



# Le coin du prescripteur



## Antidépresseurs IRS

### Citalopram (Séropram®)

Il a 2 métabolites faiblement actifs. Une étude a suivi une femme chez qui un traitement par 20 mg/jour de citalopram a été débuté environ 2 mois après l'accouchement (*Jensen*). Des échantillons de sang et de lait ont été recueillis au bout de 8 et 16 jours de traitement, en début ou en fin de tétée, sur une période de 24 heures à chaque fois. Le pic sérique de citalopram au bout de 3 semaines de traitement était de 185 nmol/l 3 heures après la prise, celui de déméthylcitalopram représentant environ 16% de celui du citalopram. Le pic lacté (432 nmol/l) était observé environ 6 heures après la prise, avec un rapport lait / plasma de 3. Le taux lacté était similaire dans le lait de début et de fin de tétée. Le taux sérique infantile de citalopram après 16 jours de traitement maternel était de 7 nmol/l, le métabolite étant indétectable. L'enfant recevait environ 5% de la dose maternelle ajustée pour le poids. Aucune accumulation du produit n'a été constatée chez l'enfant, qui n'a présenté aucun effet secondaire, et a eu une croissance normale.

Une étude a suivi 2 femmes traitées au long cours, ainsi qu'une femme qui en a pris une dose unique (*Spigset*). Elle faisait état d'un rapport lait / plasma de 1,16 à 1,88. L'enfant recevait en moyenne 1,8% (0,7 à 5,9%) de la dose maternelle après ajustement pour le poids. Le pic lacté était observé approximativement 4 heures après la prise. Les deux études concluaient que le fait de ne pas mettre l'enfant au sein pendant les 3 à 7 heures qui suivaient la prise permettait de minimiser l'exposition de l'enfant. Une étude portant sur 7 femmes prenant en moyenne 0,36 mg/kg/jour de citalopram a constaté que l'enfant absorbait respectivement 3,2 à 3,7% de la dose maternelle ajustée pour le poids pour le citalopram, et 1,2 à 1,4% pour le déméthylcitalopram (*Rampono*). Le produit actif a été détecté dans le sang de 3 enfants. Aucun enfant n'a présenté d'effet secondaire.

11 mères qui prenaient 20 à 40 mg/jour de citalopram ont donné des échantillons de sang et de lait à J4, puis pendant la 2<sup>ème</sup> semaine et le 2<sup>ème</sup> mois post-partum, et des échantillons de sang ont été prélevés chez leurs bébés (*Heikkinen*). Le taux lacté moyen de citalopram aux 3 moments du suivi était de 81,4, 103,4 et 75,9 µg/l chez les mères qui prenaient 20 mg/jour. 10 enfants ont été allaités (3 ayant commencé à recevoir une formule lactée commerciale à partir de 2 mois). À la naissance, le taux plasmatique infantile de citalopram représentait 64% du taux plasmatique maternel, et il avait baissé de 90% à 2 semaines post-partum en dépit de l'allaitement exclusif. À 2 mois, il représentait environ 2% du taux sérique maternel de citalopram. Le développement des enfants était parfaitement normal à 12 mois.

Chez 10 enfants (dont une paire de jumeaux) âgés de 3 à 42 semaines, allaités par une mère prenant 20 à 50 mg/jour de citalopram, ce dernier était indétectable (n = 4) ou retrouvé à un taux très bas (n = 6, dont les jumeaux, en moyenne 0,9% du taux sérique maternel) dans le sérum des enfants (*Berle*). Les

auteurs estimaient qu'un bébé exclusivement allaité recevait 2,5 à 9,4% de la dose maternelle ajustée pour le poids. Aucun enfant n'a présenté d'effet secondaire. Le taux lacté de citalopram a été mesuré 16 heures après la prise maternelle (40 mg 1 fois par jour) à J25, J46 et J53 (*Franssen*). Ce taux était respectivement de 280, 230 et 320 µg/l. Le taux sérique infantile de citalopram à ces 3 moments était respectivement de 2,3, 1,2 et 1,7 µg/l, et il représentait à J25 et J53 0,9% et 1,8% du taux sérique maternel. L'un des nourrissons, dont la mère avait pris 40 mg/jour de citalopram pendant la grossesse, a présenté des troubles respiratoires, des troubles du sommeil, et une hypotonie après la naissance, mais tous les symptômes ont disparu au bout de 3 semaines malgré l'allaitement pendant la poursuite du traitement maternel, et ces troubles ont été attribués à un syndrome de sevrage.

Un bébé de 5 semaines a présenté des troubles du sommeil alors que sa mère prenait 40 mg/jour de citalopram (*Schmidt*). Le taux lacté de citalopram était de 205 µg/l, et le taux sérique infantile était de 12,7 µg/l. Le sommeil s'est normalisé après baisse de la posologie maternelle, et remplacement de 2 tétées par une formule lactée commerciale. La croissance et le développement de 3 enfants exclusivement allaités pendant les 4 premiers mois et partiellement ensuite ont été normaux ; leurs mères prenaient en moyenne 15 mg/jour de citalopram (*Hendrick*). Une étude qui a évalué les effets secondaires liés à la prise maternelle de citalopram (10 à 60 mg/jour) chez 31 enfants allaités a fait état d'un taux plus élevé de troubles chez ces enfants que dans le groupe témoin, mais la différence n'était pas significative, et les troubles rapportés étaient mineurs (*Lee*). Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez une femme qui a repris après l'accouchement son traitement par citalopram (10 mg/jour) stoppé en fin de grossesse (*Gentile*). Son enfant, allaité pendant 6 mois, avait un développement normal à 18 mois. C'était également le cas à 6 mois d'un bébé allaité presque exclusivement par une mère prenant 60 mg/jour de citalopram pendant la grossesse et l'allaitement (*Werremeyer*).

