

THÈSE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PAR

Christine HECKER-BECHOUCHE

Présentée et soutenue publiquement le 21 Octobre 2005

Allaitement, passage des xénobiotiques de la mère au nourrisson via le lait maternel et aspects pratiques : médicaments du post-partum, hygiène de vie et pathologies maternelles courantes

Président : M. Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie

Membres du Jury : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie

Mlle Marjolaine HERAUD, Pharmacien Biologiste

Introduction

Le choix du mode d'allaitement semble être un choix simple : le sein ou le biberon ? En réalité, ce choix est complexe et subit l'influence de divers facteurs, tels des facteurs socioculturels ou des réactions personnelles à l'égard des deux modes d'allaitement.

Quelque soit le choix des parents, le pharmacien d'officine, en tant que professionnel de santé, se doit de conseiller au mieux les mamans souvent inquiètes. Dans le cas de l'allaitement maternel, ces inquiétudes sont accrues et les femmes qui ont choisi l'allaitement au sein s'engagent davantage dans une recherche d'information.

Dans ce domaine très vaste, nous avons choisi d'orienter notre travail en imaginant le cas de femmes sans pathologie particulière, se posant des questions sur l'allaitement : quel est le bénéfice de l'allaitement maternel ? Les médicaments que je prendrai après l'accouchement peuvent-ils être transmis au bébé ? Je fume en l'absence de mon bébé, cela pose-t-il un problème ? J'ai un rhume, le virus peut-il être transmis par le lait ?

Ainsi, nous étudierons dans un premiers temps le mécanisme de la lactation, la composition et les propriétés du lait maternel, puis nous verrons les différents mécanismes et facteurs intervenant dans le passage des xénobiotiques de la mère vers le nourrisson, enfin nous aborderons les aspects pratiques : la compatibilité entre l'allaitement et des médicaments courants du post-partum, l'allaitement et l'hygiène de vie (tabac, alcool et café) ainsi que le devenir de l'allaitement dans le cas de quelques pathologies maternelles courantes.

I^{ère} Partie : Le Lait Maternel

I - Glande mammaire et lactation

A - La glande mammaire (35) (49) (59) (66)

1. Structure de la glande mammaire

La glande mammaire est une glande intradermique implantée dans le tissu sous-cutané de la paroi thoracique. Elle est constituée d'une série de canaux galactophores (l'arbre galactophore) qui se divisent pour donner naissance à des tubules terminaux qui aboutissent aux acini. L'acinus correspond à l'unité sécrétoire (Fig. 1 et 2).

L'appareil glandulaire du sein est formé de deux types de cellules :

- Les cellules myo-épithéliales, striées longitudinalement, qui recouvrent la face externe des acini et de l'épithélium des canaux galactophores. Celles-ci vont permettre l'excrétion du lait.
- Les cellules épithéliales cubiques à rôle sécrétoire qui se trouvent au niveau des acini.

Le parenchyme glandulaire et les canaux galactophores sont entourés de manchons conjonctivo-adipeux dans lesquels cheminent les nerfs, les vaisseaux sanguins et lymphatiques.

Le tissu adipeux réalise un capitonnage entre la glande et sa gaine fibro-cutanée et est responsable de la morphologie du sein.

2. Développement de la glande mammaire

Le développement de la glande mammaire commence au cours de **la vie embryonnaire**. L'ébauche mammaire dérive de l'ectoderme, elle consiste en un réseau de canaux très peu développés qui sont connectés au téton.

Jusqu'à la puberté, la glande se développe au rythme de la croissance des autres organes, sans régulation hormonale particulière.

À la puberté, sous l'influence des stéroïdes ovariens, des corticoïdes, de l'hormone de croissance et de la prolactine, le réseau de canaux se ramifie et apparaissent à leur extrémités des bourgeons formés de cellules épithéliales.

Au cours de la grossesse, sous l'influence des oestrogènes, de la progestérone, de la prolactine et de l'hormone placentaire lactogène (hCS ou hPL) apparaissent les cellules épithéliales sécrétrices. Ces cellules sont localisées à l'extrémités des canaux, et elles sont organisées en alvéoles (acini). Cette architecture permet aux cellules sécrétrices disposées en épithélium monocouche de prélever efficacement dans la circulation sanguine les éléments précurseurs du lait (acides aminés, glucose, etc.), de les transformer et de déverser le lait dans la lumière des alvéoles.

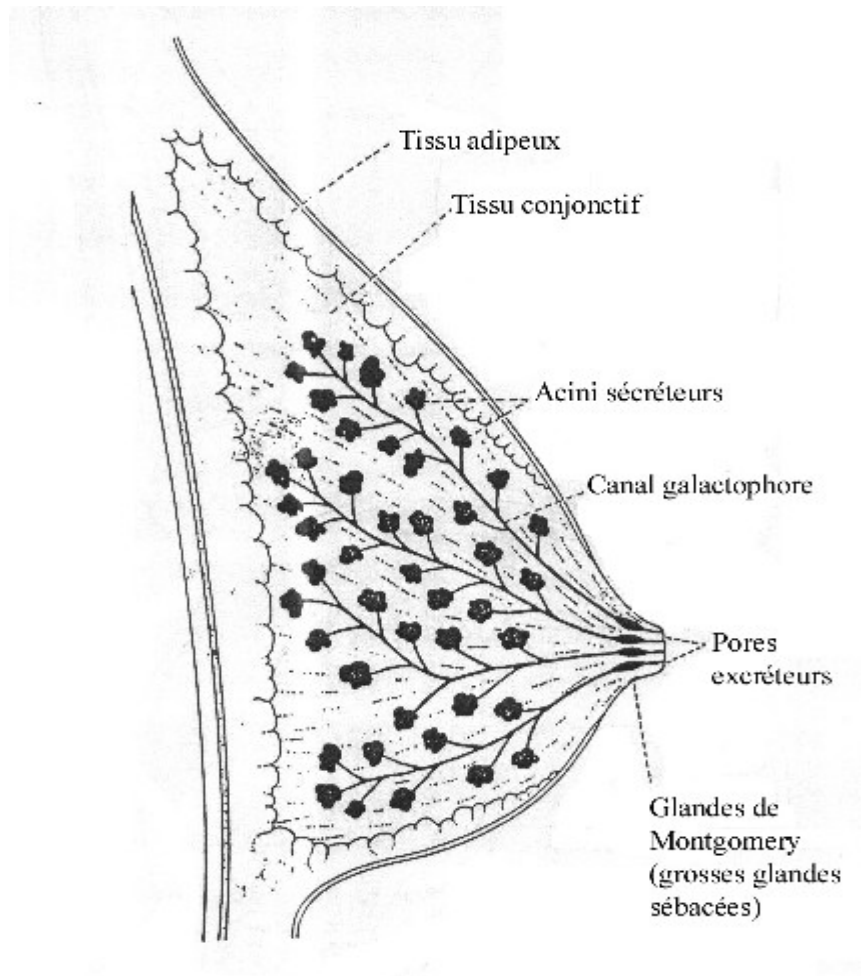


Fig. 1 : Coupe anatomique du sein (56)

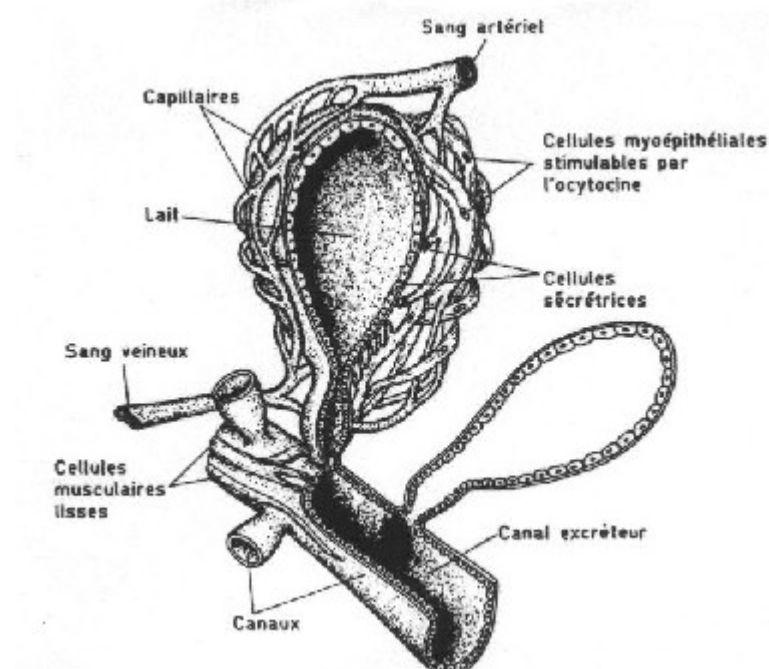


Fig. 2 : Structure d'une alvéole mammaire (35)

À la fin de la grossesse, la majeure partie des alvéoles sont formées et attendent un signal pour commencer à synthétiser du lait.

Après le sevrage, le tissu épithélial sécréteur disparaît et ne subsiste qu'un réseau de canaux à peu près identique à celui qui précédait la première grossesse. Le sein reprend alors sa forme et sa taille originales.

Le cycle de gestation-lactation se traduit donc par une invasion des tissus mammaires annexes par les cellules épithéliales canaliculaires et alvéolaires au cours de la gestation. Les tissus annexes disparaissent donc en partie lors de la grossesse et ils reprennent leur place lors de l'involution du tissu sécréteur qui suit le sevrage (Fig. 3).

B - Physiologie et contrôle hormonal de la lactation (35) (66)

Pendant la grossesse et après l'accouchement se déroulent successivement quatre étapes au niveau du développement histologique et fonctionnel de la glande mammaire.

- la mammogénèse
- la lactogénèse ou phase de montée laiteuse
- la galactopoïèse
- la régression de la glande mammaire

1. La mammogénèse

La glande mammaire achève son développement au cours des **trois premiers mois** de la grossesse. La glande s'hypertrophie, les bourgeons épithéliaux se modifient en acini, les canaux galactophores s'allongent et se ramifient pour donner les canaux excréteurs. Cette hypertrophie se fait aux dépens du tissu interstitiel conjonctivo-adipeux inter-lobulaire qui diminue en même temps que l'appareil vasculaire se développe, créant un contact plus intime entre l'appareil glandulaire et l'appareil vasculaire.

La glande mammaire est essentiellement sous dépendance de trois hormones : oestrogènes, progestérone et prolactine.

Les **oestrogènes** favorisent la vasodilatation et la perméabilité capillaire ainsi que la croissance des canaux galactophores et la prolifération du tissu conjonctif. La **progestérone** stimule la différenciation cellulaire sécrétoire en acini, mais elle inhibe l'action lactogène de la **prolactine**. La prolactine dont l'action est potentialisée par l'hormone de croissance, la cortisone et la thyroxine, stimule la synthèse des protéines de structure. Mais elle ne peut, en raison de l'inhibition exercée par la progestérone circulante,

stimuler la synthèse des produits de sécrétion spécifiques de la lactogénèse (protéines, lipides ou lactose).

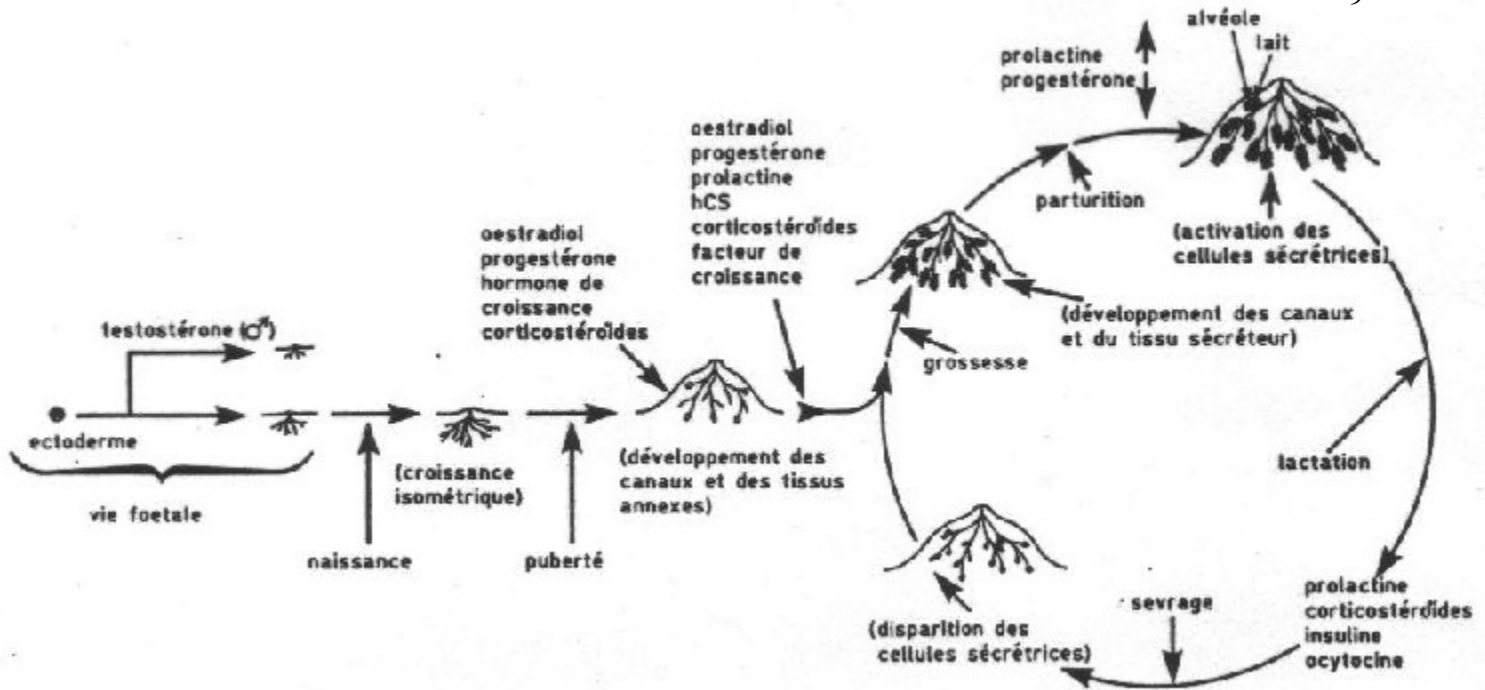


Fig. 3 : Le cycle croissance-activation-involution de la glande mammaire. (35)

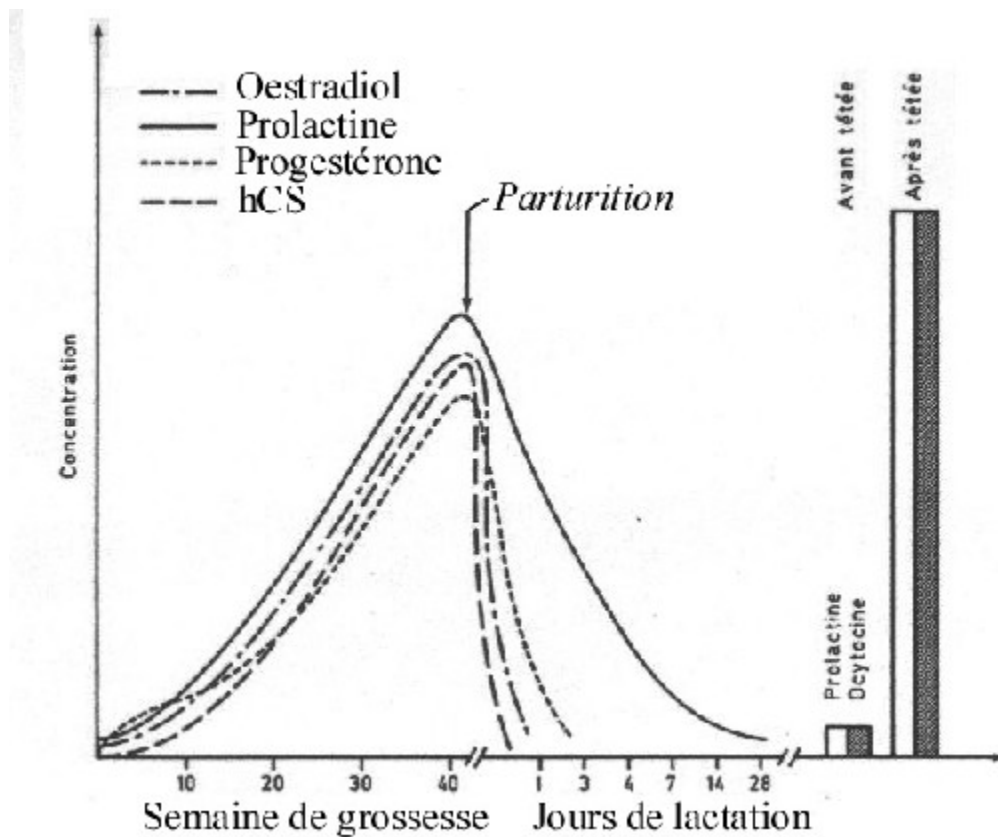


Fig. 4 : Variation des principales hormones impliquées dans le développement et l'activation de la glande mammaire au cours du cycle gestation-lactation chez la

femme. (35)

À partir du quatrième mois de grossesse, la glande mammaire est fonctionnelle. Elle va sécréter le colostrum : c'est la période colostrale. La glande mammaire est "prête" à la lactogénèse mais bloquée par la sécrétion de progestérone placentaire.

