



Le coin du prescripteur



Sédatifs et anxiolytiques

20 à 40% des adultes présentent des troubles du sommeil, les femmes étant plus touchées que les hommes. Les hormones de l'allaitement ont un effet relaxant, et le sommeil de l'enfant dans le lit des parents permet souvent à la mère d'obtenir davantage de sommeil. Cependant, beaucoup de mères ayant de jeunes enfants manquent plus ou moins chroniquement de sommeil, et/ou présentent des signes d'anxiété. Les sédatifs et anxiolytiques passent dans le lait à des degrés variables, et peuvent donc théoriquement induire des effets iatrogènes chez l'enfant allaité. Il faudra donc étudier attentivement la question au cas par cas, de façon à aider efficacement la mère en limitant le plus possible le risque pour l'enfant.

Les benzodiazépines

Toutes sont lipophiles, non ionisées, et fortement liées aux protéines plasmatiques ; elles passent dans le lait par diffusion passive. Elles diffèrent essentiellement par la longueur de leur demi-vie et par l'existence éventuelle de métabolites actifs. Par ailleurs, leur élimination hépatique est plus lente chez le nouveau-né, ce qui pourra induire chez lui une accumulation du médicament. Dans l'ensemble, il est recommandé de choisir une molécule à courte demi-vie, et sans métabolite actif. Leur utilisation est contre-indiquée pendant la première semaine post-partum, ou si l'enfant est prématuré. La surveillance clinique recherchera chez l'enfant une sédation, une hypotonie, une succion faible, avec pour conséquence une stagnation staturo-pondérale. Des dosages plasmatiques seront pratiqués chez l'enfant en cas de suspicion de surdosage.

L'alprazolam (Xanax®)

Il est lié à 70-80% aux protéines plasmatiques, et sa demi-vie est de 10 à 20 heures. Il a un métabolite actif dont la demi-vie est similaire, et dont l'activité est moindre. Une étude effectuée sur l'alprazolam, pris en dose unique de 0,5 mg par 8 femmes allaitant un enfant de 6 à 28 semaines (Oo), a retrouvé un pic lacté d'alprazolam d'en moyenne 3,7 µg/l, survenant environ 1,1 heure après la prise. Le rapport lait/plasma était compris entre 0,25 et 0,47, la demi-vie lactée de l'alprazolam était d'en moyenne 14,5 heures. Les métabolites de l'alprazolam étaient indétectables dans le lait. L'enfant recevait en théorie environ 3% de la dose maternelle.

Un cas de syndrome de sevrage a été rapporté chez un enfant de 9 mois toujours allaité, et dont la mère prenait de l'alprazolam depuis la naissance, et ce en dépit du fait que l'enfant ne tétait plus que 2 fois par jour, et que la mère a arrêté progressivement le traitement sur 3 semaines (Anderson). A l'occasion du suivi téléphonique de 5 mères prenant de l'alprazolam, l'une d'entre elles a rapporté une somnolence chez son bébé (Ito). Il est donc préférable de l'éviter, d'autant qu'il a une biodisponibilité élevée (90%).

Le clonazépam (Rivotril®)

Cet antileptique est également utilisé comme anxiolytique et sédatif. Sa biodisponibilité est élevée (jusqu'à 98%) ; sa demi-vie est de 18 à 45 heures. Le taux sérique de clonazépam est passé de 23 µg/l à 24 heures de vie à 43 µg/l à 96 heures chez un nouveau-né dont la mère prenait du clonazépam pendant la grossesse et en post-

partum (Bossi). Dans une autre étude portant sur une femme traitée par une dose non précisée de clonazépam pendant sa grossesse, le bébé (né à 36 semaines et pesant 2750 g) a présenté dans les heures qui ont suivi sa naissance une apnée, une cyanose et une hypotonie (Fisher). A la naissance, le taux maternel de clonazépam était de 32 µg/l, et il était de 19 µg/l dans le sang du cordon. Le bébé a été mis au sein au bout de 72 heures. Le taux sérique infantile de clonazépam était de 4,4 µg/l à la naissance, et de 1 µg/l au 14^{ème} jour. Les signes cliniques chez l'enfant ont disparu à 10 jours. Le taux lacté de clonazépam était de 11 à 13 µg/l. A 5 mois, le développement de l'enfant était normal.

Une étude a suivi une mère traitée par clonazépam (2 mg 2 fois par jour) et phénytoïne pendant la grossesse et le démarrage de l'allaitement (Söderman). Au total, 10 échantillons de sang et de lait ont été recueillis chez la mère pendant les 4 premiers jours post-partum, ainsi que des échantillons de sang chez le nourrisson. Le taux lacté le plus élevé constaté était de 10,7 µg/l, 4 heures après une prise. Le taux sérique infantile entre 2 et 4 jours était de 4,7 µg/l. Les auteurs estimaient qu'un nourrisson exclusivement allaité recevrait au maximum 2,5% de la dose maternelle ajustée pour le poids.