Une analyse globale des études sur son excrétion lactée permettait d'estimer que le bébé exclusivement allaité recevait en moyenne 7,9% de la dose maternelle ajustée pour le poids (*Weissman*). Si le taux plasmatique des enfants représentait en moyenne 7% du taux plasmatique maternel, un des enfants avaient toutefois un taux sérique de citalopram supérieur à 10% du taux maternel. Il est considéré comme utilisable pendant l'allaitement, mais il n'est pas le meilleur choix.

### Escitalopram (Séroplex®)

L'escitalopram est l'isomère S (l'isomère actif) du citalopram. Son excrétion lactée a été étudiée chez 8 femmes, qui allaitaient un bébé de 1,5 à 9,5 mois, et qui prenaient 10 à 20 mg/jour d'escitalopram en raison d'une dépression du post-partum. 6 à 11 échantillons de lait ont été collectés sur 24 heures (*Rampono*). Les enfants recevaient en moyenne 10,6

µg/kg/jour de produit actif (escitalopram + desméthylcitalopram), soit 5,3% de la dose maternelle ajustée pour le poids. Les taux plasmatique d'escitalopram et de son métabolite ont été recherchés chez 5 enfants ; ils étaient indétectables chez 2 enfants, et leur taux sérique total était de < 8 µg/l chez les autres enfants.

L'excrétion lactée a également été suivie à 2 reprises chez une femme allaitante (*Castberg*). Elle a commencé à en prendre 5 mg/jour immédiatement après la naissance ; le taux lacté était de 24,9 µg/l 20 heures après une prise. À 7 semaines, la posologie a été augmentée à 10 mg/jour, et le taux lacté était de 76,1 µg/l 16 heures après la prise. Cela représentait respectivement 5,1 et 7,7% de la dose maternelle ajustée pour le poids. À 7,5 semaines, le développement de l'enfant était normal. Chez une femme traitée par rebexétine, qui prenait également 20 mg/jour d'escitalopram, et qui allaitait un enfant de 9,5 mois, le taux lacté a été mesuré à plusieurs reprises sur 24 heures (*Hackett*). Les auteurs estimaient que l'enfant recevait 5,1 à 7,7% de la dose maternelle ajustée pour le poids (escitalopram + métabolite actif). Le développement de l'enfant était normal. Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez un enfant de 3 mois exclusivement allaité par une mère prenant 20 mg/jour d'escitalopram depuis J15 (*Gentile*), ni chez 2 enfants allaités pendant respectivement 1 et 5 mois par une mère qui en prenait 10 mg/jour et qui était déjà traitée pendant la grossesse (*Bellantuono*).

Une entérocolite ulcéronécrosante a été rapportée chez un bébé de 5 jours dont la mère prenait 20 mg/jour d'escitalopram depuis la grossesse, mais la responsabilité du traitement maternel via l'allaitement n'a pas été démontrée (*Potts*). Un nouveau-né était très irritable 5 à 6 heures après la prise maternelle d'escitalopram ; le changement d'heure de la prise a induit un changement similaire de l'horaire des pleurs du nourrisson ; les pleurs se sont atténués après introduction d'une formule lactée commerciale, et ont disparu après le sevrage à J11 (*Schaeffer*). L'escitalopram semble préférable au citalopram pendant l'allaitement, en raison des posologies plus basses utilisées.

## Fluoxétine (Prozac®)

Elle est métabolisée en norfluoxétine, dont l'activité est similaire à celle de la fluoxétine. Une étude a suivi 10 mères allaitantes et 11 enfants âgés en moyenne de 185 jours (*Taddio*). Les mères prenaient 0,17 à 0,85 mg/kg/jour (0,39 mg/kg/jour en moyenne) de fluoxétine, et toutes ont été traitées pendant au moins 7 jours. Les taux lactés allaient de 17,4 à 293 µg/l pour la fluoxétine, et de 23,4 à 379,1 µg/l pour la norfluoxétine. Le pic lacté était observé 6 heures après la prise, sauf chez 2 femmes où il était observé plus de 12 heures après la prise. Les enfants recevaient quotidiennement 0,165 mg de produit actif via le lait maternel (10,8% de la dose maternelle ajustée pour le poids). La fluoxétine et la norfluoxétine étaient détectées dans l'urine de 4 des 5 enfants testés. Aucun enfant n'a présenté d'effets secondaires.

Une étude a suivi 19 femmes prenant 10 à 60 mg/jour de fluoxétine, 17 d'entre elles étant déjà traitées pendant le 3<sup>ème</sup> trimestre de leur grossesse (*Hendrick*). La fluoxétine a été détectée chez 6 enfants (< 1 à 84 µg/l), et la norfluoxétine chez 17 enfants (< 1 à 265 µg/l), essentiellement chez des enfants dont la mère prenait plus de 20 mg/jour de fluoxétine. Le pic lacté était constaté environ 8 heures après la prise. Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez les enfants. Dans une analyse portant sur 33 mères prenant 10 à 80 mg/jour de fluoxétine, le taux lacté allait de 23 à 189 µg/l (*Weissman*). Les auteurs esti-

maient qu'un nourrisson exclusivement allaité recevrait environ 5% de la dose maternelle ajustée pour le poids ; toutefois, ils n'ont pas pris en compte la norfluoxétine. Par ailleurs, le taux sérique infantile représentait en moyenne 7% du taux sérique maternel, et 22% des enfants avaient un taux sérique > 10% du taux sérique maternel. Dans l'une des études incluses dans cette analyse (*Kristensen*), portant sur 14 mères et ayant également mesuré le taux lacté de norfluoxétine, le nourrisson allaité recevait en moyenne 7% de la dose maternelle ajustée pour le poids de substances actives.