2. La lactogénèse ou phase de montée laiteuse

La montée laiteuse a lieu trente à soixante-douze heures après la naissance. Pendant ce délai, le nouveau-né tète le colostrum mais le lait ne jaillit pas encore. La fin de la grossesse se traduit par une chute de la progestérone, qui s'accompagne d'une disparition ou d'une forte diminution de l'hormone lactogène placentaire et des oestrogènes (Fig. 4). C'est essentiellement la chute de progestérone qui déclenche la sécrétion lactée. En effet, cette hormone exerce un double verrou : elle réprime la sécrétion de prolactine par l'hypophyse et elle inhibe plus directement l'action de la prolactine sur son effecteur mammaire. La régulation hormonale se modifie radicalement (suppression du placenta) et un nouveau système régulateur neuro-hormonal se met en place, fondé sur l'interaction mère-bébé : la succion et l'étirement de l'aréole par le bébé stimulent le système hypothalamo-hypophysaire par les baro-récepteurs du mamelons. Ainsi la montée laiteuse est dépendante de trois éléments : la chute des hormones placentaires, la qualité de la stimulation par le bébé ainsi que les émotions maternelles.

Prolactine et **ocytocine** vont agir pour assurer la lactation. La lactogénèse est également sous l'influence de la somatotrophine (STH), de la corticostimuline (ACTH) et de l'insuline.

3. La galactopoïèse

La prolactine assure la production et l'ocytocine la livraison du lait.

La succion du mamelon va par réflexe neuro-hormonal lever l'inhibition hypophysaire au moment des tétées. Ainsi on aura d'une part sécrétion de prolactine par l'antéhypophyse et d'autre part décharges d'ocytocine au niveau de la posthypophyse.

La **prolactine** va stimuler les cellules glandulaire et donc assurer la production du lait. La sécrétion de prolactine est maximale pendant trente à quarante-huit heures après la naissance, initiant la production du lait dans les alvéoles. Par la suite, cette sécrétion de prolactine se maintiendra tant que durera l'allaitement ; la succion du mamelon renforce cette sécrétion, préparant alors la production du lait pour la tétée suivante.

L'**ocytocine** va stimuler les cellules myo-épithéliales qui vont se contracter et chasser les gouttelettes de lait dans les canaux excréteurs jusqu'au mamelon. Ces **flux d'éjection** sont parfois bien perçus par la mère, bien visibles lors d'un écoulement en jet du lait et s'accompagnent plus tard de contractions utérines.

4. Régression de la glande mammaire

L'arrêt de la lactation se fait naturellement lorsqu'il n'y a plus de demande : lorsque cesse la stimulation principale qu'est la tétée. Une diminution progressive du nombre des tétées dans la journée prépare cet arrêt, qui ne sera définitif qu'à la cessation totale des tétées. La glande mammaire va alors involuer, restant un peu plus ferme qu'avant l'allaitement.

II - Le lait maternel

A - Structure du lait (26)

Elle n'est pas homogène mais compartimentée à l'image de la glande mammaire.

Les **globules graisseux**, entourés d'une membrane cellulaire, contiennent dans leur cytoplasme les compartiments lipidiques ainsi que les vitamines liposolubles.

Les **micelles** sont des particules de protéines, essentiellement la caséine à laquelle sont fixés le phosphore et le fer. Les micelles du lait humain sont plus petites que celles du lait de vache et donc plus digeste.

Le **compartiment cellulaire**, représenté essentiellement par les macrophages (80%), est en quantité très élevée, surtout dans le colostrum.

le **compartiment aqueux** (lactosérum) renferme les protéines solubles, le lactose, les oligosaccharides et divers éléments hydrosolubles comme les sels minéraux.

B - Variabilité selon le stade de la lactation (26) (56) (59) (66) (Fig. 5)

On distingue trois types de lait : - le **colostrum** : de la naissance au 5^e jour

- le **lait de transition** : du 5^e au 15^e jour

- le **lait mature** : à partir du 15^e jour

1. Le colostrum

Le colostrum est sécrété dès les premières heures après l'accouchement. C'est un liquide jaune foncé, deux fois plus salé que le lait définitif : c'est un " concentré salé de protéines ". Il est surtout riche en immunoglobulines (jusqu'à 50 g/l), en macrophages qui sont des moyens irremplaçables de défense contre les infections. Il est peu énergétique (adapté aux besoins) : pauvre en lactose et en lipides et peu abondant (175 ml par jour).

Il contient également : - des quantités d'enzymes pour assimiler les graisses ou les caséines alors que les métabolismes du foie sont encore immatures.

- des hormones, comme Epidermal Growth Factor (EGF) qui favorise la

croissance de la muqueuse de l'estomac et de l'intestin du bébé.

- des sels minéraux et des vitamines liposolubles en quantité importante.

Il favorise la croissance du *Lactobacillus bifidus* qui, en tapissant la muqueuse intestinale du bébé, empêche le développement de germes pathogènes. Il est également légèrement laxatif : il facilite l'élimination du méconium (matières fécales du nouveau-né). Il s'agit donc d'un concentré d'éléments irremplaçables.

2. Le lait de transition

Le lait de transition est sécrété du 5^{ème} au 15^{ème} jour : c'est une adaptation progressive aux nouveaux besoins : énergie, volume, métabolisme. Il est produit en quantité plus élevée (500 ml par jour en moyenne), et sa composition change : il devient un fluide orangé qui s'enrichit en graisses et en lactose, donc plus énergétique mais qui s'appauvrit en protéines, immunoglobulines, vitamines liposolubles et sels minéraux. Les sels minéraux passent de 0,39 g/100 ml dans le colostrum à 0,22 g/100 ml dans le lait définitif (cf. Tableau I).

3. Le lait définitif

Quinze jours après l'accouchement, la mère sécrète le lait mature ou lait définitif. Le volume produit est plus important : 700 ml par jour en moyenne, sa teneur en eau est plus importante que dans les laits précédents (87,5 g/100ml de lait). Il est également plus énergétique car les concentrations de lipides et glucides sont plus élevées. Sa composition varie d'une tétée à l'autre et au cours de la tétée (plus riche en graisse en fin de tétée).

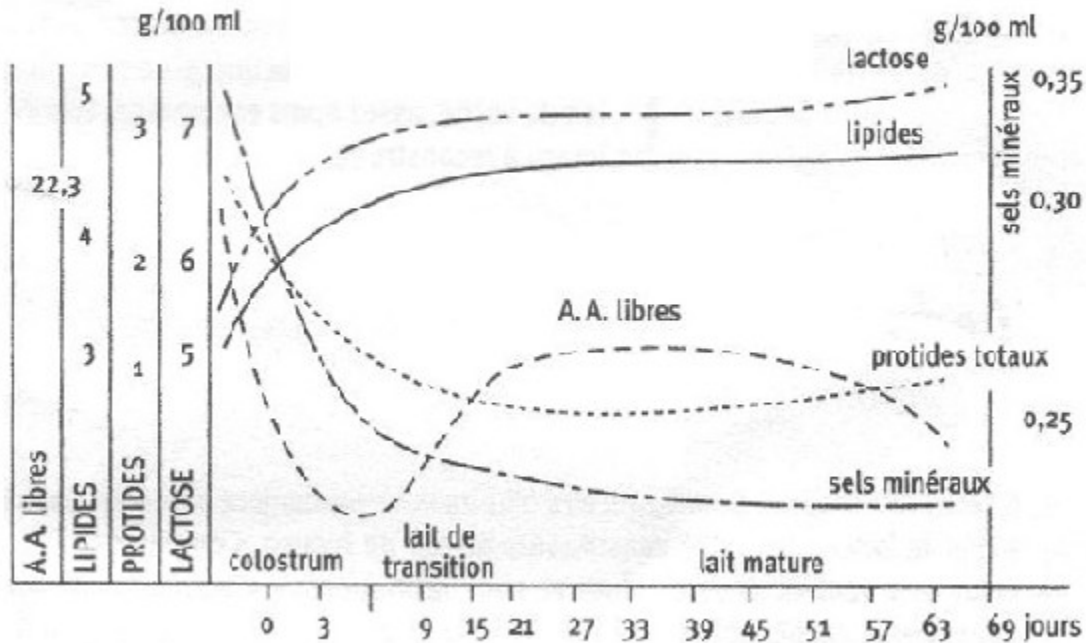


Fig. 5 : Variation des constituants au cours de la maturation du lait de femme
(Valeurs exprimées pour 100 ml). (66)

C - Variabilité selon la durée de la grossesse (26)

Si la mère accouche prématurément, le lait a une composition différente : plus de protéines, moins de lactose, moins de lipides. La membrane des globules graisseux est plus volumineuse et contient plus de triglycérides. Les oligosaccharides et les glycoprotéines favorisent la croissance du lactobacille. Il y a plus de lactoferrine et de lysozyme.

La composition du lait de prématuré convient parfaitement à ses besoins propres. Il est d'ailleurs indispensable de nourrir un prématuré avec du lait maternel. Il est préférable qu'il soit nourri avec le lait de sa mère, plus adapté que le lait de lactarium qui est en fait un "pool" de lait mature.

D- Composition du lait définitif (26) (56) (59) (66) (67)

Nous avons établi un tableau comparatif des compositions globales du colostrum, du lait mature (composition moyenne à un mois) et du lait maternisé.

	Colostrum	Lait de femme	Lait maternisé
CALORIES kcal/l	630	700	670
GLUCIDES g/l	55	70	72

lactose	32	60	72
oligosaccharides	23	10	0
LIPIDES g/l	30	35	35
PROTEINES g/l	23	11	15 à 20
caséine	18	4	8,7
lactalbumine		1,5	
lactotransferrine	4,2	1,2	
lactoglobuline	0	0	
ac. aminés libres	++++	++++	
Immunoglobulines	6	1	
Sels Minéraux mg/l	3900	2200	3000 à 3500
Sodium	500	150	170 à 250
Potassium		450	500 à 700
Calcium		150	400 à 450
Phosphore		2	1,5
Ca/P		1000	0 à 500
VITAMINE D UI/l			

Tableau I : Compositions globales du colostrum, du lait de femme et du lait maternisé (26)

1. Les glucides

Le lait maternel est riche en glucides : 70 g/l qui se composent de lactose (60 g/l) et d'oligosaccharides (10 g/l). Ils représentent 40 % de l'énergie du lait.

Le **lactose** est un disaccharide composé de glucose et de galactose. Il favorise la croissance des bacilles lactiques et l'absorption du calcium. Il est transformé en acide lactique à l'extrémité distale de l'intestin par ces bacilles lactiques, ce qui provoque une acidification de l'intestin. Cette acidification s'oppose à la prolifération de germes dangereux. Le galactose permet la production des galactolipides dont les galactocérébrosides qui ont un rôle important dans les structures nerveuses.

Les **oligosaccharides** (galacto-oligosaccharides essentiellement) servent d'apport énergétique immédiat et favorisent la croissance du *Lactobacillus bifidus* qui intervient dans la protection de la muqueuse intestinale du nouveau-né. Le lait maternisé ne contient pas d'oligosaccharides.

2. Les lipides

Ils représentent 50 % de l'énergie. Leur taux est de 35 g/l en moyenne. Ils sont plus importants en fin de tétée pour provoquer la satiété. Ils sont sous forme de "globules gras" en émulsion fine dans la phase aqueuse, ce qui permet une digestibilité à 90 %.

Les lipides du lait maternel sont répartis en triglycérides (98 %), essentiellement d'acides gras à longue

chaîne polyinsaturée, et en autres lipides tels que les phospholipides et le cholestérol.

- les triglycérides :

Ils représentent 98 % des lipides du lait humain. Les acides gras à longue chaîne sont largement prédominants, les autres acides gras étant des acides gras à chaîne moyenne.

Le lait de femme apporte des acides gras essentiels (non synthétisés par l'organisme) comme l'acide linoléique qui est un précurseur de l'acide arachidonique et de l'acide alpha-linoléique. L'acide arachidonique intervient dans la synthèse des prostaglandines, dans la constitution des membranes cellulaires (cerveau et rétine) ainsi que dans la protection de la myéline.

Les triglycérides servent également de "solvant" pour les vitamines liposolubles A, D, E, K, qui proviennent de l'alimentation de la mère.

- les autres lipides :

Le cholestérol intervient dans la sécrétion des triglycérides. Les phospholipides permettent la formation des membranes cellulaires.

3. Les protides

Le taux des protides est de 8 à 12 g/l. Ils se répartissent essentiellement en caséines et en protéines solubles.

On note ici une particularité du lait humain : absence de beta-lactoglobuline, qui constitue la fraction allergisante majeure du lait de vache. En effet 1 % des enfants allaités artificiellement développent une allergie aux protéines du lait de vache et notamment à la beta-lactoglobuline.

- les caséines

Elles représentent 20 à 40 % du total des protéines. Elles ont principalement un rôle nutritionnel : la beta-caséine se lie au calcium et au phosphore en formant des structures micellaires dont la stabilité serait due à la kappa-caséine. Les structures micellaires coagulent en flocons dans l'estomac d'où une meilleure digestibilité.

Les caséines jouent donc un rôle important dans l'apport phosphocalcique de l'organisme.

- les protéines solubles

Elles représentent 60 à 80 % des protéines. On trouve :

- l' **alpha-lactalbumine** : sa teneur moyenne est de 1,5 g/l.

C'est une protéine qui a un grand pouvoir nutritif : elle intervient dans la synthèse du lactose et dans le transport du calcium. Dans les cellules mammaires sécrétrices, elle se lie à la galactosyl transférase. L'ensemble de ces deux protéines catalyse la réaction de synthèse du lactose.

- la **lactotransferrine** : sa teneur moyenne est de 1 à 2 g/l.

Cette protéine peut fixer deux atomes de fer par molécule. Cependant, elle n'est que partiellement saturée en général. Elle a deux actions principales :

- Elle est capable de transférer son fer aux entérocytes. Elle joue donc un rôle dans l'assimilation du fer.
- Elle a un effet bactériostatique : en effet, elle capte le fer nécessaire à la croissance de certaines bactéries pathogènes.

- les **immunoglobulines** (Ig) : leur teneur moyenne est de 1 g/l dans le lait mature et de 6 g/l dans le colostrum.

On trouve principalement des Ig A s (Ig A sécrétoires), ainsi que des Ig G et Ig M en petite quantité.

Les Ig A s sont résistantes à l'acidité et aux enzymes gastriques. Elles arrivent donc intactes au niveau de la lumière intestinale. Elles ne franchissent pas la barrière intestinale : elles tapissent la muqueuse et ont un rôle protecteur. Elles se lient aux microorganismes dans les voies digestives du nourrisson, les empêchant ainsi de traverser la paroi intestinale et d'atteindre d'autres tissus de l'organisme. Les microorganismes sont entraînés par le flux intestinal et éliminés. La protection s'exerce sur des antigènes présents dans le tractus intestinal de la mère. Nous reverrons plus tard le phénomène de cycle entéro-mammaire.

Le rôle des Ig G et Ig M, beaucoup moins nombreuses, est inconnu.

- les **enzymes** : elles sont en nombre très élevé.

La lipase : elle est sécrétée par la glande mammaire et est activée par les sels biliaires du bébé. Elle supplée la lipase pancréatique encore peu synthétisée à cet âge et permet donc l'hydrolyse des triglycérides au niveau duodéal.

L'amylase : elle joue un rôle dans l'hydrolyse des sucres.

Le lysozyme : Il a une activité bactériostatique et bactériolytique puisqu'il agit par destruction de la paroi, essentiellement des bactéries à Gram positif.

Des enzymes protéolytiques sont également présentes.

- les **peptides** : ils ne sont pas détruits par la digestion.