Une étude a suivi 10 enfants allaités par une mère prenant du clonazépam (0,25 à 2 mg/jour). Ils avaient en moyenne 7,9 semaines, mais 5 enfants avaient moins d'un mois. Leur taux sérique de clonazépam était inférieur à la limite de détection pour tous, sauf chez un nourrisson âgé de 1,9 semaine, dont la mère prenait 0,5 mg/jour de clonazépam, et qui avait un taux sérique de 22 µg/l (Birnbamu). Aucun enfant n'a présenté d'effets secondaires. Le nourrisson d'une mère traitée par 1 mg/jour de clonazépam pendant la grossesse et l'allaitement semblait apathique, sa prise de poids était médiocre, et il présentait de légères anomalies neurologiques à 4 semaines, mais son développement à 6 ans était normal (Hartman).

Le clorazépate dipotassique (Tranxène®)

Il est métabolisé en desméthyl diazépam (DDZ), qui est le principal produit actif. Tous deux sont très fortement liés aux protéines plasmatiques (97%). Si le clorazépate a une courte demi-vie (environ 2 heures), celle du DDZ est très longue (jusqu'à plus de 100 heures). Son passage lacté a été étudié chez 7 femmes ayant reçu une dose unique de 20 mg en IM (Rey). Le taux lacté de DDZ allait de 7,5 à 15,5 µg/l 2 jours après l'injection, et de 6 à 12 µg/l 4 jours après l'injection. Des traces de DDZ ont été retrouvées dans le sang de 5 des nourrissons à J4, et le taux sérique allait de 4 à 8,5 µg/l chez les 2 autres enfants, ce qui indique une accumulation chez l'enfant. Le DDZ était retrouvé à un taux sérique infantile plus élevé que le taux lacté, et à peine inférieur au taux thérapeutique adulte chez des nourrissons allaités par une mère prenant du diazépam (Erkkola, Wesson). Une sédation a été rapportée chez le nourrisson allaité par plusieurs des études, et le DDZ pourrait également entrer en compétition avec la conjugaison de la bilirubine chez le nourrisson. Son excrétion lactée lors d'un traitement au long cours n'a pas été étudiée. Il est donc préférable de l'éviter ; un traitement ponctuel est probablement sans réel danger, mais la prise régulière expose à une accumulation dans le lait et chez l'enfant.

Le diazépam (Valium Roche®)

Il est fortement lié aux protéines plasmatiques (98-99%), il a une demi-vie longue (32 à 47 heures) et plusieurs métabolites actifs, dont le desméthyl-diazépam (DDZ) ; c'est aussi la molécule la plus étudiée. La posologie pédiatrique est de 0,1 à 1 mg/kg/jour. Une étude (*Borgatta*) effectuée chez 8 femmes allaitant un enfant de plus d'un mois après la prise d'une dose unique (2,5 à 10 mg de diazépam) n'a pas retrouvé de diazépam dans le lait pendant toute la durée du suivi (jusqu'à 28 heures après la prise). Les auteurs estimaient que l'enfant allaité recevait environ 3% de la dose maternelle ajustée pour le poids.

3 femmes ont pris 10 mg de diazépam 3 fois par jour pendant les 6 premiers jours post-partum (*Erkkola*). Le taux lacté moyen de diazépam + DDZ était de 79 µg/l après 4 jours de traitement, et de 130 µg/l au bout des 6 jours de traitement. A J4, le taux sérique infantile était en moyenne de 172 µg/l pour le diazépam, et de 243 µg/l pour le DDZ. A J6, ces taux étaient respectivement de 74 et 31 µg/l, probablement en raison de la baisse importante de quantité de lait maternel reçue par l'un des nourrissons. Les enfants n'ont pas présenté d'effets secondaires. Un taux colostrale de 100 µg/l de diazépam a été constaté 25 heures après la dernière des 3 injections IV reçues pendant une période de 4 heures (*Horning*). 4 femmes ont reçu 20 mg de diazépam en IV juste avant l'accouchement, puis 10 mg/jour per os pendant 6 jours à partir de J3. Des échantillons de lait ont été collectés 9,25 et 23,5 heures après chaque prise pendant les 6 jours du traitement. Le taux lacté allait de 17 à 39 µg/l pour le diazépam, et de 19 à 52 µg/l pour le DDZ (*Brandt*). L'auteur estimait qu'à cette faible posologie, la prise de diazépam pendant l'allaitement était possible.

Des taux lactés de diazépam + DDZ compris entre 27 et 164 µg/l ont été constatés à divers moments de la lactation entre 9 jours et 3,5 mois chez une femme qui prenait 6 à 10 mg/jour de diazépam (*Wesson*). A J32, l'enfant était exclusivement allaité, et des échantillons de sang ont été prélevés chez lui. Son taux sérique de diazépam était de 0,7 µg/l, et celui de DDZ était de 46 µg/l ; ces taux étaient respectivement de 100 et 200 µg/l dans le sang maternel prélevé en même temps. L'enfant présentait une sédation s'il était allaité dans les quelques heures qui suivaient la prise, mais pas si la mère attendait au moins 8 heures avant de le mettre au sein. Des auteurs ont rapporté une perte de poids, une léthargie et des troubles de l'EEG chez un bébé de 8 jours dont la mère prenait 10 mg de diazépam 3 fois par jour depuis J5 (*Patrick*).

