dose (RID) was 0.09%, which was considered as safe because inferior to 10% (Hale's Medications & Mothers' Milk, n.d.). No apparent adverse effect related to quetiapine occurred in her child and his development was normal.

This case suggests that repeated monitoring by drug dosages in mother's blood and milk at different times post-partum allowed to improve the patient's medication adherence. In our case, it helped to reassure the patient that the medication was lowly excreted into breast milk. Coupled with a specialized follow-up, this easy procedure enhances patient monitoring and should be encouraged in our practice.

### Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship and/or publication of this article.

### Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship and/or publication of this article.

### Research Ethics and Patient Consent

No ethical approval was sought, and written consent to publish was obtained from the patient.

### ORCID iD

Julia Pastol https://orcid.org/0000-0002-6061-0607

### References

Belzeaux R, Sanguinetti C, Murru A, et al. (2019) Pharmacotherapy for the peripartum management of bipolar disorder. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 20: 1731–1741.

Hale's Medications & Mothers' Milk (n.d.). Available at: www.halesmeds.com/ (accessed 28 November 2019).

**“ Au moment d’être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j’y manque. ”

www.conseil-national.medecin.fr