On trouve parmi eux le ligand de la vitamine B12, de l'acide folique et du Zn. Ils favorisent la résorption intestinale de ces éléments, de plus le ligand de la vitamine B12 a une action bactériostatique car il réduit la quantité de vitamine B12 accessible aux bactéries pathogènes.

- les **facteurs de croissance** :

Le principal est l'Epidermal Growth Factor (EGF) qui assure le renouvellement des entérocytes. On trouve aussi le Nerve Growth Factor.

- les **acides aminés libres** : ils représentent 5 % des protides.

Ils sont facilement résorbables et constituent un "matériau" de construction directement utilisable.

On trouve : - des acides aminés essentiels ne pouvant être synthétisés par l'organisme et devant être apportés par l'alimentation.

- la méthionine, la cystéine et la taurine intervenant dans la neurotransmission au niveau du cerveau et de la rétine. De plus, la taurine se conjugue avec les sels biliaires pour former l'acide taurocholique, qui facilite la résorption des graisses.

- les **protéines plasmatiques** :

Il s'agit principalement de l'albumine sérique qui joue un rôle de ligand pour les vitamines, les enzymes, etc. Mais on trouve également de la céruléoplasmine, de l'haptoglobine, du complément.

4. Les vitamines

Les vitamines sont indispensables au développement du bébé. Leur taux dans le lait peut être parfois faible mais ceci est compensé en général par une excellente résorption. De plus, certaines vitamines sont liées à des ligands et ne sont alors pas prises en compte dans la mesure des concentrations vitaminiques.

- Les vitamines B1, B2, B6, B12 et biotine sont à des concentrations inférieures dans le lait humain par rapport à celles du lait de vache mais elles sont partiellement liées à différentes protéines.

- La vitamine C (5 mg/100 ml) est libre et à des concentrations plus élevées que dans le lait de vache.

- Normalement, la teneur du lait en vitamine D (7 UI/100 ml) ne permet pas un apport suffisant pour prévenir à coup sûr le rachitisme carentiel. Cependant, il est assez rare chez l'enfant nourri au sein. En effet, on a la présence dans le lait maternel d'une vitamine D hydrosoluble sous forme de sulfate, biologiquement active. Il est possible qu'on ait aussi le métabolite actif de la vitamine D (le 1,25 dihydrocholécalférol) dans le lait. Une supplémentation en vitamine D est toutefois nécessaire chez

l'enfant nourri au sein.

- La teneur en vitamine A est suffisante (202 UI/100 ml).
- Par contre le lait maternel est carencé en vitamine K (1,5 g/100ml) : un apport alimentaire est indispensable chez le nourrisson nourri exclusivement au sein pour éviter tout risque de maladie hémorragique.

5. Les sels minéraux et les oligo-éléments

- Les minéraux :

Le nouveau-né a besoin de minéraux pour maintenir sa balance électrolytique (sodium, potassium, chlore) et pour bâtir son squelette (calcium, phosphore, magnésium).

Les taux de sodium, potassium et chlore sont faibles afin de réduire la charge osmotique et d'éviter ainsi toute agression rénale. Les fonctions rénales du prématuré étant immatures, on utilisera préférentiellement le lait maternel.

Les taux de calcium, phosphore et magnésium sont faibles mais ils sont fixés en forte proportion aux caséines : cela réduit leur concentration sous forme libre et augmente leur absorption intestinale. Les apports sont suffisants : il n'y a pas besoin de supplémentation sauf chez le prématuré (Ca : 100 mg/kg/j et P : 60 mg/kg/j).

- Les oligo-éléments :

On note une faible teneur en fer (40 g/100 ml). Cependant sa majeure partie est liée principalement aux caséines et à la couche superficielle des globules graisseux, ainsi qu'à la lactoferrine en moins grande quantité. Son apport est suffisant (peu d'anémies ferriprives) suggérant une excellente biodisponibilité.

De même, la teneur en zinc est faible (117-400 g/100 ml), identique à celle du lait de vache. Les apports restent suffisants et il est mieux résorbé dans le lait maternel grâce à la présence d'un ligand spécifique.

La teneur en cuivre est faible (53-127 g/100 ml) : le cuivre intervient dans le mécanisme de nombreuses enzymes par un mécanisme de transfert d'électrons. L'apport en cuivre du lait maternel est suffisant.

6. Divers composants

- Les nucléotides :

Ils seraient des éléments semi essentiels de l'alimentation du nouveau-né. Les purines et les pyrimidines interviennent tout au long du processus cellulaire, stimulent le développement de la flore intestinale, la synthèse intra hépatique des acides gras poly-insaturés à longue chaîne et favorisent la résorption du fer.

- Les hormones :

Nous savons que sont présentes des hormones de croissance, la thyroxine, la calcitonine, des prostaglandines.

- Les cellules de défense :

Elles sont présentes en très grand nombre, notamment dans le colostrum. On retrouve des macrophages, des polynucléaires neutrophiles, des lymphocytes T, des lymphocytes B. Nous les étudierons plus loin.

E - Propriétés anti-infectieuses du lait maternel (26) (55)

Le lait maternel protège activement le nouveau-né contre les maladies. Il est particulièrement bénéfique au cours des premiers mois de la vie, lorsque le nouveau-né n'a pas encore de défenses efficaces contre les micro-organismes étrangers.

Tous les nouveau-nés sont protégés à la naissance parce que, au cours de la grossesse, les anticorps de la mère sont transmis au fœtus à travers le placenta. Les nouveau-nés nourris au sein reçoivent une protection supplémentaire grâce aux anticorps, aux protéines immunostimulantes et aux cellules immunitaires du lait maternel.

1. Les cellules immunitaires

Les cellules immunitaires sont abondantes dans le lait humain et particulièrement dans le colostrum.

- On retrouve des **neutrophiles**, qui semblent conserver leur activité de phagocytose dans le système digestif des nourrissons. Cependant ils sont moins actifs que les neutrophiles sanguins et disparaissent du lait maternel environ six semaines après la naissance.

- Les **macrophages** sont très abondants dans le colostrum : ils représentent environ 40 % des leucocytes. Ils sont beaucoup plus actifs que les neutrophiles et semblent plus mobiles que dans le sang. Outre leur activité de phagocytose, ils sécrètent du lysozyme et activent d'autres composants du système immunitaire.

- Les **lymphocytes** représentent 10 % des leucocytes du lait. Un cinquième d'entre eux sont des lymphocytes B, qui produisent des anticorps dirigés contre des « microbes » spécifiques. Ils vont migrer de l'intestin de la mère à la glande mammaire et, par leur sécrétion dans le lait vont protéger la muqueuse intestinale de l'enfant : c'est le circuit entéro-mammaire. Les autres sont des lymphocytes T, qui tuent directement les cellules infectées ou émettent des messages chimiques qui activent d'autres constituants

immunitaires. Les lymphocytes T prolifèrent en présence d'organismes tels *Escherichia coli* qui peuvent provoquer de graves maladies des nourrissons.

2. Les facteurs humoraux

- Les anticorps transmis à l'enfant sont adaptés à son cadre de vie. En effet la mère ne fabrique d'anticorps que contre les agents pathogènes de son environnement.

Les anticorps de la classe des immunoglobulines A sécrétoires sont les plus abondants dans le lait maternel. Les **Ig A s** sont formées au niveau de la glande mammaire lors du cycle entéro-mammaire. C'est la composante sécrétoire qui semble protéger les Ig A de la dégradation par les sucs gastriques et les enzymes digestives. Les Ig ne franchissent pas la barrière intestinale et tapissent la muqueuse du tube digestif et de l'appareil respiratoire supérieur exerçant ainsi leur protection. De plus, contrairement à la plupart des autres anticorps, les Ig A s enrayent l'infection sans causer d'inflammation, phénomène de destruction des micro-organismes qui s'attaque parfois aux tissus de l'organisme.

- La **lactoferrine** (ou **lactotransferrine**) a un effet bactériostatique en privant les bactéries du fer nécessaire à leur développement.

- Le **lysozyme** agit par destruction de la paroi des bactéries (entérobacter, germes à Gram positif).

- La **protéine de liaison B12** réduit la quantité de vitamine B12 accessible aux bactéries.

- Les **hormones et facteurs de croissance** accélèrent la maturation du système digestif du nourrisson. Après le développement des membranes, initialement perméables, de l'intestin, le nourrisson devient moins vulnérable aux micro-organismes.

3. Les facteurs biologiques

La digestion du lait laisse dans l'intestin un résidu acide. Cette acidité est responsable d'une accélération du transit et a un effet bactériostatique sur les germes entéropathogènes. Enfin, elle stimule la croissance de *Lactobacillus bifidus*, qui colonise rapidement toute la flore intestinale et inhibe le développement des autres germes.

Conclusion de la première partie

Au cours des trois premiers mois de la grossesse, sous l'influence des œstrogènes, de la progestérone, de la prolactine et de l'hormone placentaire lactogène (hCS), apparaissent les cellules épithéliales sécrétrices qui sont organisées en alvéoles, structure de base sécrétrice de lait de la glande mammaire.

A partir du 4^{ème} mois de grossesse, la glande mammaire est fonctionnelle mais bloquée par la sécrétion de progestérone placentaire. Cette hormone exerce un double verrou : elle réprime la sécrétion de la prolactine par l'hypophyse et inhibe plus directement l'action de la prolactine. Lors de la parturition, la chute des hormones placentaires (progestérone, œstrogènes, hCS) déclenche la sécrétion lactée. Prolactine et ocytocine vont agir pour assurer la lactation : la prolactine est indispensable à l'induction de la sécrétion lactée et à son entretien ; l'ocytocine va stimuler les cellules myo-épithéliales qui vont permettre l'éjection du lait maternel.

On distingue 3 types de lait selon le stade de la lactation : le colostrum (de la naissance au 5^{ème} jour), le lait de transition (du 5^{ème} au 15^{ème} jour) et le lait mature (à partir du 15^{ème} jour). Leur composition et leur quantité varient afin de s'adapter aux besoins spécifiques du nourrisson.

Ainsi, le lait humain apporte un système nutritionnel complet et complexe, incluant des enzymes pour assurer le métabolisme, des transporteurs pour améliorer la résorption, diverses molécules et cellules pour la défense de l'organisme. La protection du nouveau-né contre les agressions est surtout un processus de défense passive par inhibition de la croissance, défaut d'adhésion des germes à la paroi intestinale, lutte contre l'envahissement intestinal par des antigènes étrangers, macromolécules, allergènes alimentaire. Il y a peu de processus de défense active du type médiation de l'inflammation. L'allaitement maternel exerce un effet protecteur vis-à-vis des infections précoces les plus courantes telles que diarrhées, otites, infections respiratoires, infections urinaires. De plus chez l'enfant à risque, l'allaitement exclusif pendant 4 à 6 mois, associé à une diversification tardive et progressive a montré son efficacité dans la prévention des manifestations d'allergie.

C'est tout un ensemble associé à un processus individuel d'immunisation, en permanence adapté au besoin du nouveau-né. Aucune formule industrielle ne peut le remplacer.

II^e Partie : Passage des Médicaments dans le Lait Maternel

I - Généralités sur la diffusion des xénobiotiques dans le lait

Afin de mieux comprendre les effets sur le nourrisson de l'éventuelle prise médicamenteuse chez la mère allaitante, nous allons tout d'abord étudier le passage des médicaments dans le lait.

A - Rappel pharmacocinétique (39) (70)

Il convient de rappeler que la mère absorbe le médicament qui franchit sa muqueuse intestinale en quantité variable. Ce phénomène correspond au processus de **résorption**. La fraction de dose résorbée constitue le coefficient de résorption de la substance médicamenteuse.

Cette barrière franchie, le produit résorbé passe dans la circulation porte avant d'atteindre le foie. L'une des fonctions de cet organe est de transformer le médicament en métabolites d'autant mieux éliminés qu'ils sont plus hydrosolubles. C'est l'**effet de premier passage hépatique**.

La conjonction des deux phénomènes (résorption et premier passage) détermine la quantité de médicament qui atteint la circulation générale. C'est la **biodisponibilité** de la substance médicamenteuse.

Ayant atteint la circulation générale, le médicament entre en contact avec différents constituants de l'organisme :

- tout d'abord avec les éléments sanguins (érythrocytes et protéines plasmatiques) : il en résulte un niveau de fixation érythrocytaire et surtout de fixation protéique, caractéristique du médicament.
- ensuite, avec l'ensemble des organes susceptibles de capter le composé en quantité variable (foie, rein, glande mammaire), c'est la phase de **distribution**.

Par la suite, le composé sera métabolisé (ou non) puis éliminé par différents organes. Les principales voies d'élimination sont l'excrétion urinaire, l'excrétion biliaire, l'excrétion pulmonaire. L'excrétion dans le lait est une voie d'élimination mineure. Elle se fait principalement par diffusion passive. Le lait concentre surtout des produits basiques et des composés lipophiles.

B - Modèle pharmacocinétique (1) (4) (11) (39) (70)

Les variations dans le temps de la concentration plasmatique d'un principe actif sont fonction des vitesses de transfert comprises dans les diverses étapes des phases biopharmaceutiques et pharmacocinétique. Pour expliquer ces variations on utilise des modèles pharmacocinétiques compartimentaux, où l'organisme est représenté par un ou plusieurs compartiments (Fig. 6) qui représentent un ensemble d'organes ou de tissus ayant un débit sanguin similaire et la même affinité pour le principe actif. Chaque compartiment est séparé par une "barrière" physiologique. Ce modèle pharmacocinétique est appliqué à l'étude de la

diffusion des médicaments dans le lait ; le lait constituant un compartiment de l'organisme maternel distinct de celui du plasma avec lequel il est en équilibre. Le médicament peut diffuser de l'un vers l'autre et inversement selon un équilibre où les concentrations de forme libre non ionisée du médicament sont identiques dans les deux compartiments.

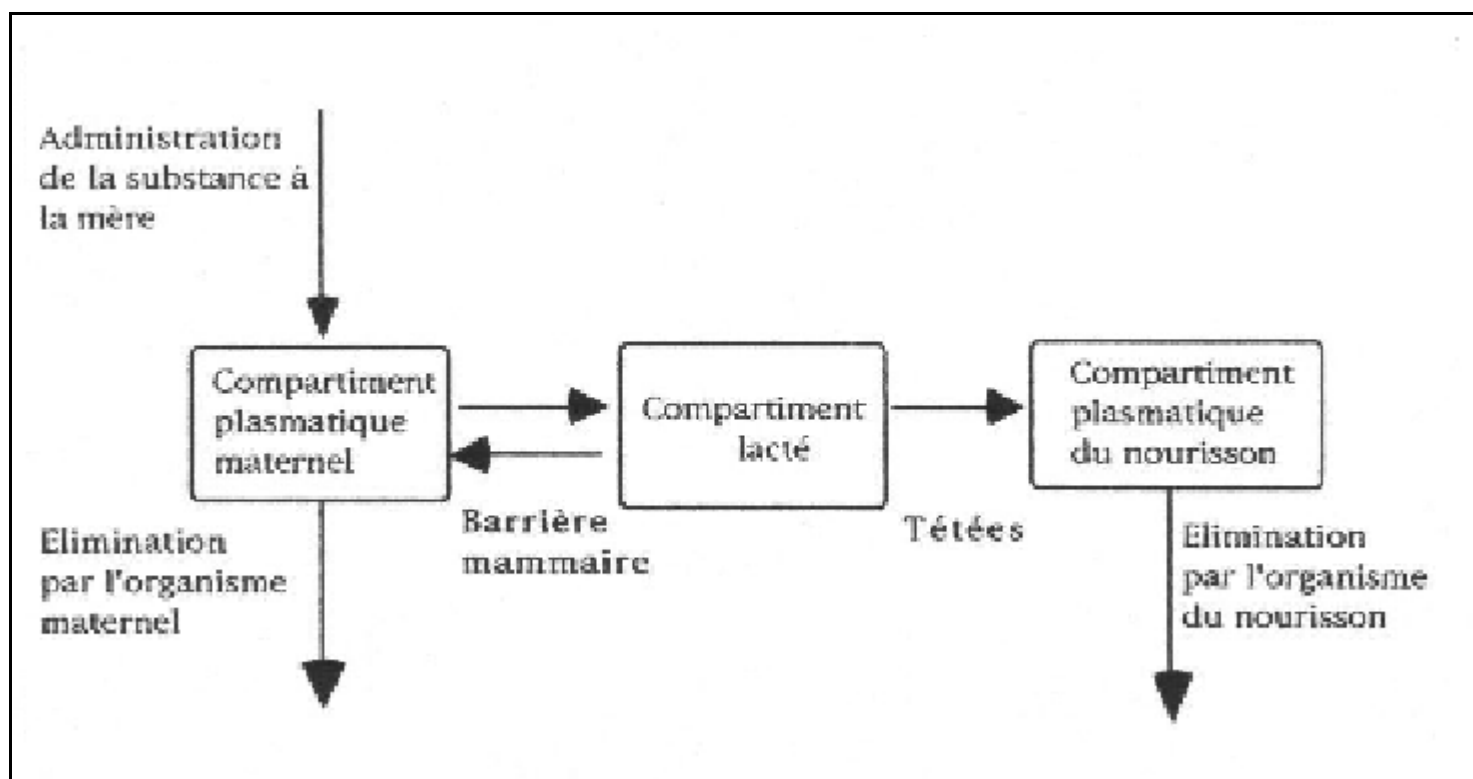


Fig. 6 : Représentation pharmacocinétique du transfert d'une substance par l'intermédiaire du lait. (7)

La barrière mammaire diffère peu des autres barrières de l'organisme : les capillaires sanguins forment un réseau entourant l'alvéole, composée de cellules alvéolaires. Ainsi le médicament sera soumis à trois étapes successives :

- passage de la substance du sang vers l'espace extravasculaire péri-alvéolaire.
- passage de l'espace extravasculaire péri-alvéolaire vers la cellule alvéolaire.
- passage de la cellule alvéolaire vers la lumière alvéolaire et le lait.