Une étude a suivi 9 mères allaitantes qui ont reçu du diazépam (posologie non précisée) en post-partum précoce (*Cole*). Le rapport lait / plasma pour le diazépam et le DDZ était en moyenne de 2. Un ictère modéré a été constaté chez 3 enfants, mais l'ictère est fréquent chez les nouveau-nés. Une étude a suivi une femme toxico-mane qui prenait depuis près de 2 ans d'importantes doses de benzodiazépines (*Dusci*). Au moment de son hospitalisation, elle prenait quotidiennement 80 mg de diazépam et 30 mg d'oxazépam. Elle allaitait toujours son bébé de 12 mois. Des échantillons de lait ont été prélevés avant et après la tétée du matin, alors que la mère avait pris les produits depuis 1,1 à 2,6 heures, et ce à 5 reprises pendant le protocole de sevrage de 30 jours, puis 9 jours après le sevrage médicamenteux. Au 15^{ème} jour du protocole de sevrage (la mère prenait alors 40 mg/jour de diazépam), le taux lacté moyen de diazépam était de 307 µg/l, celui de DDZ étant de 141 µg/l. Au dernier jour du sevrage (la mère prenait 10 mg/jour de diazépam), ces taux étaient respectivement de 67 µg/l pour le diazépam, et de 42 µg/l pour le DDZ. 9 jours après le sevrage, les taux lactés de diazépam et de DDZ étaient tous les deux de 6 µg/l. Le diazépam n'était pas détectable dans le sang du bébé, au contraire du DDZ et de l'oxazépam. Les auteurs estimaient que le bébé recevait environ 4,7% de la dose maternelle ajustée pour le poids. Le bébé ne présentait aucun effet secondaire, et semblait métaboliser efficacement les benzodiazépines.

La prise ponctuelle de diazépam ne nécessite pas de suspension de l'allaitement ; il est toutefois prudent d'attendre 6 à 8 heures après la prise si l'enfant est un nouveau-né avant de le remettre au sein. Avec des doses plus élevées (30 à 80 mg/jour) et/ou une utilisation au long cours (1 mois et plus), l'enfant allaité reçoit entre 33 et 115% de la dose la plus basse préconisée en pédiatrie ; des auteurs ont fait état de léthargie, de stagnation staturo-pondérale, et de modifications de l'EEG chez l'enfant. Un traitement au long cours pourra éventuellement être envisagé si la posologie est basse, à condition de suivre très régulièrement l'enfant. Mais ce n'est pas la benzodiazépine à choisir en première intention.

Le lorazépam (Témesta®)

Il a une demi-vie relativement courte (9 à 20 heures), et une biodisponibilité élevée. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques (environ 90%). Il est utilisé en pédiatrie. Son métabolite glucuro-conjugué, normalement inactif, peut être retransformé en lorazépam par la β-glucuronidase du lait maternel. Il a été étudié chez 4 femmes, qui ont reçu 3,5 mg de lorazépam 2 heures avant une césarienne (*Summerfield*). Le taux colostrale était en moyenne de 8,5 µg/l 4 heures après la prise. Dans une autre étude, on a suivi l'excrétion du lorazépam chez les 53 enfants nés de 51 mères traitées par lorazépam pendant la fin de leur grossesse et /ou au moment de leur accouchement (*Whitelaw*). L'une d'entre elles en a pris 2,5 mg 2 fois par jour pendant les 5 premiers jours post-partum, et le taux lacté de lorazépam a été recherché. Au 5^{ème} jour post-partum, le taux lacté de lorazépam libre et conjugué était respectivement de 12 et 35 µg/l. En tablant sur la prise de 200 ml/kg/jour de lait par son bébé, ce dernier recevait 2,6 µg/kg/jour de lorazépam ; si l'on tablait sur une absorption totale du lorazépam conjugué par le bébé, ce dernier recevrait alors 9,6 µg/kg/jour de produit actif, alors que la dose pédiatrique la plus basse correspond à 28 µg/kg/jour. Le bébé n'a présenté aucun signe de sédation.

Dans une autre étude (*Lemmer*), une femme dont le bébé avait 4 semaines prenait 2,5 mg de lorazépam 1 à 3 fois par jour, ainsi que 2 mg/jour de lormétazépam (qui est partiellement métabolisé en lorazépam). Après 5 jours de traitement et la prise de 2 doses de lorazépam dans les 8 heures précédentes, son taux lacté de lorazépam était de 123 µg/l. Il était de 89 µg/l le 6^{ème} jour. Globalement, le taux lacté de lorazépam allait de 55 à 123 µg/l, et celui de lormétazépam allait de 1,7 à 7,3 µg/l. Toutefois, le passage lacté n'a pas été étudié après un traitement au long cours. Un traitement de courte durée sera sans danger pour l'enfant allaité. En cas de prise chronique, l'enfant devra être régulièrement suivi.