Une étude a suivi 11 femmes prenant 20 à 40 mg/jour de fluoxétine pendant la grossesse et l'allaitement, le taux lacté de fluoxétine et de norfluoxétine a été mesuré à J4, à 2 semaines et à 2 mois (*Heikkinen*). Le taux lacté avec une posologie de 20 mg/jour allait de 75,4 à 91,5 µg/l, et les auteurs estimaient que l'enfant allaité recevait à 2 semaines et 2 mois en moyenne 2,4% et 3,8% de la dose maternelle ajustée pour le poids (fluoxétine + norfluoxétine). A la naissance, le taux infantile de fluoxétine et de norfluoxétine représentait 65 et 72% du taux plasmatique maternel. À 2 semaines, ces chiffres étaient respectivement de 7,1% et 38%. À 2 mois, la fluoxétine était indétectable chez les enfants, et le taux sérique de norfluoxétine représentait en moyenne 6,5% du taux sérique maternel. Chez une mère qui en prenait 20 mg/jour, les auteurs estimaient qu'un bébé exclusivement allaité recevait 3,3% de la dose maternelle ajustée pour le poids (*Berle*).

A 2 mois post-partum, le taux lacté de fluoxétine et de norfluoxétine était de 63,7 et 103,8 µg/l chez 7 mères prenant en moyenne 24 mg/jour de fluoxétine. Le bébé exclusivement allaité recevait environ 6,3% de la dose maternelle ajustée pour le poids (*Oberlander*). Le taux sérique infantile était de 2 µg/l pour la fluoxétine, et de 8,5 µg/l pour la norfluoxétine (environ 9% du taux maternel). Une étude a suivi une femme qui prenait 20 mg/jour de fluoxétine (*Burch*). Aucun effet secondaire n'a été constaté chez l'enfant après 2 mois d'exposition à la fluoxétine, et son développement a été normal. Une étude a suivi 21 enfants allaités par une mère traitée pendant la grossesse et l'allaitement, et n'a retrouvé aucune différence entre 15 et 71 mois sur le plan de leur développement par rapport aux enfants non allaités (*Nulman*).

Une étude a suivi 23 mères allaitantes qui prenaient en moyenne 21 mg/jour de fluoxétine depuis au moins 4 semaines, et qui allaitaient un bébé d'en moyenne 3,7 mois (*Kim*). Le taux sérique infantile baissait progressivement pendant l'allaitement chez les enfants dont la mère était déjà traitée pendant la grossesse. Les auteurs estimaient que l'enfant recevait en moyenne 1,1% de la dose maternelle ajustée pour le poids (fluoxétine + norfluoxétine). Chez 11 enfants (6 allaités exclusivement et 5 partiellement) âgés de 1 à 27 semaines, dont la mère prenait en moyenne 27,3 mg/jour de fluoxétine, la fluoxétine était détectable chez un enfant (2,6 µg/l), tandis que la norfluoxétine l'était chez tous les enfants (1,4 à 8,7 µg/l, soit 3,2% du taux sérique maternel de norfluoxétine - *Epperson*). Une étude observationnelle n'a retrouvé aucune anomalie neurologique chez 4 enfants exposés à la fluoxétine via l'allaitement pendant 12 à 52 semaines (*Yoshida*). Le taux lacté de fluoxétine + norfluoxétine allait de 39 à 117 µg/l.

Une étude (*Chambers*) a retrouvé une moins bonne croissance pondérale chez des enfants allaités par une mère traitée par fluoxétine (20 à 40 mg/jour). Les 26 femmes suivies étaient déjà traitées pendant leur grossesse. Le poids des enfants était plus bas d'environ 1,2 DS à la naissance et pendant les 6 mois du suivi que celui des enfants du groupe témoin. Aucun autre

effet secondaire n'a été rapporté dans cette étude. Cependant, une étude (*Moretti*) n'a retrouvé aucune différence dans la prise de poids chez les enfants allaités par 51 mères traitées par fluoxétine et 63 mères constituant le groupe témoin. C'était également le cas dans une autre étude (*Hendrick*), dans laquelle des mères ont commencé à prendre de la fluoxétine (en moyenne 36,4 mg/jour) dans les semaines suivant la naissance, et qui ont allaité exclusivement pendant 4 mois.

On a rapporté la survenue de coliques chez un nourrisson de 6 semaines dont la mère prenait 20 mg/jour de fluoxétine (*Lester*). L'enfant pleurait beaucoup, avait des selles liquides, des troubles du sommeil et des vomissements. Après arrêt de l'allaitement, l'état de l'enfant s'est amélioré, et la réintroduction du lait maternel 3 semaines plus tard a fait réapparaître les coliques ; le taux plasmatique infantile de fluoxétine était de 340 µg/l, et son taux de norfluoxétine était de 208 µg/l. Les taux lactés de fluoxétine et de norfluoxétine étaient respectivement de 69 et 90 µg/l. Un cas d'hyperglycémie et de glycosurie a été rapporté chez un bébé de 5 mois dont la mère prenait de la fluoxétine (*Rohan*). Un nourrisson de 3 jours dont la mère était déjà traitée pendant la grossesse a présenté une sédation et des problèmes de succion qui se sont aggravés après la montée de lait (*Hale*).