Une autre voie est possible : c'est le passage direct de l'espace extravasculaire péri-alvéolaire à la lumière alvéolaire. Nous étudierons les mécanismes de diffusion plus loin.

C - Mécanisme de franchissement de la barrière mammaire par les médicaments (1) (3) (10) (39) (41) (58) (70)

Plusieurs modes de diffusion ont été individualisés mais le plus fréquent correspond à la diffusion passive.

1. La diffusion passive (Fig. 7)

Elle concerne un grand nombre de toxiques. Le passage "passif" (sans consommation d'énergie) dépend du gradient de concentration de part et d'autre de la membrane et de la lipophilie de la substance. La diffusion se fait toujours dans le sens du gradient de concentration : le transfert s'effectue de la région à forte concentration vers la région à faible concentration, de plus cette diffusion est directement proportionnelle au gradient. Ce processus n'est pas saturable et ne donne pas lieu à des phénomènes de compétition.

Les formes ionisées des toxiques, peu liposolubles, ne traversent pratiquement pas la membrane cellulaire, alors que les formes non ionisées, la traversent mieux. Cette diffusion passive concerne donc préférentiellement des substances de poids moléculaire (PM) inférieur à 800 Daltons sous forme non ionisée et liposoluble. Ainsi le mannitol, peu lipophile, passe très peu, l'acide acétylsalicylique, plus lipophile, passe mieux, et le thiopental (barbiturique), très lipophile, encore plus intensément.

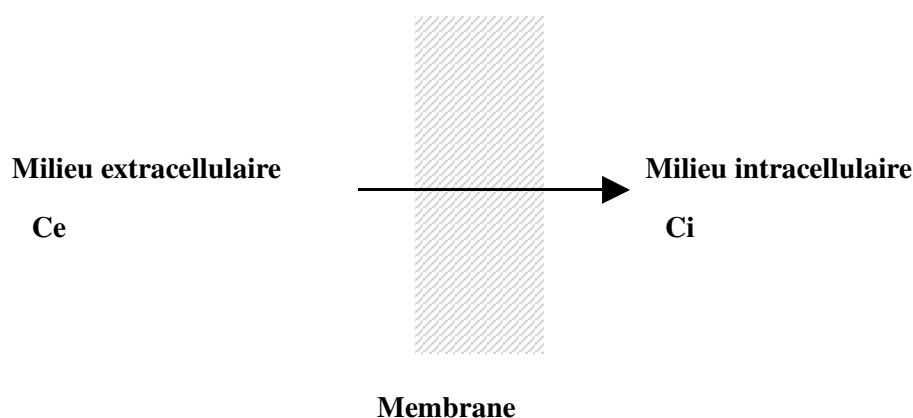


Fig. 7 : Passage transmembranaire par diffusion passive (41)

2. La filtration

Le flux de l'eau au travers des pores membranaires peut produire le passage de toxiques. Les pores de la plupart des cellules ont un diamètre d'environ 4 nm : seuls les toxiques

hydrosolubles de poids moléculaire faible (100-200 Daltons) peuvent les traverser comme l'urée, l'alcool ou les ions.

3. Le transport actif (Fig. 8)

Il implique l'intervention d'un transporteur macromoléculaire situé d'un côté de la membrane. Le complexe ainsi formé diffuse de l'autre côté où la substance transportée est libérée. Le transporteur reprend ensuite sa position initiale et le cycle peut recommencer.

Le transporteur est spécifique pour une molécule ou un groupe de molécules chimiquement apparentées, d'où la possibilité d'observer des phénomènes d'inhibition compétitive et de saturation. Le transport s'effectue contre un gradient de concentration : c'est-à-dire de la région de faible concentration vers la région de forte concentration. Ce mécanisme actif nécessite un apport d'énergie fournie par l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP) sous l'influence d'une ATPase.

Un tel processus intervient dans le fonctionnement normal de l'organisme (pompe à sodium, sécrétion des ions H^+ dans l'estomac, accumulation d'iode dans la thyroïde). Par contre, ce transport actif est très minoritaire pour l'excrétion des médicaments dans le lait (cela concerne l'iode et surtout l'iode radioactif qui se retrouve en concentration supérieure dans le lait par rapport au plasma).

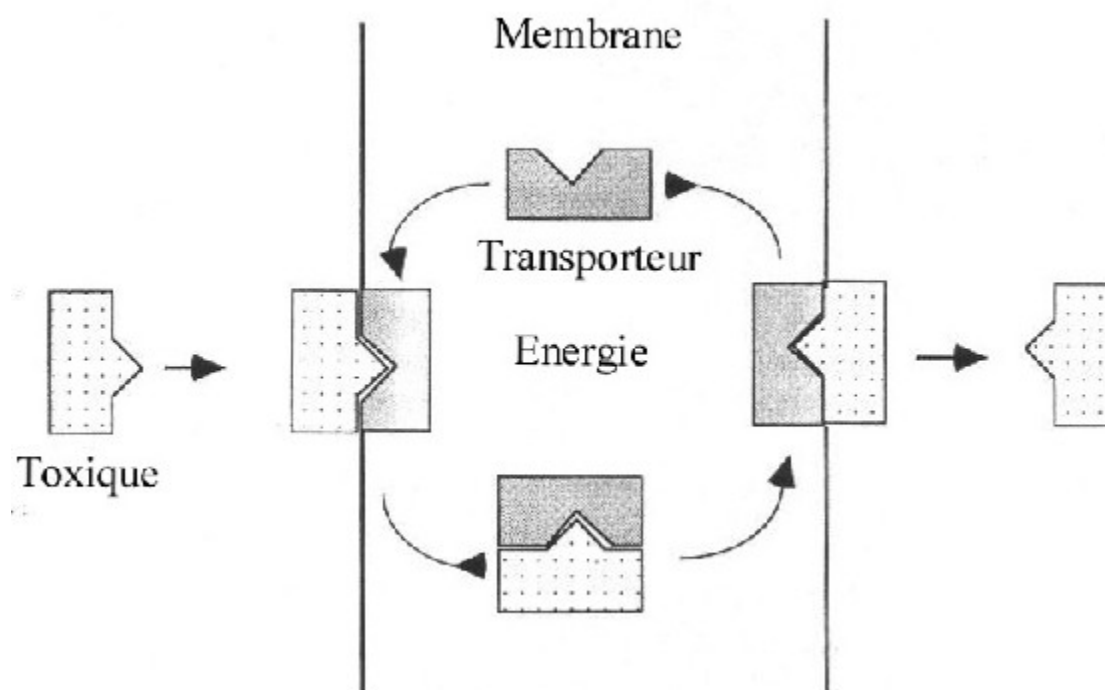


Fig. 8 : Transport actif : implication d'un transporteur macromoléculaire situé d'un côté de la membrane. (70)

4. La diffusion facilitée

La diffusion facilitée est un processus similaire qui, toutefois, ne s'effectue pas contre un gradient de concentration mais dans le sens du gradient. Un apport énergétique est uniquement requis pour le maintien de l'organisation cellulaire. La diffusion s'effectue à vitesse supérieure à celle d'un simple phénomène de diffusion passive mais cette vitesse n'est pas proportionnelle au gradient de concentration. Le transporteur peut être saturé et l'apparition de phénomènes d'inhibition compétitive est possible. La diffusion facilitée permet le passage de molécules inaptes au passage transmembranaire en raison de leur taille et de leur coefficient de partage. Elle est responsable de la pénétration du glucose à l'intérieur des hématies.

5. L'endocytose

Concerne :

- la résorption des particules solides : phagocytose.
- la résorption des particules liquides : pinocytose.

C'est un passage direct : un élément du milieu extracellulaire est capté à un pôle de la cellule par vacuolisation puis rejeté par exocytose au niveau du pôle opposé. Ce phénomène n'intéresse qu'exceptionnellement les médicaments à part ceux de très fort poids moléculaire.

II - Facteurs intervenant dans le passage des xénobiotiques du compartiment maternel au compartiment lacté (8) (60) (61) (62)

Le passage des médicaments dans le lait et leur toxicité pour le nouveau-né font intervenir de nombreux facteurs dépendants de la molécule et de la mère (cf. Fig. 9 p 44) :

A - Facteurs liés à la molécule (5) (6) (7) (29)

Le transfert des médicaments dans le lait maternel suit les lois concernant le passage à travers les membranes biologiques. Il se fait pour la plupart selon un mode de diffusion passive qui est sous la dépendance de paramètres physico-chimiques.

1. État d'ionisation de la molécule

Chaque molécule peut se dissocier en forme ionisée et en forme non ionisée. Seule la **forme non ionisée** peut franchir la paroi membranaire (la forme ionisée est trop peu liposoluble).

Le degré d'ionisation est déterminé par le pKa de la molécule et par le pH du milieu. Le pKa traduit la possibilité de dissociation d'une molécule liée au pH du milieu.

Ainsi on peut écrire selon la loi d'Henderson-Hasselbach :

- substance acide :

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

- substance basique :

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

Comme le pH détermine la concentration de la forme non ionisée, la différence entre les pH plasmatique (7,4) et lacté (6,8) devient importante.

La diffusion dans le lait est habituellement caractérisée par le rapport des concentrations maximales (lait) / (plasma).

En réaménageant les deux équations précédentes, il est possible d'écrire :

$$\frac{\text{substance acide : (lait)}}{\text{(plasma)}} = \frac{1 + 10 (pH \text{ lait} - pKa)}{1 + 10 (pH \text{ sang} - pKa)}$$

$$\frac{\text{substance basique : (lait)}}{\text{(plasma)}} = \frac{1 + 10 (pKa - pH \text{ lait})}{1 + 10 (pKa - pH \text{ sang})}$$

Ces équations ne s'appliquent qu'aux fractions libres des médicaments. Elles permettent de calculer des valeurs théoriques de rapport de concentration (lait) / (plasma).

Cependant, lorsqu'une mesure précise des concentrations réelles peut être déterminée, il est fréquent de constater des différences non négligeables ce qui confirme que bien d'autres éléments sont à considérer dans le passage lacté des médicaments. De nombreux médicaments sont des acides ou des bases faibles et ainsi leur aptitude à diffuser dans le lait sera différente :

- Les substances "bases faibles" ($7 < pKa < 9$) sont peu ionisées dans le plasma et franchissent facilement la barrière mammaire. Ces substances ont tendance à se concentrer dans le lait surtout si celles-ci sont liposolubles. Le rapport de concentration (lait) / (plasma) est supérieur à 1. C'est le cas par exemple de certains β -bloquants : L/P acebutolol = 7,1 ; L/P atenolol = 4,5.

- Les substances "acides faibles" ($3 < pK_a < 7$) sont fortement ionisées au pH plasmatique. De plus leur fixation protéique est importante. On les retrouve à des concentrations faibles ou très faibles dans le lait. Le rapport de concentration (lait) / (plasma) est inférieur à 1. C'est le cas de l'aspirine ($L/P = 0,6$ à 1), du paracétamol ($L/P = 0,76$) et du dextropropoxyphène (utilisé en association avec le paracétamol) ; L/P dextropropoxyphène = $0,5$.

2. Liaison aux protéines plasmatiques et du lait maternel

Seule la fraction non liée aux protéines plasmatiques (albumine) diffuse dans le lait maternel.

Les substances actives fortement liées aux protéines plasmatiques sont par nature peu diffusibles. Elles sont retenues dans le plasma : seule leur fraction libre non ionisée est capable de diffuser dans le lait. Ainsi les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques ($> 90\%$) ont un faible passage lacté (AINS, paroxétine, propranolol, warfarine...)

Une fois parvenues dans le compartiment lacté, les substances peuvent aussi se lier aux protéines du lait (albumine, lactoferrine, immunoglobuline A). Cette capacité de fixation est plus faible dans le lait que dans le plasma : la fixation des médicaments aux protéines du lait correspond à 20 à 60% de celle du plasma en raison d'une moindre teneur du lait en protéines.

3. Liposolubilité (coefficient de partage)

Elle détermine l'importance et la vitesse de passage des médicaments dans le lait maternel. Même sous forme essentiellement non ionisée, un médicament ne franchira quasiment pas la membrane alvéolaire si la liposolubilité est très faible.

En raison de la forte teneur en lipides du lait (beaucoup plus élevée que celle du plasma), la rétention lactée des substances très lipophiles est importante. Les médicaments actifs au niveau du système nerveux central (barbituriques...) ont généralement une structure physico-chimique qui les rend très liposolubles.

4. Poids moléculaire

Les molécules ayant un poids moléculaire inférieur à 200 Daltons franchissent la membrane par les pores aqueux. Elles passent ainsi plus rapidement que celles ayant un poids moléculaire supérieur qui doivent diffuser à travers la membrane lipidique. C'est le cas de l'éthanol qui diffuse très rapidement dans le lait pour atteindre des concentrations similaires à celles du plasma.

Le passage est très difficile pour les molécules de poids moléculaire supérieur à 600 à 1000 Daltons ; pour les substances dont le PM est très élevé ($25\,000$ à $200\,000$ daltons), il n'y a pratiquement pas de passage lacté (insuline, interféron, immunoglobuline, héparines même de bas poids moléculaire).

5. Demi-vie

Elle représente le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique d'une substance diminue de moitié. Plus elle est courte, moins il y a de risque de passage dans le lait.

6. Existence de métabolites actifs

Certaines molécules ont des métabolites actifs qui peuvent avoir une demi-vie plus longue que celle de la substance mère (diazépam, fluoxétine, amitryptiline...) et donc susceptibles de passer dans le lait.

En résumé, l'ensemble des données permet de déduire que les médicaments susceptibles de passage maximal sont des molécules :

- non ionisées
- à caractère basique faible
- très liposolubles
- peu liées aux protéines plasmatiques
- de poids moléculaire faible
- ayant une demi-vie longue.

Ces prévisions pharmacologiques sont théoriques et certaines caractéristiques prédominent par rapport à d'autres pour certains groupes de médicaments. Par exemple, la liaison faible aux protéines plasmatiques est le facteur essentiel de passage pour les β -bloquants (sauf pour le propranolol fortement lié, diffusant peu dans le lait) qui sont par ailleurs des bases faibles.

B - Facteurs liés à la mère (24) (26) (60)

La mère reçoit le médicament sous une forme, par une voie spécifique, selon un horaire et une posologie déterminée. Elle le métabolise et l'élimine éventuellement dans le lait. La composition et la quantité de lait varient d'une mère à l'autre et d'un jour à l'autre.

1. Posologie, voie d'administration

Plus le taux sérique maternel du principe actif ou du métabolite sera élevé, plus on retrouvera une concentration importante dans le compartiment lacté. Une posologie élevée, une administration intraveineuse sont habituellement responsable d'un taux sérique élevé. En conséquence, il semble plus judicieux de préférer une administration de prises plus faibles réparties dans la journée

qu'une prise unique à dose forte sauf pour les substances à demi-vie longue capables de s'accumuler.

2. Horaire

L'heure de la tétée par rapport à l'heure de la prise du médicament est importante. En effet, s'il s'agit d'une administration intraveineuse, on aura un pic de concentration plasmatique juste après l'injection. Par contre s'il s'agit d'une administration par voie orale, le pic de concentration sera en moyenne décalé d'une heure par rapport à l'administration. La demi-vie d'élimination dans le compartiment lacté est le plus souvent mal connue et susceptible d'être plus lente que dans le plasma produisant un décalage possible entre pics sériques et lactés.