Le nitrazépam (Mogadon®)

Il a une biodisponibilité variable (55 à 95%), il est lié à 85% aux protéines plasmatiques, sa demi-vie est en moyenne de 30 heures. Son excrétion lactée a été étudiée chez 10 femmes qui en ont pris 5 mg per os le soir au coucher pendant 5 jours (*Matheson*). Tôt le lendemain, 6 à 8 heures après la prise, des échantillons de sang et de lait ont été prélevés. Le rapport lait/plasma était d'environ 0,27, le taux lacté allant de 0 à 15 µg/l, et l'enfant recevant au maximum 25 µg/kg/jour de nitrazépam ; les enfants allaités n'ont présenté aucun effet secondaire.

L'oxazépam (Séresta®)

C'est l'un des métabolites du diazépam (voir également cette molécule). Il a une biodisponibilité élevée, une demi-vie relativement courte (8 heures en moyenne), et aucun métabolite actif. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques (environ 95%) et peu liposoluble. Il a été étudié chez une mère qui en prenait 15 à 30 mg/jour (*Rane*). Le taux lacté représentait environ 10% du taux plasmatique. Dans les 12 échantillons de lait maternel prélevés pendant les

2 premières semaines post-partum, le taux lacté d'oxazépam allait de 11 à 26 µg/l, tandis que le taux d'oxazépam conjugué était de moins de 5 µg/l.

Une autre étude a suivi une mère dont l'enfant avait 7 mois, et qui a pris 10 mg d'oxazépam 3 fois par jour (*Wretlind*). Des échantillons de lait ont été collectés matin et soir. Le taux lacté allait de 24 à 30 µg/l, et la demi-vie lactée était d'environ 12 heures. Un bébé exclusivement allaité recevrait environ 4 µg/jour d'oxazépam, soit 0,7% de la dose maternelle ajustée pour le poids. Dans une étude portant sur une femme toxicomane pour les benzodiazépines (*Dusci*) et qui prenait 80 mg/jour de diazépam et 30 mg/jour d'oxazépam lorsqu'elle a débuté un protocole de sevrage, le taux lacté moyen d'oxazépam au 15^{ème} jour du protocole était de 22 µg/l. Au 25^{ème} et au 30^{ème} jours, il était respectivement de 13 et 8 µg/l.

Cette molécule semble être un bon choix pour la mère allaitante, en raison de son très faible passage dans le lait. Aucun effet n'a été enregistré chez les enfants. En cas d'utilisation au long cours, suivre l'enfant régulièrement.

Le prazépam (Lysanxia®)

Il est très fortement lié aux protéines plasmatiques (97%), mais sa demi-vie est très longue (de 30 à 150 heures), et il a un métabolite actif (DDZ) dont la demi-vie est aussi très longue. Il a été étudié chez 5 femmes, qui ont reçu 20 mg de prazépam 3 fois par jour pendant 3 jours (*Brodie*). Le rapport lait/plasma était d'environ 0,1, l'enfant recevant au maximum 22 µg/kg/jour de substance active via le lait maternel ; les auteurs estimaient qu'il recevait environ 4% de la dose maternelle ajustée pour le poids. Cependant, dans la mesure où l'état d'équilibre n'est atteint qu'au bout de 10 à 15 jours en cas de prise chronique, le taux lacté à ce moment pourrait être plus important. Aucun effet secondaire n'a été retrouvé chez les enfants de ces mères. Un traitement court peut être considéré comme sans danger. En cas de traitement plus long, l'enfant devra être régulièrement suivi. Il est recommandé de lui préférer une molécule ayant une plus courte demi-vie.

Le témazépam (Normison®)

C'est également un métabolite du diazépam (voir également cette molécule). Il est très fortement lié aux protéines plasmatiques (97%). Sa biodisponibilité est élevée. Sa demi-vie est courte (5 à 8 heures). Il a été étudié chez 10 mères qui ont pris 10 à 20 mg de témazépam au coucher pendant les deux premières semaines du post-partum (*Lebedevs*). Il a été détecté dans le lait d'une seule mère (taux de 28 et 26 µg/l respectivement dans le lait de début et de fin de tétée), avec des rapports lait/plasma compris entre 0,10 et 0,63. Les dosages plasmatiques chez les enfants étaient négatifs, et ces derniers n'ont présenté aucun effet secondaire. Il semble donc être un bon choix pendant l'allaitement. L'enfant devra être régulièrement suivi en cas de traitement chronique.

Autres molécules

On ne sait rien ou presque rien sur le passage lacté des molécules ci-dessous. Il est donc préférable de ne pas les utiliser. Si leur prise est cependant envisagée, il faudra sélectionner celles qui sont les moins susceptibles de passer dans le lait et/ou d'être absorbées par l'enfant ; les critères les plus favorables sont une forte liaison aux protéines plasmatiques, une demi-vie courte, une biodisponibilité orale faible, et aucun métabolite actif ; l'enfant sera régulièrement suivi, et des dosages sanguins seront éventuellement effectués chez lui en cas de prise régulière par la mère.