Un bébé de 3 semaines a présenté des convulsions et une cyanose ; sa mère était traitée par fluoxétine, carbamazépine et buspirone pendant la grossesse et l'allaitement (*Brent*). Une étude a retrouvé un léger retard de développement psychomoteur à en moyenne 12,9 mois chez des enfants allaités par des mères traitées par fluoxétine, mais les mères avaient également été traitées pendant la grossesse, et l'impact de l'allaitement ne pouvait pas être déterminé (*Casper*). Une étude a recherché le taux de sérotonine plaquettaire chez des enfants allaités après 4 à 12 semaines de traitement maternel par fluoxétine (*Epperson*). Ce taux était normal dans la plupart des prélèvements ; toutefois, 4 enfants ont présenté une baisse de ce taux de respectivement 13, 19, 24 et 60% (cet enfant étant le seul qui avait un taux sérique mesurable de fluoxétine).

L'excrétion lactée de la fluoxétine est plus importante que celle d'autres IRS, et elle a une longue demi-vie, ainsi que son métabolite actif. Des effets secondaires ont été rapportés chez des bébés allaités. Si elle est utilisable pendant l'allaitement, en particulier si la mère était déjà traitée avant la naissance, un autre produit sera préférable si le traitement doit être débuté pendant l'allaitement.

## Fluvoxamine (Floxyfral®)

Une étude (*Wright*) sur une mère qui en prenait 200 mg/jour depuis 2 semaines a retrouvé un rapport lait / plasma de 0,29, le taux lacté étant de 90 µg/l, soit 0,5% de la dose maternelle ajustée pour le poids. Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez l'enfant. Une femme traitée par fluvoxamine (200 mg/jour) depuis 6 mois allaitait un bébé de 3 mois (*Hägg*). Des échantillons de lait ont été collectés toutes les heures pendant les 12 heures suivant une prise. L'enfant allaité recevait en moyenne 48 µg/kg/jour, soit 1,58% de la dose maternelle ajustée pour le poids. Une autre étude a suivi une mère traitée en post-partum précoce par amitriptyline, ce produit ayant été remplacé à 15 semaines post-partum par 100 mg/jour de fluvoxamine ; au bout de 8 jours, la posologie a été augmentée à 200 mg/jour, puis réduite à nouveau en raison des effets secondaires chez la mère (*Yoshida*). Après 4 jours de prise de 100 mg/jour de fluvoxamine, des échantillons de sang et de lait ont été collectés chez la

mère 3 heures après la prise. Le rapport lait / plasma était de 0,29 ; le taux sérique était de 170 µg/l, le taux lacté étant de 50 µg/l. On pouvait estimer que l'enfant recevait 7,5 µg/kg/jour. L'enfant n'a présenté aucun effet secondaire, et son développement neurologique était normal à 4 et 21 mois. Chez une mère qui en prenait 25 mg 3 fois par jour, le pic lacté était de 40 µg/l (*Arnold*).

Dans une analyse portant sur 6 mères qui en prenaient 50 à 300 mg/jour, le taux lacté allait de 18 à 478 µg/l (*Weissman*). Le taux sérique a été suivi chez 3 enfants, et il représentait en moyenne 16% du taux maternel, mais il allait jusqu'à 45% chez l'un des enfants. 2 mères prenant respectivement 150 et 50 mg/jour de fluvoxamine ont donné des échantillons de sang et de lait sur une période de 24 heures ; leurs enfants avaient respectivement 26 mois et 3 semaines. Le pic lacté était de 425 µg/l (2,1 heures après la prise) et de 67 µg/l (4,2 heures après la prise), les enfants recevant 1,38% et 0,8% de la dose maternelle ajustée pour le poids (*Kristensen*). La fluvoxamine était indétectable chez les 2 enfants, et aucun effet secondaire n'a été constaté.

Dans une étude sur 4 mères prenant 100 à 150 mg/jour de fluvoxamine (une mère étant déjà traitée pendant la grossesse), le produit n'était pas détecté dans le sang de 4 enfants exclusivement allaités au bout de 6 à 13 semaines de traitement (*Hendrick*). Une autre étude (*Piontek*) sur 2 mères donnait le même résultat. Aucun effet secondaire n'a été constaté chez un enfant partiellement allaité pendant 3 mois par une mère qui prenait 200 mg/jour de fluvoxamine et 400 mg/jour de quétiapine (*Gentile*). La fluvoxamine est considérée comme un bon choix pendant l'allaitement.

## Paroxétine (Deroxat®, Divarius®)

Une étude a évalué son excrétion lactée chez 6 femmes qui en prenaient 20 à 40 mg/jour depuis au moins 8 jours (*Ohman*), dans des prélèvements effectués juste avant la prise, puis 4-7 heures après la prise. Le taux lacté allait de 5,3 à 145 µg/l, et il était plus élevé de 78% dans le lait de fin de tétée. Le rapport lait / plasma allait de 0,39 à 1,11. La quantité de paroxétine reçue par l'enfant représentait 0,7 à 2,9% de la dose maternelle ajustée pour le poids. Toutefois, la durée totale du traitement et l'âge des enfants n'étaient pas donnés. Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez les enfants.