En pratique, il est logique de conseiller de prévoir la tétée au moment où la concentration sérique maternelle sera la plus faible, c'est-à-dire juste avant la nouvelle prise médicamenteuse.

3. Métabolisme

La mère assure un métabolisme qui peut conduire à la formation de métabolites pharmacologiquement actifs, inactifs, voire toxiques. Par conséquent si la métabolisation de la molécule ou son élimination par la mère sont ralenties (insuffisance rénale ou hépatique), la quantité de médicament éliminée dans le lait sera supérieure à celle d'une femme sans pathologie.

4. États pathologiques ou psychologiques de la mère

Certains états pathologiques de la mère peuvent entraîner la concentration de substances dans le lait. C'est le cas décrit précédemment des insuffisances rénales ou hépatiques sévères qui augmentent les taux plasmatiques des médicaments normalement métabolisés au niveau du foie ou éliminés sous forme active dans les urines. C'est aussi le cas des hypoprotidémies, des hypoalbuminuries au cours desquelles il y a majoration de la fraction plasmatique libre des médicaments qui diffusent en plus grande proportion.

5. Quantité et qualité du lait excrété

5 - 1 La quantité de lait sécrété dépend de plusieurs paramètres :

- Temps écoulé après l'accouchement :

Il ressort que la production de lait est peu importante les deux premiers jours après l'accouchement (environ 175 ml/jour) du fait de l'action inhibitrice de la progestérone et des oestrogènes. Puis la sécrétion augmente nettement jusqu'au 5^{ème} jour (400 à 500 ml), puis plus lentement jusqu'à la fin du premier mois (700 ml). Ensuite l'augmentation de production sera faible pour atteindre environ 800 ml à 6 mois.

- Nycthémère :

Le volume de lait sécrété est plus important le matin que le soir.

- État pathologique ou psychologique de la mère :

Comme pour de nombreuses régulations hypothalamiques, l'environnement peut jouer un grand rôle pour favoriser ou bloquer la sécrétion d'ocytocine. Plus la mère est calme et reposée, plus son lait sera sécrété en quantité suffisante. Par contre, toute émotion forte et désagréable peut venir bloquer la production de lait. Après quelques semaines, un certain "conditionnement" s'établit rendant la sécrétion moins dépendante des facteurs externes.

5 – 2 La qualité du lait sécrété fait intervenir certains facteurs déjà mentionnés (cf. p. 16 et 18) ainsi que d'autres plus spécifiques.

- Temps écoulé après l'accouchement :

Le colostrum sécrété pendant les trois premiers jours après l'accouchement est riche en protéines, en anticorps et en sels minéraux, pauvre en lipides et en glucides. Son pH est alcalin. La sécrétion du lait définitif se fait à partir de la troisième semaine et fait suite à un lait de transition. Le pH de ce lait varie en fonction des femmes entre 6,35 et 7,65 et en fonction de la durée de l'allaitement (7,2 à 3 minutes ; 7,5 à 15 minutes).

- Nycthémère :

La teneur en lipides est plus élevée le matin que le soir, facilitant ainsi le passage des substances liposolubles.

- Âge de la mère :

La teneur en lipides est plus élevée chez la femme jeune.

- Durée et fréquence des tétées :

La concentration du lait en lipides est deux à trois fois plus importante en fin de tétée qu'au début. Celle des protéines est également plus importante en fin de tétée. La teneur lipidique du lait est plus conséquente si les tétées sont fréquentes.

- Régime diététique de la mère :

Un bon lait ne peut être sécrété que si le régime de la mère est équilibré et suffisant. Si le régime est insuffisant, la mère prend sur ses réserves pour maintenir la qualité et la quantité du lait. Quand celles-ci s'épuisent, la qualité et la quantité du lait peuvent se trouver diminuées.

6. Facteurs externes

- réduisant la lactation :

* tabac : le volume de lait sécrété est moins important d'environ 25 % chez les mères fumeuses que chez celles qui ne fument pas,

* alcool : l'alcool inhibe la sécrétion d'ocytocine et supprime le réflexe d'éjection du lait,

* médicaments : certains médicaments diminuent la lactation soit par restriction hydrique comme les diurétiques, soit par inhibition de la prolactine (oestrogènes, calcitonine, dérivés de l'ergot de seigle...).

- augmentant la sécrétion lactée :

* boissons : la consommation de bière sans alcool semble favoriser la production de prolactine et donc la quantité de lait sécrétée. Il faut déconseiller la consommation de bières alcoolisées car l'alcool inhibe la sécrétion d'ocytocine et donc le réflexe d'éjection du lait.

Un bon allaitement nécessite la prise d'au moins 2 litres d'eau par jour.

* phytothérapie : le cumin, l'ortie blanche et le fenouil sont traditionnellement reconnus comme ayant des propriétés galactogènes.

* médicaments : le métoclopramide, la dompéridone, les anti-H2, les neuroleptiques, la théophylline sont susceptibles d'augmenter la production laiteuse par hyperprolactinémie.

7. Flux sanguin au niveau de la glande mammaire.

La lactation provoque une augmentation du débit sanguin mammaire ce qui conduit au passage d'une plus grande quantité de médicament dans le lait. Le flux sanguin mammaire et la perméabilité capillaire varient (celle-ci est plus grande pendant la phase de sécrétion du colostrum).

En résumé, l'horaire de prise médicamenteuse par rapport à la tétée, la voie d'administration et la posologie du médicament, l'état pathologique ou psychologique de la mère ainsi que la composition et la quantité de lait excrété sont autant de facteurs liés à la mère intervenant dans le passage des xénobiotiques du compartiment maternel au compartiment lacté.

III - Facteurs influençant la cinétique du passage des xénobiotiques du lait maternel chez le nourrisson

(7) (8) (26) (60) (cf. Fig. 9 p 44)

L'enfant est le récepteur involontaire des médicaments pris par la mère. Il réagit différemment d'un adulte car nombre de ses fonctions sont encore immatures.

A - Quantité de lait ingérée

La quantité de substance absorbée est fonction de la quantité de lait ingérée qui peut varier de 300 à 900 ml/jour. D'une manière générale, plus la quantité de lait ingérée sera grande, plus la quantité de médicament absorbée par l'enfant sera importante.

B - Pharmacocinétique spécifique aux nouveau-nés

1. Résorption

La résorption digestive des médicaments peut être très variable en raison de phénomènes physiologiques évolutifs au cours des premiers mois de la vie de l'enfant.

- Modification du pH gastrique

Chez le nouveau-né, à la naissance, le pH est neutre (6 à 8) puis va progressivement diminuer pour atteindre un niveau minimum (entre 1,5 et 3)

entre le 10ème et le 30ème jour. Il remontera par la suite. Cette hypochlorhydrie des premiers jours de la vie peut freiner la résorption des acides faibles (aspirine, AINS, pénicilline...).

Toutefois, ces considérations sont théoriques : les répercussions réelles ne sont pas clairement démontrées d'autant que la résorption se fait essentiellement au niveau intestinal.

- Modification de la vidange gastrique

La vitesse de vidange gastrique est réduite chez le nouveau-né et encore plus chez le prématuré. Elle est influencée par le type d'alimentation : chez le nourrisson nourri au lait maternel, elle devient biphasique (d'abord rapide, puis lente et prolongée) et chez l'enfant nourri au lait artificiel, elle est linéaire. La vitesse de vidange gastrique augmente avec l'âge pour atteindre les valeurs observées chez l'adulte vers 6 à 8 mois.

- Teneur en acides biliaires

La vitesse de synthèse et l'importance du pool d'acides biliaires sont réduites chez le nouveau-né. Les conséquences éventuelles en sont une réduction de la vitesse et de l'intensité de la résorption des médicaments liposolubles.

- Flore digestive

L'importance de la colonisation du tube digestif par la flore intestinale peut influencer l'hydrolyse des métabolites conjugués excrétés par voie biliaire.

- Conséquences

La biodisponibilité des médicaments est modifiée chez le nouveau-né par rapport à un enfant plus âgé. Ces modifications sont toutefois considérées comme mineures.

2. Distribution

La distribution des médicaments est fonction de leur liaison aux protéines plasmatiques et du volume de distribution.

- Liaison aux protéines plasmatiques

la fixation protéique de nombreux médicaments est plus faible chez le nouveau-né que chez l'adulte. La fraction libre circulante, donc active, est donc plus importante chez le nouveau-né.

Cette diminution de liaison aux protéines plasmatiques résulte :

- de la présence d'albumine foetale à faible affinité pour les médicaments
- de la plus faible concentration de l'albumine plasmatique chez le nouveau-né et, encore plus, chez le prématuré
- du pH sanguin relativement acide, surtout chez le prématuré, perturbant l'ionisation des acides faibles et rendant leur fixation à l'albumine plus aléatoire
- de concentrations sanguines de bilirubine libre élevée, capable de se lier à l'albumine et d'y défixer les médicaments liés. Certains médicaments ayant une forte affinité pour l'albumine plasmatique sont capable d'entrer en compétition avec la bilirubine et de la défixer.

Il y a donc un risque soit de surdosage du médicament par augmentation de sa fraction libre soit

d'ictère nucléaire par augmentation de la fraction libre de la bilirubine.

Par exemple, les sulfamides (molécules à caractère acide fortement liées à l'albumine plasmatique), en particulier, sont contre-indiqués pendant les 15 premiers jours de vie du nourrisson car les auteurs (8) estiment « un risque non évalué de compétition avec la bilirubine les 15 premiers jours de vie ».

- Volume de distribution

Le volume de distribution est augmenté chez le nouveau-né. Cette augmentation s'explique d'une part par la diminution de la fixation protéique s'accompagnant d'une augmentation de la fraction libre et d'autre part par l'importance du compartiment hydrique par rapport au tissu adipeux.

- Distribution dans le S.N.C

La barrière hémato-encéphalique est immature à la naissance rendant le compartiment cérébral très perméable aux médicaments durant les premiers jours de vie de l'enfant. ainsi, la bilirubine non conjuguée et des médicaments peuvent franchir cette barrière. Ils peuvent être à l'origine de troubles neurologiques de type convulsif ou d'encéphalopathie : un cas de convulsion a été décrit (8) chez un nouveau-né allaité par une mère prenant de l'indométacine (Indocid®).

3. Métabolisme

Le foie, principal organe de métabolisme des médicaments, n'est pas mature chez le nouveau-né ce qui a pour conséquence une réduction de la clairance. Il y a un risque de surdosage pour les médicaments uniquement épurés par le foie. Nous allons revenir sur les réactions de métabolisme.

Tout d'abord, première étape du métabolisme, la captation des médicaments est moindre chez le nouveau-né due à une plus faible concentration de protéine Y, nécessaire aux hépatocytes.

- Réactions de phase I ou réactions de fonctionnalisation :

Elles sont diminuées chez le nouveau-né en raison d'une faible activité des enzymes impliquées dans ces réactions.

* Hydrolyse

Chez le nouveau-né, pendant le premier mois de la vie les hydrolases sont encore soit à l'état de développement, soit inexistantes.

* Hydroxylation

On constate chez le nouveau-né une faible proportion de produits hydroxylés dans les urines. La capacité d'hydroxylation est réduite.

* Oxydation et réduction

Ces deux types de réaction sont réduits chez le nouveau-né. Les systèmes oxydatifs microsomaux (cytochromes p 450, cytochromes b...) ont été mis en évidence chez le nouveau-né mais leur activité est égale à environ 50 % de la valeur adulte.

- Réactions de phase II ou réactions de conjugaison :

Elles ont pour but d'inactiver les substances en les conjuguant avec le glycolle, l'acide glucuronique, l'ion sulfate, le radical méthyl ou acétyl. La sulfoconjugaison et la glycyconjugaison sont semblables à celles trouvées chez l'adulte alors que la glucuronoconjugaison est réduite en raison d'une déficience en glucuronyltransférase. De même, on constate que les dérivés méthylés éliminés dans l'urine sont en plus faible proportion chez le nouveau-né que chez l'adulte. Pour pallier à ce manque, le nouveau-né développe préférentiellement les autres voies de conjugaison.

Ceci explique que le métabolisme de base se fasse selon des voies différentes selon l'âge.

Un cas d'intoxication au chloramphénicol (41) a entraîné la mort de nouveau-nés et de prématurés auxquels il avait été administré à de trop fortes doses. En effet, chez l'adulte, 90 % de la dose se trouve éliminée sous forme de monoglucuronide. Chez le nouveau-né et chez le prématuré, la glucuronoconjugaison est extrêmement limitée et les fonctions rénales sont immatures, ce qui a entraîné une concentration anormalement élevée et prolongée de chloramphénicol libre expliquant l'intoxication.

4. Élimination

Le rein est le principal organe d'élimination des médicaments. Il est immature à la naissance et les trois types de transfert des médicaments : la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire et la réabsorption tubulaire subissent une maturation postnatale mais à des vitesses différentes.

- la filtration glomérulaire : atteint les valeurs adultes au cours de la 2ème semaine
- la sécrétion tubulaire : atteint les valeurs adultes au cours du 2ème mois
- la réabsorption tubulaire : il n'a pas été démontré de différences en fonction de l'âge.

La diminution de l'excrétion des médicaments, lié à l'immaturité rénale, implique l'administration de doses moindres que chez l'adulte.

L'ensemble des modifications pharmacocinétiques conduit chez le nouveau-né à un accroissement des concentrations actives ainsi qu'à l'allongement de la demi-vie des médicaments.

C - Facteurs individuels

Une augmentation de la toxicité des médicaments peut survenir chez le nouveau-né indépendamment des modifications cinétiques.

1. Imprégnation médicamenteuse *in utero*

Il existe un effet d'imprégnation médicamenteuse *in utero* par les médicaments administrés à la mère. Ceux-ci subissent une dégradation lente chez le nouveau-né après la naissance. Une nouvelle charge médicamenteuse apportée par l'allaitement maternel aggrave encore la situation.

2. Déficit en vitamines

Un déficit en certaines vitamines, notamment D et K accroît la toxicité de certains médicaments apportés par le lait maternel : risque d'hémorragie (rifampicine, antiépileptiques, antivitamines K) ou de rachitisme (barbituriques, phénytoïne, carbamazépine).

3. Anomalies génétiques

Un déficit en G6PD peut exposer l'enfant à un risque d'hémolyse même lorsque la quantité de médicament ingérée est faible (chloramphénicol, phénothiazines, salicylés...).

En résumé, le volume de distribution augmenté des nouveau-nés (liaison aux protéines plasmatiques moindre que chez l'adulte associé à un compartiment aqueux plus important), le métabolisme immature avec certaines enzymes déficientes comme la glucuronyltransférase, l'immaturité de la fonction rénale et certains facteurs individuels comme le déficit en vitamines D et K, rendent possible un risque de surdosage ou d'intoxication par une molécule ayant un passage faible dans le lait maternel. C'est le cas par exemple de la phenindione (Pindione ®) qui a un passage faible dans le lait maternel mais qui pourtant est contre-indiquée pour cause de risque hémorragique chez le nouveau-né. A l'inverse, les macrolides passent en quantité importante dans le lait maternel ($L/P > 2$) mais leur non toxicité autorise la mère à continuer d'allaiter.