Le bromazépam (Lexomil®, Quetiline Gé®) a une biodisponibilité de l'ordre de 65%, il est lié à environ 75% aux protéines plasmatiques ; sa demi-vie est de 20 heures. Il a un métabolite actif,

qui est éliminé très rapidement et dont l'impact pharmacologique est négligeable.

Le chlordiazépoxyde est associé au bromure de clidinium dans le **Librax®** ; en raison des problèmes causés par le bromure, toutes les spécialités qui en contiennent sont strictement contre-indiquées pendant l'allaitement.

Le clobazam (Urbanyl®) a une biodisponibilité élevée (87%) ; il est lié à 90% aux protéines plasmatiques ; sa demi-vie est longue (32 à 38 heures), ainsi que celle de son métabolite actif.

Le clotiazépam (Véatran®) est fortement lié aux protéines plasmatiques (98%) ; sa demi-vie est courte (4 heures) ; il a un métabolite actif, le desméthylclotiazépam.

L'estazolam (Nuctalon®) est fortement lié aux protéines plasmatiques (93%), sa biodisponibilité est élevée, sa demi-vie est moyennement longue (10 à 24 heures).

Le flunitrazépam (Narcozep®, Rohypnol®) a une biodisponibilité élevée (80 à 90%), il est lié à environ 80% aux protéines plasmatiques ; sa demi-vie est longue (20 à 30 heures), et il a un métabolite actif dont la demi-vie est encore plus longue.

Le loflazépate d'éthyle (Victan®) est transformé en métabolites actifs lors de son passage à travers la muqueuse digestive ; la demi-vie de ses métabolites est très longue (77 heures en moyenne).

Le loprozolam (Havlane®) a une biodisponibilité élevée (80%), il est lié à 80% aux protéines plasmatiques, et sa demi-vie est d'environ 8 heures.

Le lormétazépam (Noctamide®) a une biodisponibilité similaire, il est lié à 88% aux protéines plasmatiques, et sa demi-vie est de 10 heures ; il est métabolisé en lorazépam (voir plus haut).

Le nordazépam (Nordaz®) est lié à 97% aux protéines plasmatiques ; sa demi-vie va de 30 à 150 heures.

Le tétrazépam (Mégavix Gé®, Myolastan®, Panos Gé®) est essentiellement utilisé comme décontractant musculaire. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques. Sa demi-vie est d'environ 22 heures.

Autres molécules

	Demi-vie	% de la dose maternelle ajustée pour le poids
Demi-vie courte		
clotiazépam (<i>Véatran®</i>)	4 h	
témazépam (<i>Normison®</i>)	5-8 h	
Demi-vie moyenne		
alprazolam (<i>Xanax®</i>)	10-20 h	~3%
bromazépam (<i>Lexomil®</i> , <i>Quetiline Gé®</i>)	20 h	
loprazolam (<i>Havlane®</i>)	8-9 h	
lorazépam (<i>Témesta®</i>)	9-20 h	2,5%
lormétazépam (<i>Noctamide®</i>)	10 h	
oxazépam (<i>Séresta®</i>)	4-15 h	0,7%
tétrazépam (<i>Mégavix Gé®</i> , <i>Myolastan®</i> , <i>Panos Gé®</i> ...)	22 h	
Demi-vie longue		
clobazam (<i>Urbanyl®</i>)	32-38 h	
clonazépam (<i>Rivotril®</i>)	18-45 h	~2,5%
clorazépate / DDZ (<i>Tranxène®</i>)	2 h / >100 h	
diazépam / DDZ (<i>Valium Roche®</i>)	32-47 h / >100 h	0,78-9,1%
estazolam (<i>Nuctalon®</i>)	10-24 h	
flunitrazépam (<i>Narcozep</i> , <i>Rohypnol®</i>)	20-30 h	
loflazépate (<i>Victan®</i>)	~77 h	
nitrazépam (<i>Mogadon®</i>)	15-38 h	2,73%
nordazépam (<i>Nordaz®</i>)	20-150 h	
prazépam / DDZ (<i>Lysanxia®</i>)	30-150 h / >100 h	4%

Les antihistaminiques sédatifs

Il existe très peu ou pas de données sur l'utilisation pendant l'allaitement de **la doxylamine (Donormyl[®], Lidène[®], Méréprine[®])**. Il en est de même pour **l'acéprométazine** (associée au méprobamate dans **la Mépronizine[®]**, ou à **l'acépromazine** et au clorazépate dissodique dans le **Noctran[®]**), **l'alimémazine (Théralène[®])**, **la prométhazine (Phénergan[®])** et **l'hydroxyzine (Atarax[®])**, des antihistaminiques pouvant être utilisés pour leur effet sédatif.