Dans une analyse portant sur 50 mères qui en prenaient 10 à 50 mg/jour, le taux lacté de paroxétine était en moyenne de 28 µg/l (0 à 153 µg/l). On pouvait calculer qu'un nourrisson exclusivement allaité recevait en moyenne 1% de la dose maternelle ajustée pour le poids. La paroxétine était indétectable dans le plasma des bébés, sauf chez un enfant dont la mère était déjà traitée pendant la grossesse (*Weissman*). Chez 6 mères qui en prenaient 10 à 30 mg/jour et qui allaitaient un enfant âgé de 2 à 33 semaines, les auteurs estimaient que l'enfant exclusivement allaité recevait 1,4% de la dose maternelle ajustée pour le poids (*Berle*). La paroxétine était indétectable chez les enfants, y compris chez un bébé qui, comme sa mère, était un métaboliseur lent pour la paroxétine. Aucun enfant n'a présenté d'effet secondaire.

À 2 mois post-partum, le taux lacté chez 19 mères qui prenaient en moyenne 25 mg/jour de paroxétine était de 13,5 µg/l, et les auteurs estimaient que l'enfant exclusivement allaité en recevait 0,02 mg/kg/jour (*Oberlander*). Le taux sérique infantile était en moyenne de 0,95 µg/l, soit 5% du taux sérique maternel.

Une femme qui prenait pendant sa grossesse 15 mg/jour de paroxétine a repris son traitement 24 heures après son accouchement (1 jour sans traitement). 3,75 heures après le 3<sup>ème</sup> jour de reprise, le taux lacté de paroxétine était de 371 µg/l (*Knoppert*). 4 mères allaitant un enfant de 6,5 à 18,5 semaines prenaient 12,5 à 60 mg/jour de paroxétine ainsi que de la quétiapine (*Misri*). Le taux lacté était inférieur à la limite de détection chez 3 mères. Il était de 255 µg/l chez une mère qui en prenait 50 mg/jour. La paroxétine était indétectable chez les enfants. 2 des enfants avaient un développement psychomoteur un peu plus bas que la moyenne à 9-18 mois, mais les auteurs pensaient que l'exposition à la paroxétine via l'allaitement n'était probablement pas en cause.

Une étude a suivi 27 enfants allaités dont la mère avait pris 20,7 mg/jour de paroxétine pendant au moins 2 semaines (20 mères étaient déjà traitées pendant la grossesse). Le développement des enfants était parfaitement normal pendant la première année (*Merlob*). Dans une étude (*Hendrick*), la paroxétine n'était pas détectée dans le sang des enfants (âgés de 2 à 26 semaines) de 16 mères traitées par paroxétine. 14 enfants étaient allaités presque exclusivement, et les mères prenaient 5 à 30 mg/jour de paroxétine. Le développement des enfants était normal, et ils n'ont présenté aucun effet secondaire. C'était aussi le cas chez les enfants de 24 mères (*Misri*), qui prenaient 10 à 40 mg/jour de paroxétine depuis au moins 1 mois avant leur entrée dans l'étude, et dans une autre étude (*Stowe*), pour laquelle 16 mères prenaient 10 à 50 mg/jour de paroxétine depuis au moins 10 jours.

Un bébé dont la mère était traitée pendant la grossesse était métaboliseur lent, et avait à la naissance un taux sérique élevé de paroxétine. Il a présenté un important syndrome de sevrage. La mère a poursuivi l'allaitement, ainsi que son traitement (30 mg/jour). À 4 mois, la prise de poids et le développement de son bébé étaient normaux (*Laine*). Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez un bébé dont la mère a commencé à prendre 20 mg/jour de paroxétine à 4 mois post-partum (ainsi que de la quétiapine à partir de 6 mois – *Ritz*).

De l'agitation et des problèmes d'allaitement ont été rapportés chez un bébé dont la mère prenait de la paroxétine (*Rohan*). Dans une étude sur des mères traitées pendant la grossesse, 36 mères ont allaité ; les effets secondaires rapportés étaient des troubles de l'éveil, une constipation, et de l'irritabilité, mais il était impossible de différencier l'impact de l'exposition pendant la grossesse et pendant l'allaitement (*Coste*). Le développement moyen d'enfants allaités en moyenne pendant 7,8 mois par des mères déjà traitées pendant la grossesse par en moyenne 28,6 mg/jour de paroxétine était légèrement inférieur à celui des enfants du groupe témoin, mais là aussi la contribution de l'exposition pendant la grossesse ne pouvait pas être évaluée (*Casper*). Un nouveau-né dont la mère était traitée pendant la grossesse a présenté quelques jours après la naissance une léthargie, avec hypotonie et faible prise de poids, signes qui ont persisté pendant 4 à 6 semaines (*Nordeng*).

Un enfant de 18 mois a présenté, à plusieurs reprises en l'espace de 3 mois, des épisodes de vomissements avec hyperkaliémie, alcalose et déshydratation (*Abdul*). Il était toujours allaité, sa mère prenant 40 mg/jour de paroxétine depuis environ 1 an. L'allaitement a été arrêté, et 5 semaines plus tard l'enfant allait bien, et son bilan biologique était normal. La responsabilité du traitement maternel ne peut toutefois pas être affirmée. Dans la mesure où la paroxétine est administrée 1 fois par jour, il est possible de limiter l'exposition de l'enfant en évitant de le mettre au sein dans les 4 à 7 heures qui suivent la prise du mé-

dicament. Elle est considérée comme un bon choix pendant l'allaitement.