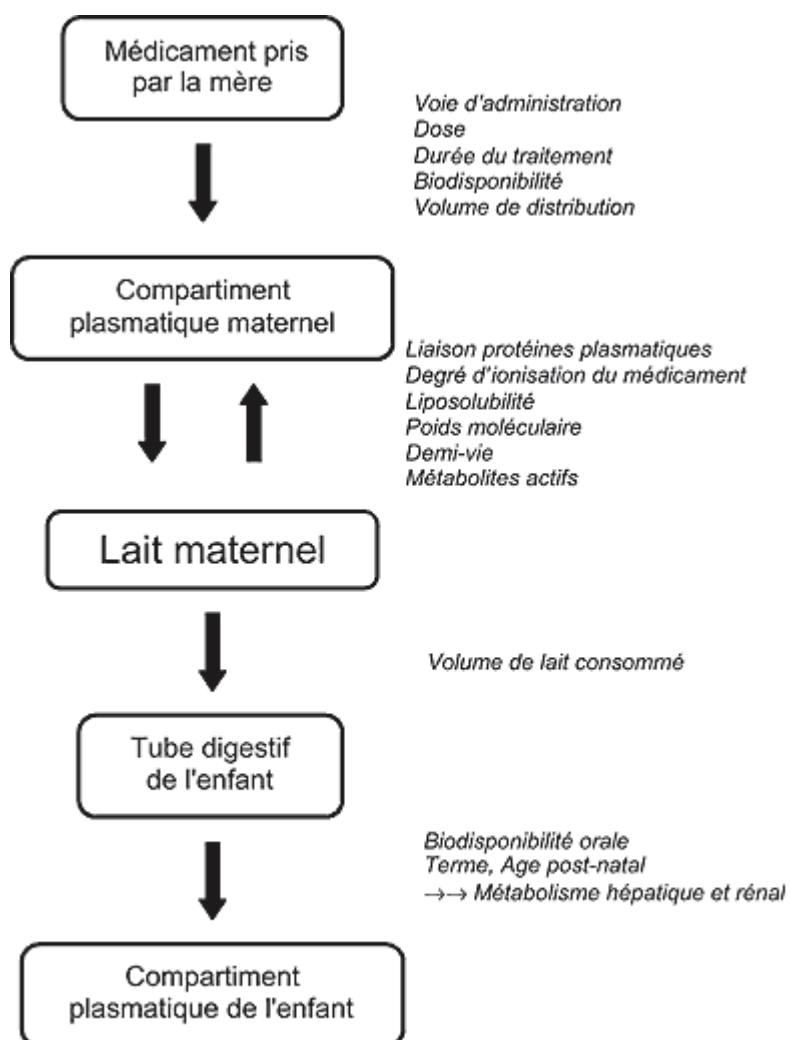


Fig. 9 : Représentation schématique du circuit d'un médicament de la mère à l'enfant via le lait maternel et des facteurs qui l'influencent (29)

IV- Facteurs prédictifs du risque médicamenteux au cours de l'allaitement (8) (18) (26) (36)

Des recommandations formelles en matière de risque médicamenteux au cours de l'allaitement ne sont pas possibles, et les éléments nécessaires à une réponse rigoureuse ne sont pas toujours complets. Les conclusions ne reflètent souvent qu'une impression subjective. Il est important de connaître les facteurs de risque car, dans de nombreux cas, le médecin devra mettre en balance le bénéfice et le potentiel risque médicamenteux de l'allaitement maternel. Ainsi, sauf en ce qui concerne les médicaments à risque élevé et donc contre-indiqués (cf Tableau II p 47), la conclusion varie en fonction de chaque cas particulier. Surtout que, pour beaucoup de médicaments, il n'existe pas d'études concernant leur passage dans le lait. Nous allons donc rappeler les facteurs de risque.

1. Le nouveau-né

- Les nouveaux nés avant terme sont plus sensibles que les autres.
- Le risque n'est pas identique si l'enfant est nourri exclusivement au sein ou présente une alimentation mixte. De même le risque sera plus élevé pour un nourrisson ingérant de grands volumes de lait.
- Un enfant ayant été en contact avec le médicament *in utero* peut être plus sensible à sa toxicité par suite d'un phénomène d'imprégnation médicamenteuse.
- Un nouveau-né de mère fumeuse ou ayant consommé des inducteurs enzymatiques au cours de sa grossesse métabolise plus rapidement certaines substances.
- Le nouveau-né peut présenter des facteurs particuliers (transferts d'anticorps *in utero*, déficit en G6PD, en vitamine K).
- La réflexion est différente suivant le milieu d'origine, favorisé ou non, du nouveau-né.

2. Le médicament

- Dans une même classe de médicaments, le risque n'est pas identique pour tous les médicaments en raison de propriétés physico-chimiques ou cinétiques différentes.
- Le risque d'un médicament n'est pas le même suivant qu'il est utilisé à faible dose, pour un temps limité, voire une dose unique, ou s'il est utilisé à forte dose ou de façon prolongée.
- Le nouveau-né recevant par le lait maternel des médicaments est exposé comme l'adulte à des phénomènes de rebond ou de sevrage en cas d'arrêt brusque de l'allaitement.

3. La pathologie maternelle traitée

- Le risque médicamenteux est différent suivant que la pathologie répond à un traitement court ou chronique.
- Certaines pathologies (sérologie positive au VIH, tuberculose pulmonaire...) contre indiquent à elles seules l'allaitement, au moins dans les pays où un allaitement artificiel de bonne qualité peut être proposé.

Catégories	Interdits	A éviter	Sans danger
Anti-infectieux	Chloramphénicol, Streptomycine, Tetracyclines, Sulfamides, Acide Nalidixique (Négram®)	Aminosides, Clindamycine, Ethambutol, Isoniazide (Rimifon®), metronidazole (Flagyl®)	Pénicillines et dérivés, Céphalosporines, Macrolide, Synergistines, Nystatine (Mycostatine®), Amphotéricine B (Fungizone®)
Système nerveux central	Bromures, Lithium, Morphine et dérivés Atropine, Dérivés de l'ergot de seigle (sauf Méthergin®)	Barbituriques, Neuroleptiques, Benzodiazépines, Méprobamate, Antihistaminiques	Amitriptyline (Laroxyl®), Méthylergométrine (Méthergin®)
Antalgique		Aspirine	Paracétamol
Antiarythmiques	Tous		
Anticoagulants	Antivitaminiques K		Héparines et dérivés
Antidiabétiques	Sulfamides		Insuline, Metformine (Glucophage®)
Antihypertenseurs	Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion	Inhibiteurs calciques, β - bloquants	Methyldopa (Aldomet®), Dihydralazine (Népressol®)
Anti-inflammatoires	Corticoïdes, Indocid®, Colchicine		
Digitaliques		Tous	
Diurétiques	Thiazidiques	Furosémide (Lasilix®), Spirololactone (Aldactone®)	
Divers	Immunosuppresseurs, Iode et iodures, Laxatifs chimiques, Purgatifs, Résérpine et dérivés, Antinéoplasiques, Antithyroïdiens		

Tableau II : Principaux médicaments et allaitement (18)

Conclusion de la deuxième partie

Le risque médicamenteux et/ou toxique dépend de deux types de facteurs essentiels :

- Des facteurs intervenant dans le passage des xénobiotiques du compartiment maternel au compartiment lacté :

Nous avons donc pu voir que le passage des xénobiotiques du compartiment maternel au compartiment lacté se faisait en général par un mécanisme de diffusion passive et que les médicaments susceptibles de passage maximal sont des molécules non ionisées, à caractère basique faible, très liposolubles, peu liées aux protéines plasmatiques, de poids moléculaire faible, ayant une demi-vie longue.

Bien évidemment ces prévisions pharmacologiques théoriques ne sont pas seules à entrer en compte pour déterminer le passage d'un médicament dans le lait maternel. En effet, l'horaire de prise médicamenteuse par rapport à la tétée, la voie d'administration et la posologie du médicament, l'état pathologique ou psychologique de la mère ainsi que la composition et la quantité de lait excrété sont autant de facteurs liés à la mère intervenant dans le passage des xénobiotiques du compartiment maternel au compartiment lacté.

- De la toxicité spécifique de la molécule chez le nourrisson :

Le passage d'un médicament dans le lait n'indique pas à lui seul sa toxicité ou non pour le nourrisson. En effet, le volume de distribution augmenté des nouveau-nés (liaison aux protéines plasmatiques moindre que chez l'adulte associé à un compartiment aqueux plus important), le métabolisme immature avec certaines enzymes déficientes comme la glucuronyltransférase, l'immaturité de la fonction rénale et certains facteurs individuels comme le déficit en vitamines D et K, rendent possible un risque de surdosage ou d'intoxication par une molécule ayant un passage faible dans le lait maternel.

La question « médicament et allaitement » est difficile car nous ne disposons pas des données du passage dans le lait et de la toxicité chez l'enfant pour toutes les molécules. Pour évaluer le risque médicamenteux pour le nouveau-né allaité, l'étude des propriétés physico-chimiques du médicament, la connaissance du terrain de l'enfant (prématurité, âge de vie) sont des éléments importants.

Dans de rares cas, une thérapeutique indispensable pour la mère comporte un risque pour le nouveau-né et n'a pas d'alternative possible. Dans cette situation, le choix est l'arrêt de l'allaitement maternel. Cependant, la question est le plus souvent : « est-ce que la mère a réellement besoin de recevoir un traitement ? ».

Ainsi, une réflexion devra être menée par le médecin avant chaque prescription médicamenteuse à une mère qui allaite et le pharmacien devra s'assurer de la non toxicité pour l'enfant allaité de la molécule délivrée.

**3^e partie : Aspects pratiques : Allaitement Maternel,
Médicaments du Post-partum, Hygiène de vie et Pathologies
Maternelles Courantes**

Dans cette 3^e partie, nous traiterons de problèmes rencontrés lors de l'exercice à l'officine. Les jeunes mamans s'adressent volontiers au pharmacien pour avoir des conseils. Ces conseils concernent bien entendu la prise de médicaments, l'hygiène de vie pendant l'allaitement, mais aussi le devenir de l'allaitement dans le cas de pathologies maternelles et plus particulièrement mammaires. Nous nous intéresserons dans un premier temps aux médicaments les plus couramment prescrits, c'est-à-dire ceux du post-partum.

I - Médicaments du post-partum et allaitement

Les médicaments les plus prescrits dans le post-partum sont : les antalgiques de pallier I (aspirine, paracétamol, AINS), les vitamines et minéraux (vitamine D, fer, calcium), les contraceptifs oraux, les antibiotiques, les traitements locaux, les laxatifs. Il est bien évident que cette liste n'est pas exhaustive et chaque mère ayant un historique médical différent aura un traitement différent. Toutefois, toutes les mères auront recours, la plupart du temps, aux médicaments précités.

A - Les antalgiques (1) (3) (12) (13) (17)

1. L'acide acétylsalicylique

Il est utilisé comme antalgique, mais aussi à faible dose comme anticoagulant dans les suites du post-partum. Dans cette deuxième indication, le dosage quotidien est faible, mais il s'agit d'un traitement de fond, sur une durée plus ou moins longue.

Le rapport lait/plasma est de 0,6 à 1. Le passage est très variable, dépendant de la dose, la quantité ingérée par l'enfant étant de 1% pour une dose maternelle de 300 mg et de 9 à 20% pour 650 mg. De plus, la demi-vie d'élimination dans le lait étant plus longue que celle du plasma, on retrouve ici le danger de l'accumulation dans le cas de prises répétées.

Aucun cas concernant un éventuel effet sur la fonction plaquettaire n'a été rapporté mais le risque hémorragique ne peut être écarté, surtout pendant les premiers jours de vie, durant lesquels l'enfant a un déficit en vitamine K. De même, le risque allergique, notamment de sensibilisation est possible.

Il convient d'être prudent lors de l'exposition au long cours, même à dose faible, à cause du risque d'accumulation. Ainsi l'allaitement sera possible si la posologie est faible et de courte durée, par contre, il sera contre-indiqué en cas de prises répétées. En pratique, on conseillera un autre antalgique surtout lors des demandes d'automédication.

2. Le paracétamol (18)

Il existe un faible passage lacté, le rapport lait/plasma est de 0,76 *in vivo* et la demi-vie est de 2,7 heures. On retrouve moins de 0,1% de la dose maternelle dans 100 ml de lait ce qui rend tout à fait possible son utilisation à dose normale pendant l'allaitement.

3. Les AINS

Pour les AINS en général, la concentration lactée est faible car ce sont des acides faibles fortement liés aux protéines plasmatiques. Pour le diclofénac (Voltarène®) et pour l'ibuprofène (Advil®), l'allaitement est possible pour des traitements de courte durée. Par contre les auteurs déconseillent l'utilisation des AINS les plus toxiques : indométacine (Indocid®), phenylbutazone, naproxène (Naprosyne®).

B - Les vitamines et les minéraux (1) (3) (26)

1. Le calcium et la vitamine D (37)

Ils sont prescrits dans un but de supplémentation calcique pendant l'allaitement. En effet, il y a un risque de perte osseuse chez les femmes allaitantes, en raison de la perte calcique représentée par le calcium passant dans le lait maternel. De même, la vitamine D passe dans le lait maternel. Le calcium et la vitamine D sont nécessaires au nouveau-né pour la prévention du rachitisme : ils font l'objet de supplémentation orale (systématique en ce qui concerne la vitamine D : 1200 UI par jour). Le risque d'intoxication à fortes doses et d'hypercalcémie est mal évalué, c'est pourquoi les effets cumulatifs de la prise per os et de l'allaitement sont à prendre en considération. Le calcium et la vitamine D peuvent donc être utilisés sauf à fortes doses.

2. Le fer

Il est prescrit à titre curatif dans l'anémie du post-partum (Tardyferon®), et passe dans le lait. Toutefois le risque de surdosage est inexistant, l'équilibre de la résorption par le tractus gastro-intestinal de la mère étant réglé selon les carences de l'organisme dans le cas du traitement per os. De plus, le non traitement de la carence martiale chez la mère serait probablement plus néfaste pour le nouveau-né.

3. Le fluor

Les fluorures contenus dans le lait permettent de couvrir une partie des besoins du nouveau-né. Tout comme la vitamine D, le fluor fait l'objet d'une supplémentation orale systématique. Toutefois, en

excès, il peut provoquer chez la mère et l'enfant une éruption cutanée, des troubles gastro-intestinaux, voire une lésion de l'émail dentaire.

4. Les oligo-éléments (cuivre, zinc, iode...) (21)

Ils sont la plupart du temps pris sous forme de compléments alimentaires. Ils ne présentent pas de risques dans le sens où la glande mammaire n'est pas une voie d'élimination habituelle même en cas de surdosage. Toutefois la prise d'oligo-élément s'avère inutile : un régime équilibré et varié est amplement suffisant pour assurer au nourrisson un lait contenant la bonne quantité d'oligo-éléments.

C- Les contraceptifs oraux (8) (20) (33) (66)

La contraception pendant l'allaitement est un sujet préoccupant pour les jeunes mamans. En effet, elles se posent plusieurs questions : ont-elles besoin d'une contraception dans le sens où l'allaitement protège théoriquement de la grossesse ? La prise d'hormones, telles l'oestrogène et la progestérone, ne risque-t-elle pas d'altérer la qualité du lait, ou de poser un problème pour le bébé?

L'hyperprolactinémie accompagnant l'allaitement protège théoriquement les femmes d'une éventuelle grossesse. Cette protection avoisine celle associée à la prise de contraceptifs oraux dans le cas où la mère pratique l'allaitement exclusif, est aménorrhéique et seulement dans les six premiers mois. C'est pourquoi en pratique les femmes seront amenées à prendre des contraceptifs oraux pour s'assurer que la protection est totale.

1. Les pilules œstroprogestatives

Pour les contraceptifs oestroprogestatifs, on conseille les pilules faiblement dosées en oestrogène (30 ou 40 µg d'éthinylestradiol, Adépal®, Minidril®) : deux cas de gynécomastie du nourrisson ont été rapportés à forte dose. De plus, les oestrogènes diminuent la montée laiteuse, toutefois les contraceptifs oraux faiblement dosés en oestrogènes débutés à partir du 20ème jour du post-partum ne paraissent pas entraîner d'effets chez l'enfant. Par ailleurs les femmes sous contraceptifs oraux allaitent moins longtemps, l'accumulation à long terme d'oestrogène pouvant entraîner un tarissement de la sécrétion lactée. L'allaitement sous pilules oestroprogestatives minidosées est donc possible mais il faut éviter un allaitement prolongé après le début du traitement .

2. Les pilules progestatives pures microdosées

C'est pourquoi on préférera les pilules progestatives microdosées (Minesse®, Microval®) : elles ne modifient pas la lactation et ne paraissent pas entraîner d'effet chez le nouveau-né. Elles peuvent par contre être la cause de métrorragies chez la mère.

3. Les autres dérivés

Les pilules associant oestrogènes et acétate de cyprotérone (Diane®) sont contre-indiquées car leur passage dans le lait est important entraînant une activité anti-androgénique.

D - Les antibiotiques (1) (8)

Pour les antibiotiques, les données sont insuffisantes dans l'ensemble. La plupart des antibiotiques passant dans le lait maternel, ils peuvent modifier la flore intestinale et l'état immunitaire du nouveau-né. La gravité de l'infection, l'éventualité d'un arrêt temporaire ou définitif de l'allaitement doivent être prises en considération. Toutefois, nous verrons que dans le cas d'une infection bénigne nécessitant un traitement antibiotique court, il est possible de poursuivre l'allaitement. Nous avons rassemblé les données sur les antibiotiques sous forme de tableau.