Les antihistaminiques dont le passage lacté a été étudié (féxofénadine, loratadine, triprolidine...) sont excrétés dans le lait à des taux très bas. Leur demi-vie est variable, et peut aller jusqu'à 15 heures. Certains d'entre eux sont utilisés chez les jeunes enfants. Lors d'une enquête sur les effets secondaires des médicaments pris par des mères allaitantes, les mères rapportaient la survenue de coliques chez leur bébé dans 10% des cas de prise d'antihistaminiques, et la survenue d'une somnolence dans 1,6% des cas (*Ito*). Les antihistaminiques en injection à dose élevée en post-partum précoce abaisse le taux basal de prolactine, mais n'a pas d'impact sur l'augmentation du taux de prolactine pendant la tétée (*Messinis, Pontiroli*). On ignore si cela est susceptible d'avoir un impact sur le démarrage de l'allaitement.

Plusieurs laboratoires pharmaceutiques estiment qu'ils doivent être contre-indiqués pendant l'allaitement, car ils peuvent augmenter la sensibilité de l'enfant vis-à-vis des antihistaminiques. Toutefois, leur prise le soir au coucher après la dernière tétée de la journée ne posera vraisemblablement aucun problème.

Le méprobamate (Equanil[®])

Il est peu lié aux protéines plasmatiques (20%), sa demi-vie va de 6 à 17 heures. C'est le métabolite actif du carisoprodol, utilisé comme myorelaxant. Un auteur fait état d'une étude effectuée par le fabricant chez 6 femmes allaitantes ayant pris une dose unique de 800 mg de méprobamate, et qui a constaté un pic lacté 4 heures après la prise (*Ayd*). L'excrétion lactée du carisoprodol a été étudiée chez une mère qui en prenait 700 mg 3 fois par jour pendant la grossesse et l'allaitement (*Nordeng*). Des échantillons de lait ont été recueillis le matin avant la première prise pendant 4 jours. Le taux lacté était en moyenne de 0,9 mg/l pour le carisoprodol, et de 11,6 mg/l pour le méprobamate. Les auteurs ont calculé qu'un bébé exclusivement allaité recevrait en moyenne 1,9 mg/kg/jour de produit actif, soit 4,1% de la dose maternelle ajustée pour le poids. Le bébé n'a présenté aucun effet secondaire (il était partiellement allaité). Chez une femme suspectée de toxicomanie au carisoprodol, le méprobamate et le carisoprodol étaient indétectables dans son lait pendant les 2 premiers jours d'hospitalisation, et seul le méprobamate y était détectable au 3^{ème} jour (*Bailey*). Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez des enfants allaités par une mère prenant du méprobamate. Il est cependant conseillé de lui préférer une autre molécule.

Le zolpidem (Stilnox[®])

Il est fortement lié aux protéines plasmatiques (90%); sa biodisponibilité est d'environ 70%, et sa demi-vie est de 2 à 5 heures. Il a été étudié chez 5 femmes allaitantes qui en ont pris une dose unique de 20 mg, 3 à 4 jours après leur accouchement (*Pons*). 3 heures après la prise, le rapport lait/plasma était au plus de 0,13, le taux lacté allant de 0,76 à 3,88 µg/l. Au plus 0,02% de la dose maternelle était excrétée dans le lait, le passage se faisant essentiellement dans les 3 premières heures après la prise. Le zolpidem était indétectable dans les échantillons de lait prélevés 13 et 16 heures après la prise. Il est considéré comme un bon choix pendant l'allaitement.

La zopiclone (Imovane[®])

Elle est médiocrement liée aux protéines plasmatiques (45%), et sa biodisponibilité est d'environ 80%; sa demi-vie est d'environ 5 heures. Elle a plusieurs métabolites actifs. La zopiclone est un mélange racémique contenant 50% de S-zopiclone (forme active) et 50% de R-zopiclone (forme inactive). Son passage lacté a été étudié chez 12 femmes qui avaient accouché depuis 2 à 6 jours, et qui en ont pris 7,5 mg en une prise au coucher (*Matheson*). L'allaitement a été suspendu pendant 8 à 10 heures. Le rapport lait/plasma était de 0,5-0,6, avec un taux lacté maximal d'en moyenne 34 ± 11 µg/l. Les enfants recevaient en moyenne 1,4% de la dose maternelle ajustée pour le poids; aucun n'a présenté d'effet secondaire. Dans le cadre d'une autre étude, son excrétion lactée a été évaluée chez 3 femmes qui ont pris une dose unique de 7,5 mg de zopiclone (*Gaillot*). Le pic lacté était d'environ 55 µg/l, et il était constaté environ 2 heures après la prise. La demi-vie moyenne de la zopiclone dans le lait était de 5,3 heures.