## Sertraline (Zoloft®)

Elle est métabolisée en desméthylsertraline, dont l'activité est d'environ 10% de celle de la sertraline. Son excrétion lactée a été suivie chez 9 mères et leurs enfants âgés de 4 à 22 semaines. La mère prenait au maximum 200 mg/jour de sertraline (*Wisner*). Le taux sérique de sertraline était < 2 µg/l chez 7 enfants, et < 3 µg/l chez 1 enfant. Le dernier enfant avait un taux sérique de sertraline de 64 µg/l ; les auteurs estimaient qu'en raison de la différence avec les autres enfants et au vu du taux lacté de la mère, une contamination de l'échantillon de sang ne pouvait pas être éliminée. Aucun enfant n'a présenté d'effet secondaire. Dans une analyse, 15 mères qui prenaient 25 à 200 mg/jour de sertraline avaient un taux lacté d'en moyenne 45 µg/l (*Weissman*). Les auteurs estimaient qu'un enfant exclusivement allaité recevrait en moyenne 1% de la dose maternelle ajustée pour le poids. Le taux sérique infantile représentait en moyenne 2% du taux maternel, sauf chez 3 enfants pour qui il représentait > 10% de ce taux.

Une autre étude portait sur 15 femmes (25 à 200 mg/jour de sertraline) qui ont donné au total 182 échantillons de lait sur une période de 24 heures (lait de début et de fin de tétée) ; au total 22 échantillons de sang ont aussi été collectés chez 11 mères et leur enfant (*Stowe*). Le taux lacté de sertraline était d'en moyenne 129 µg/l, celui de la desméthylsertraline étant de 258 µg/l ; ces taux étaient plus élevés dans le lait de fin de tétée. Le pic lacté survenait 8 à 9 heures après la prise dans le lait de fin de tétée. Le rapport lait / plasma allait de 0,42 à 4,81. Les enfants avaient 4 à 28 semaines, et 20 étaient exclusivement allaités. Les auteurs estimaient qu'un nourrisson exclusivement allaité recevait en moyenne 0,54% de la dose maternelle ajustée pour le poids. La sertraline était détectable chez 4 enfants (2 à 10 µg/l), et la desméthylsertraline l'était chez 11 enfants (22 µg/l en moyenne). Les auteurs ont calculé que la quantité de sertraline absorbée par l'enfant allait de « indétectable » à 0,124 mg/jour. Les taux lactés étaient plus élevés chez les mères des enfants chez qui la sertraline était détectable. Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez les enfants.

Dans une étude sur 6 mères, qui prenaient 50 à 100 mg/jour de sertraline et qui allaitaient un enfant de 5 à 34 semaines, les auteurs estimaient qu'un bébé exclusivement allaité recevait 0,9% de la dose maternelle ajustée pour le poids (*Berle*). La sertraline et la desméthylsertraline étaient indétectables chez les enfants, et aucun n'a présenté d'effet secondaire. Chez 4 mères allaitant un bébé de 2 mois, et qui en prenaient en moyenne 87,5 mg/jour, le taux lacté était d'en moyenne 26,4 µg/l pour la sertraline, et 29 µg/l pour la desméthylsertraline. Ces 2 molécules étaient indétectables chez les enfants, et aucun n'a présenté d'effet secondaire. (*Oberlander*). Les auteurs estimaient qu'un nourrisson exclusivement allaité recevait environ 0,04 mg/kg/jour de sertraline. Celle-ci et son métabolite actif étaient indétectables chez les enfants.

Une mère prenait 150 mg/jour de sertraline au moment de son accouchement, à 33 semaines de grossesse. Le bébé, exclusivement allaité, a présenté divers troubles suggérant un syndrome de sevrage : hyperthermie, irritabilité, tremblements, myoclonies (*Muller*). Son taux sérique de sertraline et de desméthylsertraline était de respectivement 13,2 µg/l et 52,1 µg/l. Entre la naissance et J5, on a estimé que l'enfant avait absorbé 785 ml de lait maternel. Suite à la dégradation de l'état clinique

de l'enfant, l'allaitement a été stoppé. Le taux lacté de sertraline était en moyenne de 201,3 µg/l (174 à 224 µg/l), et celui de desméthylsertraline était de 357,8 µg/l (202 à 552 µg/l). On pouvait estimer que l'enfant avait reçu en moyenne 47µg de sertraline et 84 µg de desméthylsertraline par jour. On a constaté chez le bébé des anomalies au niveau des cytochromes CYP2C19 et CYP2D6, qui pouvaient expliquer une augmentation de la demi-vie de la sertraline et de la desméthylsertraline. 11 jours après l'arrêt de l'allaitement, les taux sériques de sertraline et de desméthylsertraline étaient encore de 4,9 et 8,6 µg/l chez cet enfant.