Classe	Commentaire	Conclusion
Pénicillines (Clamoxyl®, Bristopen®, Oracilline®)	Passage : taux variable	Allaitement possible
Céfalosporines (Oracéfal®, Orélox®, Zinnat®)	Passage faible	Allaitement possible
Macrolides (Zéclar®, Zithromax®, Erythrocine®)	Passage important mais les macrolides ne paraissent pas entraîner de risques. Attention à l'association avec les dérivés de l'ergot de seigle qui est dangereuse pour la mère et l'enfant.	Allaitement possible
Tétracyclines (Granudoxy®, Mynocine®)	Passage variable. Risque non évalué d'anomalie de l'émail dentaire, de réduction de l'apport calcique, de troubles digestifs.	Tétracyclines contre-indiquées en cas d'allaitement.
Quinolones (Noroxine®) Nitrofurantoïne (Furadantine®)	Passage probablement très faible ; un cas d'anémie hémolytique. Passage faible mais risque d'hémolyse si enfant déficient en G-6-PD	Quinolones à éviter. Allaitement possible sauf nouveau-né à risque.
Sulfamides (Bactrim®)	Passage. Risque d'hémolyse si le nouveau-né a un déficit en G-6-PD. Risque de compétition avec la bilirubine les 15 premiers jours de vie.	Sulfamides contre-indiqués : - les 15 premiers jours de vie - nouveau-né à risque.

Tableau III : L'Allaitement et les antibiotiques (1) (8)

Ce tableau nous permet d'avoir une vision globale des classes d'antibiotiques à utiliser ou à rejeter lors de l'allaitement.

E- Les traitements locaux (1) (8)

Les jeunes mamans auront un soin particulier à apporter à leurs mamelons durant l'allaitement. Elles seront amenées à utiliser divers produits d'usage externe dont le risque d'ingestion pour le nouveau-né n'est pas évalué. Les préparations à base d'iode et de produits iodés (Bétadine®), de dérivés terpéniques (Borostyrol®) sont à éviter en application prolongée.

F- Les laxatifs (1) (8)

Il y a différents types de laxatifs : les laxatifs mécaniques non résorbés par le tube digestif (laxatifs osmotiques hypoammoniémians, laxatifs de lest, laxatifs lubrifiants) et les laxatifs chimiques (anthraquinoniques, bisacodyl, sulfate de magnésie) pouvant être résorbés.

1. Les laxatifs mécaniques

Les laxatifs osmotiques hypoammoniémians (Lactulose®, Duphalac®) sont des disaccharides qui agissent par effet osmotique en augmentant l'hydratation des selles. Ils ne sont pas résorbés par le tube digestif maternel rendant leur utilisation possible au cours de l'allaitement.

Les laxatifs de lest (Transilane®, Mucipulgite®) favorisent le péristaltisme par augmentation du volumes des matières fécales. N'étant pas résorbés, leur utilisation est également possible au cours de l'allaitement.

Les laxatifs lubrifiants (Lansoyl®) ont un passage nul. Ils "huilent" la paroi du tube digestif maternel provoquant des troubles de la résorption des vitamines liposolubles en cas d'abus. Leur utilisation est également possible au cours de l'allaitement.

2. Les laxatifs chimiques

Les anthraquinoniques (Modane®) et le bisacodyl (Contalax®, Dulcolax®) sont des laxatifs stimulants augmentant la motricité colique. Ils peuvent être résorbés par le tube digestif maternel. Les risque de syndrome diarrhéique et de réaction allergique chez le nouveau-né en cas de surdosage maternel n'est pas évalué. On évitera donc leur utilisation lors de l'allaitement.

Le sulfate de magnésie (Lubentyl Magnésie®) peut également être résorbé. Son utilisation est à éviter car il peut entraîner des troubles digestifs et une somnolence chez le nouveau-né.

II - Allaitement et toxiques (44) (50)

Après avoir étudié les médicaments les plus prescrits lors du post-partum, il nous semblait important de nous intéresser aux toxiques (tabac, alcool, café, stupéfiants). En effet, les questions relatives à l'hygiène de vie durant l'allaitement nous seront souvent posées.

A- Allaitement et tabac

La fumée du tabac est composée de plus de 3 000 substances dont la nicotine, le monoxyde de carbone, les agents irritants, les agents cancérogènes. Seule la nicotine passe dans le lait maternel en quantité importante : rapport L/P de 2,9.

1. La nicotine (47) (65)

La nicotine est une base forte liposoluble peu liée aux protéines plasmatiques. Elle s'accumule dans le lait qui est un compartiment acide. Sa demi-vie dans le sang de la mère est courte, approximativement de 1 heure et 1/2. La concentration dépend surtout du temps écoulé entre la dernière cigarette et la tétée. Elle est principalement oxydée en cotinine, qui est un métabolite inactif mais qui a une demi-vie plus longue que la nicotine : 6 à 16 heures. Ainsi on peut dire que la concentration en nicotine reflète une exposition récente au tabac alors que la concentration en cotinine est un marqueur de l'exposition chronique au tabac. Le pic lacté de nicotine intervient au même moment que le pic plasmatique : la nicotine est transférée très rapidement du sérum au lait maternel. Ainsi le taux de nicotine dans le lait dépend de plusieurs paramètres : du nombre de cigarettes fumées par jour, de l'intervalle de temps entre la dernière cigarette consommée et la tétée, du nombre de cigarettes entre deux tétées. En effet si la mère fume juste avant la tétée, ceci multiplie par dix la dose de nicotine et un enfant de quelques jours absorbe 6 µg/kg de nicotine (un adulte qui fume une cigarette absorbe 20 µg/kg).

Si on compare le taux de cotinine urinaire chez l'enfant nourri au sein et chez l'enfant nourri au biberon lorsque la mère fume, l'allaitement augmente l'exposition de l'enfant à la nicotine plus que le tabagisme passif.

2. Effet du tabagisme sur l'allaitement (9) (48)

Le tabac a un effet inhibiteur sur l'allaitement (34). Les mères fumeuses ont plus de mal à commencer l'allaitement et allaitent moins longtemps que les mères non fumeuses. Ceci serait expliqué par la baisse de la prolactinémie entraînée par la nicotine (le taux basal de prolactine est plus faible chez les mères fumeuses) (2). D'autre part, les femmes fumeuses produiraient moins de lait et il serait moins riche en graisse.

3. Effet du tabagisme sur la santé de l'enfant (63)

On rapporte dans la littérature quelques cas d'intoxication à la nicotine par le lait maternel. L'enfant présentait des symptômes de tachycardie, agitation, diarrhée. Dans ce cas là, la mère fumait plus de 20 cigarettes par jour.

En ce qui concerne les infections respiratoires, les enfants de mères fumeuses sont plus sujets à ces infections (30). Par contre, les enfants allaités par une mère fumeuse auraient moins d'infections que les enfants nourris au biberon et soumis au tabagisme passif. L'allaitement apporte une certaine protection à ces enfants allaités.

Le fait de fumer quelques cigarettes par jour (maximum 5) est probablement sans danger pour l'enfant allaité. Pour minimiser l'exposition, on conseillera à la mère de ne pas fumer dans l'heure qui précède la tétée.

B - Allaitement et alcool

1. Passage de l'éthanol dans le lait (40)

L'alcool (éthanol) passe rapidement dans le lait maternel, y atteignant des concentrations proches de celles du plasma et évoluant parallèlement à celles-ci au cours du temps. L'élimination de l'éthanol du lait maternel est superposable à son élimination du plasma. Le métabolite principal de l'éthanol, l'acétaldéhyde ne passe pas dans le lait maternel.

2. Effets de l'éthanol sur la lactation (22) (51)

L'éthanol a un effet inhibiteur sur l'allaitement : il entraîne une diminution de la sécrétion de prolactine et une inhibition de la sécrétion d'ocytocine provoquant une faiblesse du réflexe d'éjection lactée maternelle.

3. Effets de la prise d'alcool par la mère allaitante sur l'enfant allaité

- Effets sur le comportement de l'enfant (52) (53)

L'étude du comportement alimentaire de nouveau-nés après l'absorption d'alcool par la mère montre un changement de comportement : on observe une attitude de succion plus intense associée paradoxalement à une plus faible quantité de lait ingérée.

Ce changement s'explique par divers facteurs : une altération de l'odeur du lait associée à une diminution de la production du lait due à l'effet inhibiteur de l'alcool sur la lactation.

On observe par ailleurs chez les nourrissons des périodes de sommeil plus fréquentes mais plus courtes entre chaque allaitement lorsque leurs mères ont consommé de l'alcool.

Ceci montre bien que, même reçu à petites doses, l'alcool a exercé un effet toxicologique chez le nouveau-né.

- Effets sur la santé de l'enfant

Une étude a montré une différence statistiquement significative concernant le développement moteur à l'âge de 1 an chez l'enfant de mère consommatrice (45). Cette étude a été critiquée, car d'après d'autres auteurs (43), certaines variables n'ont pas été prises en compte, telles que l'alcoolisme pendant la grossesse, la consommation de tabac, le comportement différent de la mère alcoolique face à l'enfant. Cependant, le caractère dose dépendant de l'atteinte motrice n'est pas en accord avec cette argumentation.

À fortes doses, on a observé un cas de sédation, de coma associé à une bradypnée, de syndrome de Cushing (l'alcool provoque une augmentation de la cortisolémie qui peut conduire à un syndrome de Cushing réversible à l'arrêt de la prise d'alcool) (15).

L'alcool transféré à l'enfant par le lait maternel peut potentialiser un état d'hypoprothrombinémie chez le nouveau-né pouvant provoquer des saignements (43).

La prise occasionnelle de quantités très modérées d'alcool est sans danger immédiat pour le nouveau-né allaité. Toutefois, on conseillera de ne pas allaiter l'enfant dans les trois heures qui suivent la prise d'alcool. On restera particulièrement attentif à toute sédation anormale de l'enfant.

Par contre, l'absorption régulière quotidienne d'alcool en quantité notable est incompatible avec l'allaitement.

C - Allaitement et café

1. Cinétique du passage de la caféine de la mère au nourrisson (14) (42) (64)

Le pic de caféine dans le lait est atteint 1 à 2 heures après la prise de caféine, quasiment en même temps que le pic plasmatique. Bien que la caféine diffuse rapidement dans le lait maternel, sa concentration y est relativement faible car elle est plus étroitement liée aux constituants du plasma qu'à ceux du lait. Le rapport L/P est de 0,7. On ne retrouve dans le lait maternel que 0,46 à 0,65% de la caféine ingérée. La demi-vie de la caféine dans le lait maternel varie entre 1,5 et 14,5 heures.

La résorption de la caféine par l'enfant nourri au sein varie de 0,06 à 1,5% de la caféine contenue dans le lait maternel.

L'élimination de la caféine par le nourrisson est très lente, entraînant un risque non négligeable d'accumulation : sa demi-vie est de 80 à 100 h. Elle est métabolisée au niveau hépatique par le complexe enzymatique du cytochrome P-450. Chez le nourrisson, son activité est faible et 85% de la dose ingérée est retrouvée inchangée dans les urines, alors que pour l'adulte, la totalité est métabolisée (42).

Une étude met en évidence une élimination de la caféine bien plus lente chez l'enfant nourri au sein par

rapport à l'enfant nourri au biberon (57). Il semble que certains composants du lait

maternel, tels les acides gras, l'activité de la lipase et d'autres facteurs pourraient inhiber ou réprimer les processus de maturation post natale normale du métabolisme de la caféine par le cytochrome P-450 hépatique.

2. Effets de la caféine sur la lactation

La consommation quotidienne d'au moins trois tasses de café chez la femme au cours de la grossesse et au début de la période de lactation ne modifie pas la concentration en cuivre, magnésium et zinc du lait maternel, mais elle réduit d'un tiers environ sa teneur en fer par rapport à celle des femmes ne consommant pas de café.

L'ingestion maternelle de café pourrait perturber la mobilisation des oligo-éléments des réserves hépatiques du nouveau-né, induire une réduction de la synthèse d'hémoglobine et contribuer ainsi à l'anémie infantile. On peut observer la prévalence de l'anémie ferriprive dans les pays à forte consommation de café (54).

3. Effets sur la santé de l'enfant (44)

C'est seulement à partir de 8 à 10 tasses par jour que la caféine est détectée dans le sérum du bébé. On considère généralement que les quantités ingérées sont trop faibles pour qu'elles puissent induire des effets cliniques significatifs. Cependant, on a pu observer une certaine irritabilité et des troubles du sommeil chez des enfants nourris au sein lorsque leur mère a consommé du café.

Chez l'enfant nourri au sein, il semble donc prudent de limiter la consommation de caféine de la mère. On peut également conseiller d'absorber la caféine juste après la tétée, afin d'éviter que l'enfant ne soit allaité au moment du pic lacté.

En pratique, on peut dire que l'absorption de 1 à 2 tasses de café (avec plus de 4 heures d'intervalle) est sans danger pour l'enfant.

III - Allaitement et pathologie maternelle courante

(25) (27) (32) (71)

Nous avons voulu terminer ce travail dans l'optique du conseil à l'officine : la jeune maman peut également s'inquiéter du devenir de son allaitement dans le cas de pathologie courante. Le bébé risque-t-il d'être contaminé ? Vaut-il mieux suspendre l'allaitement pendant une période ? Nous tâcherons de répondre à ces questions pour ces pathologies : infection des seins, fièvre, gastro-entérite, herpès, infection des voies respiratoires, hépatite A, hépatite B, mononucléose infectieuse.

A - Allaitement et infection des seins

Environ 1 à 5 % des mères qui allaitent au sein souffrent éventuellement d'une infection des canaux galactophores (**mastite**), de façon unilatérale ou bilatérale. La mastite est caractérisée par une sensibilité locale au toucher, une rougeur et un léger gonflement. Les bactéries responsables de l'infection sont habituellement transmises aux canaux galactophores par la bouche du nourrisson. L'infection est rapidement maîtrisée par antibiothérapie et on recommande généralement à la mère de continuer à nourrir avec le sein atteint. On ne rapporte aucune maladie chez les nourrissons soumis à cette pratique. De plus, l'extraction continue de lait du sein infecté accélère la guérison et diminue le risque d'abscédation.

L'**abcès mammaire**, caractérisé par un gonflement fluctuant, est généralement le résultat d'une mastite non traitée et se manifeste après plusieurs jours. Dans ce cas, le lait est abondamment contaminé par les bactéries, et les nourrissons allaités par une mère souffrant d'abcès mammaires risquent de contracter une infection pulmonaire fatale. La mère ne doit pas présenter le sein infecté à l'enfant jusqu'à résorption totale de l'infection.

B - Allaitement et fièvre

La fièvre n'est pas en soi une contre-indication à l'allaitement au sein ; on doit cependant en chercher et évaluer l'origine séparément. Par ailleurs, les médicaments antipyrétiques ne présentent aucun danger pour les nourrissons exposés à court terme.

C - Allaitement et gastro-entérite

Les agents microbiens responsables de la gastro-entérite ne se transmettent pas par le lait. On

doit se laver soigneusement les mains afin d'éviter de contaminer l'enfant avec des bactéries et des virus d'origine fécale.

D - Allaitement et herpès

Le virus de l'herpès est transmis par contact direct et l'allaitement au sein n'est pas considéré comme une source importante d'infection. L'allaitement est contre-indiqué seulement si la mère a des lésions aux seins : au cours des premiers mois de la vie, la présence du virus de l'herpès risque de provoquer de graves infections disséminées chez le nouveau-né.

E - Allaitement et infections des voies respiratoires

Les virus respiratoires sont transmis sous forme d'aérosols ou par contact direct et non dans le lait maternel. Le fait de se laver les mains avant de toucher le nourrisson diminue le risque de propagation des virus du rhume banal.

F - Allaitement et hépatite A

La transmission du virus de l'hépatite A se fait généralement par voie oro-fécale plutôt que par la voie du lait maternel. Étant donné que la période de contagion maximale se situe avant le début de l'ictère, on ne voit pas la nécessité d'interrompre l'allaitement au sein après apparition de ce dernier. La mère doit renforcer ses mesures d'hygiène et on doit vacciner le bébé contre l'hépatite A.

G - Allaitement et hépatite B

L'allaitement maternel n'est pas considéré comme un mode important de transmission du virus de l'hépatite B au cours d'une infection aiguë ou chronique. Les bébés doivent être vaccinés contre l'hépatite B.

H- Allaitement et mononucléose infectieuse

La mononucléose infectieuse maternelle n'est pas considérée comme une contre-indication à l'allaitement au sein.