Divers

La buspirone (Buspar[®]) est un anxiolytique sans propriétés sédatives. Elle est fixée à environ 95% aux protéines plasmatiques, et sa demi-vie va de 2 à 11 heures. Elle a 2 métabolites actifs. Il n'existe quasiment aucune donnée sur son passage lacté. Il en est de même pour **la captodiame (Covatine[®])** et **l'éitifoxine (Stresam[®])**. **L'hydrate de chloral** n'est plus guère utilisé actuellement; dans 2 études cliniques, son taux lacté et celui de son métabolite actif étaient suffisants pour induire un effet sédatif chez l'enfant allaité.

Plantes et produits homéopathiques

Diverses plantes (aubépine, passiflore, tilleul, valériane...) sont traditionnellement utilisées pour leur effet sédatif. Si une consommation raisonnable est probablement sans aucun risque, on ignore tout du passage lacté éventuel des principes actifs de ces plantes, et donc dans quelle mesure on peut les recommander aux mères allaitantes. Certaines ont un goût désagréable, susceptible d'être transmis au lait (valériane par exemple). Il en va de même pour les **différentes spécialités de phytothérapie** (Arkogélules Aubépine[®] ou Passiflore[®], Euphytose[®], Passiflorine[®], Spasmine[®], Tranquital[®]...).

Il n'existe aucune donnée sur l'excrétion lactée des **produits homéopathiques** (Homéogène[®], L 72[®], Noctium[®], Quiétude[®], Sédatif PC[®]...), ou sur celui des oligo-éléments (Granions[®], Oligosols[®]...), mais un quelconque passage lacté est hautement improbable.

En conclusion

Avant de prescrire un sédatif ou un anxiolytique à une mère allaitante, il faut soigneusement peser le risque éventuellement encouru par l'enfant (lié tant à l'absorption du médicament via le lait maternel qu'à l'arrêt éventuel de l'allaitement) et le bénéfice escompté pour la mère. Le passage lacté de ces molécules est très variable, y compris entre les individus, ainsi que leur effet pharmacologique.

Les spécialistes recommandent actuellement l'utilisation d'une benzodiazépine à courte demi-vie, ou du zolpidem. Des posologies basses et un traitement à court terme seront bien entendu toujours préférables. Il sera bon de prendre le médicament à des horaires permettant une élimination maximale du médicament avant la tétée suivante. L'enfant devra être suivi régulièrement pendant toute la durée du traitement, tout particulièrement en cas d'exposition in utero associée.

Bibliographie – Références

- *Drugs in pregnancy and lactation*. Briggs, Freeman, Yaffe. Ed Williams & Wilkins, Baltimore, 2005.
- *Medications and mothers' milk*. T Hale, Pharmasoft Medical Publishing, 2008.
- Alesky LM, Smith MA. Sedatives and hypnotics in lactation. *J Hum Lact* 1998 ; 14 : 61-64.
- Moretti ME. Psychotropic drugs in lactation. *Can J Clin Pharmacol* 2009 ; 16(1): e49-57.
- Suri RA et al. Managing psychiatric medication in the breastfeeding women. *Medscape Women's Health* 1998.
- *Médicaments et allaitement*. B de Schuiteneer, B de Coninck. Centre anti-poison de Bruxelles, 1996. Ed Arnette Blackwell.

Ainsi que :