Dans une étude (*Hendrick*), la sertraline était détectée dans 24% des échantillons de sang des 30 enfants (19 étant exclusivement allaités) âgés de 3 à 60 semaines suivis, essentiellement lorsque la mère prenait quotidiennement 100 mg et plus de sertraline. Le taux sérique chez ces enfants était en moyenne de 7,9 µg/l. Une étude (*Kristensen*) a suivi 8 femmes prenant environ 1 mg/kg/jour de sertraline et leurs enfants âgés de 5,7 mois en moyenne. L'enfant recevait approximativement 0,9% et 1,32 % de la dose maternelle de sertraline et de N-desméthylsertraline, le rapport lait/plasma étant respectivement d'en moyenne 1,93 et 1,64. Ces 2 molécules étaient indétectables dans le sang des 4 enfants testés, et aucun effet secondaire n'a été signalé. La sertraline et la desméthylsertraline étaient indétectables à 4 semaines post-partum chez 7 enfants dont la mère prenait 50 mg/jour de sertraline (*Sunder*). C'était également le cas chez les enfants de 3 mères qui en prenaient 50 à 100 mg/jour (*Mammen*). Chez 13 mères traitées par sertraline depuis au moins 14 jours, la sertraline était indétectable chez leurs enfants âgés de 5,9 semaines en moyenne, et le taux de desméthylsertraline allait de < 2 à 6 µg/l (*Lanza di Scalea*).

Une étude (*Epperson*) a déterminé le degré de blocage du transport de la sérotonine chez 14 enfants allaités par une mère prenant de la sertraline depuis 6 à 16 semaines (25 à 200 mg/jour). Si le taux plaquettaire maternel de sérotonine était abaissé de 70 à 96% chez ces mères, il n'était pas ou quasiment pas modifié chez les enfants, et les produits actifs étaient indétectables chez eux. Un enfant a présenté à 4 mois des myoclonies bénignes pendant son sommeil (*Mammen*), et un autre a présenté une agitation qui a disparu spontanément (*Rohan*). Aucun effet secondaire n'a été constaté chez 2 enfants allaités par une mère traitée par sertraline (*Lee*). Cette molécule est considérée comme un bon choix chez la mère allaitante.

## En conclusion

Les IRS (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) peuvent induire une hyperprolactinémie et une galactorrhée chez des femmes non enceintes et non lactantes (*Egberts*). Toutefois, une étude a fait état d'une montée de lait plus tardive (85,8 heures contre 69,1 heures post-partum) chez des femmes traitées par IRS pendant leur grossesse (*Marshall*), mais les mères traitées n'avaient pas plus de problèmes d'allaitement à J4 que les mères non traitées. Une autre étude a fait état d'un taux d'allaitement plus bas de 27 à 33% à 2 semaines post-partum chez des femmes traitées par IRS depuis leur grossesse par rapport aux femmes non traitées (*Gorman*), mais il est difficile de différencier l'impact de la dépression maternelle et celui du traitement. Le démarrage de l'allaitement pourra être plus difficile pour ces mères, qui auront besoin d'un soutien accru.

Une enquête online a recueilli des données sur 930 mères qui ont allaité en prenant un antidépresseur (*Hale*), et environ 10% des mères ont fait état d'un syndrome de sevrage sur leur

bébé (troubles du sommeil – 25% des effets secondaires rapportés, irritabilité, pleurs), ces troubles étant beaucoup plus fréquents lorsque la mère était déjà traitée pendant la grossesse (527 femmes) que lorsqu'elle débutait le traitement pendant l'allaitement. Les mères traitées pendant leur grossesse devraient être averties de la possibilité d'un syndrome de sevrage chez leur bébé.

Peu d'effets secondaires ont été rapportés dans la littérature médicale chez des enfants allaités par des mères traitées avec un IRS. Toutefois, d'autres études seraient nécessaires pour évaluer l'impact à long terme sur le développement de l'enfant. Ces antidépresseurs ont des effets secondaires significatifs, ainsi que de nombreuses interactions médicamenteuses. Ils se concentrent dans le cerveau. La décision de poursuivre l'allaitement sous traitement antidépresseur doit être prise au cas par cas. Dans tous les cas, l'enfant sera régulièrement suivi à la recherche de troubles digestifs, de sédation, d'agitation, d'irritabilité, et de succion peu efficace. Ce suivi sera particulièrement étroit si l'enfant est un prématuré ou un nouveau-né.

Bien qu'il soit difficile de faire des recommandations totalement fiables, les données actuelles permettent de penser que la fluoxétine, souvent prescrite car la plus connue, ne constitue pas le premier choix pendant l'allaitement, en raison de son excrétion lactée plus importante que celle de la plupart des autres IRS, et des effets secondaires qui ont été rapportés avec cette molécule. La fluvoxamine, la paroxétine ou la sertraline sont a priori les meilleurs choix dans cette classe de produits, en particulier chez une mère sans antécédents de traitement pour dépression, chez qui le traitement est débuté en post-partum. Chez les mères déjà traitées pendant ou avant la grossesse, la molécule utilisée devrait être le premier choix si elle est efficace et bien tolérée.

## Références – Bibliographie :

- *Academy of Breastfeeding Medicine. Utilisation des antidépresseurs chez les mères allaitantes. Clinical Protocol Number 18 – Use of antidepressants in nursing mothers. Breastfeed Med 2008; 3(1); 44-52. Version française téléchargeable à : <http://www.lllfrance.org/Textes-de-l-Academy-of-Breastfeeding-Medicine>*
- *Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins 2005.*
- *Chad L et al. Update on antidepressant use during breastfeeding. Can Fam Physician 2013, 59(6) : 633-4.*
- *De Schuiteneer B, De Coninck B (Centre antipoison de Bruxelles). Médicaments et allaitement. Paris : Arnette Blackwell, 1996*
- *Hale TW. Medications and Mothers' Milk. Amarillo : Hale Publishing, 2012.*
- *Hale TW et al. Discontinuation syndrome in newborns whose mothers took antidepressants while pregnant or breastfeeding. Breastfeed Med 2010 ; 5 : 283-8.*
- *Weissman AM et al. Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants. Am J Psychiatry 2004 ; 161(6) : 1066-78.*