Nous pouvons remarquer que, d'une façon générale, la plupart des infections maternelles bénignes n'affectent pas l'allaitement au sein. De plus, il serait dommage de priver le nourrisson des

propriétés immunologiques du lait maternel car dans la plupart des cas, le lait n'est pas le mode de transmission des agents pathogènes (sauf dans le cas de l'abcès mammaire). Par ailleurs, tout comme nous l'avons indiqué dans notre première partie, le lait possède des propriétés anti-infectieuses vis-à-vis des diarrhées, otites, infections respiratoires et infections urinaires.

Conclusion

Après avoir vu dans un premiers temps des rappels sur la lactation et sur le lait maternel, nous avons étudié le passage des xénobiotiques de la mère à l'enfant via le lait maternel, enfin nous avons abordé les aspects pratiques.

La plupart des médicaments usuels ne présentent pas de danger pour le nourrisson, toutefois cette étude nous a montré que dans chaque catégorie de médicaments prescrits lors du post-partum, certains étaient recommandés par rapport à d'autres pouvant plus poser problème. On peut donc facilement trouver une alternative thérapeutique pour un traitement donné. Quoiqu'il en soit, même dans le cas de médicaments à risque, on mesure toujours au cas par cas le rapport bénéfice/risque de continuer l'allaitement.

En ce qui concerne l'hygiène de vie, il convient d'éviter absolument tous les excès. Ainsi, alcool, tabac, café sont à consommer avec très grande modération. Une prise occasionnelle de petite quantité d'alcool semble sans danger pour le nourrisson, de même que prendre une tasse de café par jour ou fumer moins de cinq cigarettes dans la journée. Cependant on veillera à différer la prise de ces substances après les tétées et on évitera d'allaiter dans l'heure qui suit.

Les pathologies maternelles bénignes et courantes sont généralement sans danger pour le nourrisson.

Le pharmacien d'officine dont le rôle souvent est de conseiller, rassurer, et orienter les patients, se verra de plus en plus sollicité dans le domaine de l'allaitement au sein. En effet, après le boum des laits industriels, le taux d'allaitement maternel ne cesse d'augmenter.

Liste des Figures

- Figure 1 : Coupe anatomique du sein.....12
- Figure 2 : Structure d'une alvéole mammaire.....12
- Figure 3 : Le cycle croissance-activation-involution de la glande mammaire.....14
- Figure 4 : Variation des principales hormones impliquées dans le développement et l'activation de la glande mammaire au cours du cycle gestation-lactation chez la femme.....14
- Figure 5 : Variation des constituants au cours de la maturation du lait de femme.....17
- Figure 6 : Représentation pharmacocinétique du transfert d'une substance par l'intermédiaire du lait...29
- Figure 7 : Passage transmembranaire par diffusion passive.....30
- Figure 8 : Transport actif : implication d'un transporteur macromoléculaire situé d'un côté de la membrane.....31
- Figure 9 : Représentation schématique du circuit d'un médicament de la mère à l'enfant via le lait maternel et des facteurs qui l'influencent.....44

Liste des Tableaux

- Tableau I : Composition globale du colostrum, du lait de femme et du lait maternisé.....18
- Tableau II : Principaux médicaments et allaitement.....47
- Tableau III : L'Allaitement et les antibiotiques.....54

Références Bibliographiques

- 1- American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs
The transfer of drugs and others chemicals into human milk.
Pediatrics, 2001, 108 (3) : 776-89.

- 2- ANDERSEN C., LUND-ANDERSEN J.F., CHRISTENSEN J.J., LEGROS F., LOUIS F., ANGELO H., MOLIN J.
Suppressed prolactin but normal neurophysic levels in cigarette smoking breast feeding women.
Clin. Endocrinol., 1982, 17 : 363-368.

- 3- ANDERSON P.O.
Drug use during breast feeding.
Clinical Pharmacy, 1991, 10 : 594-624.

- 4- ANDERSON P.O.
Drugs and breast milk.
Pediatrics, 1995, 95 (6) : 957.

- 5- ATKINSON H.C., BEGG E.J.
Prediction of drug concentrations in human skim milk from plasma protein binding and acid-base characteristics.
Br. J. Clin. Pharmac., 1988, 25 : 495-503.

- 6- ATKINSON H.C., BEGG E.J.
Prediction of drug distribution into human milk from physicochemical characteristics.
Clin. Pharmacokinet., 1990, 18 (2) : 151-167.

- 7- ATKINSON H.C., BEGG E.J., DARLOW B.A.
Drugs in human milk : clinical pharmacokinetic considerations.
Clin. Pharmacokinet., 1988, 14 : 217-240.

- 8- BAVOUX F., FRANCOUAL C., WAROT D.
Médicaments et allaitement.
Rev. Prat., 1986, 36 (27) : 1519-1534.

- 9- BECKER A.B., MANFREDA J., FERGUSON A.C., DIMICH-WORD H., WATSON W.T., CHAN-YEUNG M.
Breast feeding and environmental tobacco smoke exposure.

Arch. Pediatr. Adolesc. Med., 1999, 153 (7) : 689-691.

10- BEGAUD B.

Progrès en pédiatrie : alimentation du prématuré et du nouveau-né à terme dans les trois premiers mois de vie.

Edition Doin, Paris, 1998, 240p.

11- BEGG E.J., ATKINSON H.C.

Modelling of the passage of drugs into milk.

Pharmac. Ther., 1993, 59 (3) : 301-310.

12- BERGLUND F., FLODH H., LUNDBERG P., PRAME B., SANNERSTEDT R.

Drug use during pregnancy and breast feeding.

Act. Obstet. Gynecol. Scand., 1984, 126 : 5-52.

13- BERLIN CM., BRIGGS GG.

Drugs and chemicals in human milk.

Semin. Fetal. Neonatal Med., 2005, 10 (2) : 149-59.

14- BERLIN C.M., DENSEN H.M.

Disposition of dietary caffeine in milk saliva and plasma of lactating women.

Pediatrics, 1984, 73 : 59-63.

15- BIENKIEWICS A.

Pseudo-cushing syndrome caused by alcohol in breast milk.

J. Pediatr., 1978, 93 : 965-967.

16- BITZEN P.O., GUSTAFSSON B., JOSTELL K.G., MELANDER A., WALHIN-BOLL E.

Excretion of paracetamol in human breast milk.

Eur. J. Clin. Pharmacol., 1981, 20 : 123-125.

17- BODIOU C., BAVOUX F., WAROT D.

Médicaments et allaitement.

Encycl. Méd. Chir., Paris, Pédiatrie, 1990, 4-002-X50.

18- BOURRILLON A.

Pédiatrie pour le praticien

Editions Masson, Paris, 2003, 681p.

19- CATAU G.

Médicaments et allaitement.

Act. Pharma., 1988, 257 : 33-45.

20- CHAO S.

The effect of lactation on ovulation and fertility.

Clin. Périnatol., 1987, 14 (11) : 39-50.

21- CHIERICI R., SACCOMANDI D., VIGI V.

Dietary supplements for the lactating mothers : influence on the trace element content of milk.

Act. Paediatr., 1999, Suppl 430 : 7-13.

22- COIRO V.

Inhibition by ethanol of the oxytocin response to breast stimulation in normal women and the role of endogenous opioids.

Act. Endocrinol., 1992, 213-216.

23- DAHLSTROM A., LUNDELL B., CURVALL M., THAPPER L.

Nicotine and cotinine concentrations in nursing mother and her infant.

Act. Paediatr. Scand., 1990, 79 : 142-147.

24- DE SCHUITENEER B., DE CONINCK B.

Médicaments et allaitement : guide de prescription des médicaments en période d'allaitement.

Edition Blackwell, Paris, 1996, 655p.

25- ESCHENBACH D.A., WAGER G.P.

Puerperal infections.

Clin. Obstet. Gynecol., 1980, 23 : 1003-1037.

26- FRANCOUAL C., HURAUX-RENDU C., BOUILLIE J.

Pédiatrie en Maternité.

Edition Médecine-Science Flammarion, Paris, 1999, 551p.

27- GOLDING J.

Unnatural constituents of breast milk : medication, lifestyle, pollutants, viruses.

Early Hum. Dev., 1997, 49 : suppl 29-43.

28- GREER F.

Vitamin K status of lactating mothers and their infants.

Act. Paediatr., 1999, suppl 430 : 95-103.

29- GREMMO-FEGER G., DOBRZYNSKI M., COLLET M.

Allaitement et médicament.

J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod., 2003, 32 (5) : 466-475.

30- HAKANSSON A., CARLSSON B.

Maternal cigarette smoking, breast feeding, and respiratory tract infections in infancy.

Scand. J. Prim. Health Care., 1992, 10 : 60-65.

31- HALVORSEN S.

Iron balance between mother and infant during pregnancy and breast feeding.

Act. Paediatr., 2000, 89 (6) : 625-627.

32- HERLICOVIEZ M.

The post-partum period. Clinical follow-up, breast feeding and its complications.

Rev. Prat., 2000, 50 (16) : 1817-1822.

33- HIGHT-LAUKARAN V., RUTSTEIN S.O., LABBOK M.H., BALLARD E.

Contraceptive use during lactational amenorrhea.

Int. J. Gynecol. Obstet., 1996, 54 (2) : 101-108.

34- HOPKINSON J.M., SHANLER R.J., FRALEY J.K., GARZA C.

Milk production by mothers of premature infants : influence of cigarette smoking.

Pediatrics, 1992, 90 : 934-938.

35- HOUDEBINE L.M.

La physiologie de la lactation humaine.

Rev. Prat., 1986, 36 (27) : 1495-1507.

36- ILETT K.F., KRISTENSEN J.H.

Drug use and breast feeding.

Expert Opinion. Drug Saf., 2005, 4 (4) : 745-768.

37- KALKWARF H.J.

Effets d'une supplémentation en calcium sur la densité osseuse durant l'allaitement et après le sevrage.

N. Eng. J. Med., 1997, 337 : 523-528.

38- KOTTLER M.L., GORINS A.

Incidents et accidents de la lactation.

Rev. Prat., 1986, 36 (27) : 1538-1544.

39- LABAUNE J.P.

Pharmacocinétique : principes fondamentaux.

Edition Masson, Paris, 1988, 616p.

40- LAWTON M.E.

Alcohol in breast milk.

Aust. NZ. J. Obstet. Gynecol., 1985, 25 : 71-73.

41- LECHAT P.

Pharmacologie médicale.

Edition Masson, Paris, 1990, 741p.

42- LE GUENNEC J.C.

Delay in caffeine elimination in breast fed infants.

Pediatrics, 1987, 79 : 264-268.

43- LINDMARK B.

Maternal use of alcohol and breast fed infants.

N. Eng. J. Med., 1990, 322 : 338-339.

44- LISTON J.

Breast feeding and the use of recreational drugs : alcohol, caffeine, nicotine and marijuana.

Breastfeed Rev., 1998, 6 (2) : 27-30.

45- LITTLE R.E., ANDERSON K.W., ERVIN C.H., WORTHINGTON-ROBERTS B., CLARREN S.K.

Maternal alcohol use during breast feeding and infant mental and motor development at one year.

N. Eng. J. Med., 1989, 321 : 425-430.

46- LUCK W., NAU H.

Exposure of the foetus, neonate, and nursed infant to nicotine and cotinine from maternal smoking.

N. Eng. J. Med., 1984, 25 : 101-107.

47- LUCK W., NAU H.

Nicotine and cotinine concentrations in serum and urine of infants exposed via passive smoking or milk from smoking mothers.

J. Pediatr., 1985, 25 : 101-107.

48- LYON A.J.

Effects of smoking on breast feeding.

Arch. Dis. Child., 1983, 58 : 378-380.

49- MARTINET J., HOUDEBINE L.M.

La lactation.

La Recherche, 1982, 131 (13) : 300-310.

50- MAYENCE A.

Allaitement maternel et toxiques.

Th. Pharm., Nantes, 1995, 98p.

51- MENNELLA J.A.

Short term effects of maternal alcohol consumption on lactational performance.

Alcohol Clin. Exp. Res., 1998, 22 (7) : 1389-1392.

52- MENNELLA J.A.

Regulation of milk intake after exposure to alcohol in mother's milk.

Alcohol Clin. Exp. Res., 2001, 25 (4) : 590-593.

53- MENNELLA J.A., BEAUCHAMP G.K.

The transfert of alcohol to human milk. Effects on the flavor and the infant's behavior.

N. Engl. J. Med., 1991, 325 : 981-985.

54- MORCK T.A., LYNCH S.R., COOK J.

Inhibition of iron absorption by coffee.

Am. J. Clin. Nutr., 1983, 37 : 416-420.

55- NEWMAN J.

L'allaitement maternel protège le nourrisson.

Pour la Science, 1996, 220 : 46-51.

56- RIBADEAU-DUMAS B.

Le lait maternel.

La Recherche, 1983, 140 : 8-18.

57- RYU J.E.

Caffeine in human milk and serum of breast fed infants.

Dev. Pharmacol. Ther., 1985, 8 : 329-333.

58- SAGRAVES R.

Drugs in breast milk : a scientific explanation.

J. Pediatr. Health Care, 1997, 11 (5) : 230-235.

59- SAMSON-WRIGHT

Physiologie appliquée à la médecine.

Edition Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 1980, 780p.

60- SAULNIER J.L.

Médicaments et allaitement.

Dossiers du CNIMH, 1996, 17 : 5-6.

61- SAULNIER J.L.

Médicaments et allaitement.

Encycl. Méd. Chir., Paris, Pédiatrie, 1997, 4-002-X-50.

62- SAULNIER J. L., MAURAIN C.

Médicaments, grossesse et allaitement.

Edition Frison Roche, Paris, 1987, 452p.

63- SCHULTE-HOBEIN B., SCHWARTZ-BICKENBACH D., ABT S., PLUM C.,

NAU H.

Cigarette smoke exposure and development of infants throughout the first year of life : influence of

passive smoking and nursing on cotinine levels on breast milk and infant's urine.

Act. Paediatr., 1992, 81, 550-557.

64- STAVCHANSKY S.

Pharmacokinetics of caffeine in breast milk and plasma after single administration of caffeine to lactating mothers.

Biopharm. and Drug. Disp., 1988, 9 : 285-299.

65- STELDINGER R., LUCK W.

Half lives of nicotine in milk of smoking mothers : implication for nursing.

J. Perinat. Med., 1988, 16 : 261-262.

66- THIRION M.

L'allaitement.

Edition Albin Michel, Paris, 2004, 286 p.

67- TOUZE-DROUART A.

Allaitement maternel : conseils du pharmacien d'officine et activités du lactarium de Nantes.

Th. Pharm., Nantes, 1992, 170 p.

68- TYRALA E.E., DODSON E.

Caffeine secretion into milk.

Arch. Dis. Child., 1979, 54 : 787-800.

69- UHL K., KENNEDY D., KWEEDER S.

Medications and breast feeding.

Am. Fam. Physician., 2002 ; 65 (2) : 170-172.

70- VIALA A., BOTTA A.

Toxicologie.

Editions Médicales Internationales, Paris, 2005, 1096p.

71- WELSH J.K., MAY J.T.

Anti-infective properties of breast milk.

J. Ped., 1979, 94 (1) : 1-9.

Noms – Prénoms : HECKER-BECHOUCHE Christine

Titre de la Thèse : Allaitement, passage des xénobiotiques de la mère à l'enfant via le lait maternel et aspects pratiques : médicaments du post-partum, hygiène de vie, et pathologies maternelles courantes

Résumé de la Thèse :

Après avoir rappelé le mécanisme de la lactation et les propriétés du lait maternel, nous avons voulu répondre à des questions concernant le risque encouru par le nourrisson lors de l'allaitement : prise de médicament par la mère, hygiène de vie (tabac, caféine, alcool), et pathologies maternelles courantes. La littérature ne dispose pas de données permettant l'évaluation du risque médicamenteux pour l'ensemble des médicaments de la pharmacopée, toutefois, en pratique courante, la plupart des médicaments usuels du post-partum ne présentent pas de danger pour le nourrisson. En matière d'hygiène de vie, il convient d'éviter tous les excès. Les pathologies maternelles bénignes et courantes sont généralement sans danger pour le nourrisson.

MOTS CLES :

ALLAITEMENT
LAIT MATERNEL
RISQUE MEDICAMENTEUX

MEDICAMENTS DU POST-PARTUM
HYGIENE DE VIE
PATHOLOGIES MATERNELLES COURANTES

JURY

PRESIDENT : M. Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie
Faculté de Pharmacie de Nantes
Mlle Marjolaine HERAUD, Pharmacien Biologiste
Laboratoire de Virologie – Hôpital Purpan 31000 Toulouse

Adresse de l'auteur :

17, rue Villiers de l'Isle Adam – 75020 Paris