- Anderson PO, McGuire GG. Neonatal alprazolam withdrawal - possible effects of breast feeding. *DICP* 1989 ; 23 : 614.
- Ayd FJ. Excretion of psychotropic drugs in human breast milk. *Int Drug Ther Newsl* 1973 ; 8 : 33-40.
- Bailey DN, Briggs JR. Carisoprodol : an unrecognized drug of abuse. *Am J Clin Pathol* 2002 ; 117 : 396-400.
- Birnbaum CS et al. Serum concentrations of antidepressants and benzodiazepines in nursing infants : a case series. *Pediatrics* 1999 ; 104 : e11.
- Borgatta L et al. Clinical significance of methohexital, meperidine, and diazepam in breast milk. *J Clin Pharmacol* 1997 ; 37 : 186-92.
- Bossi L et al. Pharmacokinetics and clinical effects of antiepileptic drugs in newborns of chronically treated epileptic mothers. In : Janz D et al, eds. *Epilepsy, pregnancy and the child*. New York : Raven Press, 1982 : 373-81.
- Brandt R. Passage of diazepam and desmethyldiazepam into breast milk. *Arzneimittelforschung* 1976 ; 26 : 454-7.
- Brodie RR et al. Concentrations of N-desmethylpropylmethylprazepam in whole-blood, plasma, and milk after administration of prazepam to humans. *Biopharm Drug Dispos* 1981 ; 2(1) : 59-68.
- Cole AP, Hailey DM. Diazepam and active metabolite in breast milk and their transfer to the neonate. *Arch Dis Child* 1975 ; 50 : 741-42.
- Duscil LJ et al. Excretion of diazepam and its metabolites in human milk during withdrawal from combination high dose diazepam and oxazepam. *Br J Clin Pharmacol* 1990 ; 29 : 123-6.
- Erkkola R, Kanto J. Diazepam and breast-feeding. *Lancet* 1972 ; 299 : 1235-6.
- Fisher JB et al. Neonatal apnea associated with maternal clonazepam therapy : a case report. *Obstet Gynecol* 1985 ; 66 (3 Suppl) : 34S-5S.
- Gaillot J et al. Pharmacokinetics and metabolism of zopiclone. *Pharmacology* 1983 ; 27 (Suppl 2) : 76-91.
- Hartmann AM et al. Breast feeding, weight gain and behaviour in newborns of epileptic women. *Monatsschr Kinderheilkd* 1994 ; 142 : 505-12.
- Horning MG et al. Identification and quantification of drugs and drug metabolites in human breast milk using GC-MS-COM methods. *Mod Probl Pediatr* 1975 ; 15 : 73-9.
- Ito S et al. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. *Am J Obstet Gynecol* 1993 ; 168 : 1393-9.
- Lebedevs TH et al. Excretion of temazepam in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1992 ; 33 : 204-6.
- Lemmer P et al. Quantification of lorazepam and lormetazepam in human breast milk using GC-MS in the negative chemical ionization mode. *J Anal Toxicol* 2007 ; 31 : 224-6.
- Matheson I et al. Midazolam and nitrazepam in the maternity ward: milk concentrations and clinical effects. *Br J Pharmacol* 1990 ; 30(6) : 787-93.
- Matheson I et al. The excretion of zopiclone into breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1990 ; 30 : 267-71.
- Messinis IE et al. Histamine H1 receptor participation in the control of prolactin secretion in postpartum. *J Endocrinol Invest* 1985 ; 8(2) : 143-6.
- Nordeng H et al. Transfer of carisoprodol to breast milk. *Ther Drug Monit* 2001 ; 23 : 298-300.
- Oo CY et al. Pharmacokinetics in lactating women: prediction of alprazolam transfer into milk. *Br J Clin Pharmacol* 1995 ; 40 : 231-6.
- Patrick MJ et al. Diazepam and breast-feeding. *Lancet* 1972 ; 299 : 542-3.

- Pons G et al. Zolpidem excretion in breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1989 ; 37 : 245-8.
- Pontiroli AE et al. The effect of histamine and H1 and H2 receptors on prolactin and luteinizing hormone release in humans: sex differences and the role of stress. *J Clin Endocrinol Metab* 1981 ; 52(5) : 924-8.
- Qureshi WA et al. ASGE Guideline : Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women. *Gastrointest Endosc* 2005 ; 61 : 357-62.
- Rane A et al. Oxazepam withdrawal in the neonatal period. *Lakartidningen* 1979 ; 76 : 4416-7.
- Rey E et al. Pharmacokinetics of the placental transfer and distribution of lorazepam and its metabolite nordiazepam into the feto-placental unit and in the neonate. *Eur J Clin Pharmacol* 1979 ; 15 : 181-5.
- Söderman P, Matheson I. Clonazepam in breast milk. *Eur J Pediatr* 1988 ; 147 : 212-3.
- Summerfield RJ, Nielsen MS. Excretion of lorazepam into breast milk. *Br J Anaesth* 1985 ; 57 : 1042-3. Letter.
- Wesson DR et al. Diazepam and desmethyldiazepam in breast milk. *J Psychoactive Drugs* 1985 ; 17 : 55-6.
- Whitelaw AGL et al. Effect of maternal lorazepam on the neonate. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981 ; 282 : 1106-8.
- Wretling M. Excretion of oxazepam in breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1987 ; 33 : 209-10.

Sur l'allaitement... un mémoire

**Soutien téléphonique à l'allaitement maternel :
comment répondre ?**

**Mémoire de fin de formation de consultante
en lactation au CREFAM
Frédérique VEAUX – Chinon (37)**

Du fait de l'évolution des comportements par rapport à l'allaitement, il est devenu nécessaire de mettre en place un soutien téléphonique pour répondre aux demandes d'aide des mères. L'auteur de ce mémoire a étudié cette situation d'écoute pour en cerner le déroulement, l'efficacité et les limites.

Pour cela, elle a interrogé un certain nombre de personnes participant à un soutien téléphonique (membres d'associations, consultantes en lactation et professionnels de santé) afin de déterminer la fréquence des appels, la nature des questions posées, et le vécu des répondant(e)s.

Les personnes apportant un soutien téléphonique offrent bien souvent une réponse immédiate aux problèmes rencontrés. Les mères peuvent bénéficier rapidement d'une aide, y compris le week-end, voire la nuit. L'éventail des sujets abordés met en évidence la relation de confiance qui s'instaure pendant les appels. Il semble donc bien que ce type d'aide aux mères allaitantes, rapide et efficace, se justifie amplement, et répond à un réel besoin dans notre société, en complément du suivi assuré par un professionnel de santé. La réponse téléphonique exige de la disponibilité. Une formation spécifique sur l'écoute et la relation d'aide semble essentielle. L'aspect confidentiel des conversations est primordial. Les répondants doivent agir selon un code déontologique qui reste à établir avec précision.