### Ainsi que :

- *Abdul Aziz A et al. Severe paroxetine induced hyponatremia in a breast fed infant. J Bahrain Med Soc 2004 ; 16 : 195-8.*
- *Arnold LM et al. Fluvoxamine concentrations in breast milk and in maternal and infant sera. J Clin Psychopharmacol 2000 ; 20 : 491-2.*
- *Bellantuono C et al. Safety of escitalopram in pregnancy : a case series. Neuropsychiatr Dis Treat 2013 ; 9 : 1333-7.*
- *Berle JO et al. Breastfeeding during maternal antidepressant treatment with serotonin reuptake inhibitors : infant exposure, clinical symptoms, and cytochrome P450 genotypes. J Clin Psychiatry 2004 ; 65 : 1228-34.*
- *Brent NB, Wisner KL. Fluoxetine and carbamazepine concentrations in a nursing mother/infant pair. Clin Pediatr 1998 ; 37 : 41-4.*

- Burch KJ, Well BG. Fluoxetine / norfluoxetine concentrations in human milk. *Pediatrics* 1992 ; 89 : 676.
- Casper RC et al. Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. *J Pediatr* 2003 ; 142 : 402-8.
- Castberg I, Spigset O. Excretion of escitalopram in breast milk. *J Clin Psychopharmacol* 2006 ; 26 : 536-8.
- Chambers CD et al. Weight gain in infants breastfed by mothers who take fluoxetine. *Pediatrics* 1999 ; 104 : e61.
- Costei AM et al. Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002 ; 156 : 1129-32.
- Egberts ACG et al. Non-puerperal lactation associated with antidepressant drug use. *Br J Clin Pharmacol* 1997 ; 44 : 277-81.
- Epperson CN et al. Maternal fluoxetine treatment in the postpartum period : effects on platelet serotonin and plasma drug levels in breastfeeding mother-infant pairs. *Pediatrics* 2003 ; 112 : e425-9.
- Epperson N et al. Maternal sertraline treatment and serotonin transport in breast-feeding mother-infant pairs. *Am J Psychiatry* 2001 ; 158 : 1631-7.
- Franssen EJ et al. Citalopram serum and milk levels in mother and infant during lactation. *Ther Drug Monit* 2006 ; 28 : 2-4.
- Gentile S. Escitalopram late in pregnancy and while breast-feeding. *Ann Pharmacother* 2006 ; 40 : 1696-7.
- Gentile S. Quetiapine-fluvoxamine combination during pregnancy and while breastfeeding. *Arch Womens Ment Health* 2006.
- Gentile S., Vozzi F. Consecutive exposure to lamotrigine and citalopram during pregnancy. *Arch Womens Ment Health* 2007 ; 10 : 299-300.
- Gorman JR et al. Breastfeeding among women exposed to antidepressants during pregnancy. *J Hum Lact* 2012 ; 28(2) : 181-8.
- Hackett LP et al. Transfer of reboxetine into breastmilk, its plasma concentrations and lack of adverse effects in the breastfed infant. *Eur J Clin Pharmacol* 2006 ; 62 : 633-8.
- Hägg S et al. Excretion of fluvoxamine into breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 2000 Mar ; 49(3) : 286-8.
- Hale TW et al. Fluoxetine toxicity in a breastfed infant. *Clin Pediatr* 2001 ; 40 : 681-4.
- Hale TW et al. Discontinuation syndrome in newborns whose mothers took antidepressants while pregnant or breastfeeding. *Breastfeed Med* 2010 ; 5(6) : 283-8.
- Heikkinen T et al. Citalopram in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther* 2002 ; 72 : 184-91.
- Heikkinen T et al. Pharmacokinetics of fluoxetine and norfluoxetine in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther* 2003 ; 73 : 330-7.
- Hendrick V et al. Fluoxetine and norfluoxetine concentrations in nursing infants and breast milk. *Biol Psychiatry* 2001 ; 50(10) : 775-82.
- Hendrick V et al. Use of sertraline, paroxetine and fluvoxamine by nursing women. *Br J Psychiatry* 2001 ; 179 : 163-6.
- Hendrick V et al. Weight gain in breastfed infants of mothers taking antidepressant medications. *J Clin Psychiatry* 2003 ; 64 : 410-2.
- Jensen PN et al. Citalopram and desmethylcitalopram concentrations in breast milk and in serum of mother and infant. *Ther Drug Monit* 1997 ; 19 : 236-39.
- Kim J et al. Stereoselective disposition of fluoxetine and norfluoxetine during pregnancy and breast-feeding. *Br J Clin Pharmacol* 2006 ; 61 : 155-63.
- Knoppert DC et al. Paroxetine toxicity in a newborn after in utero exposure : clinical symptoms correlate with serum levels. *Ther Drug Monit* 2006 ; 28 : 5-7.
- Kristensen JH et al. Distribution and excretion of fluoxetine and norfluoxetine in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1999 ; 48 : 521-7.
- Kristensen JH et al. Distribution and excretion of sertraline and N-desmethylsertraline in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1998 ; 45(5) : 453-457.
- Kristensen JH et al. The amount of fluvoxamine in milk is unlikely to be a cause of adverse effects in breastfed infants. *J Hum Lact* 2002 ; 18 : 139-43.
- Laine K et al. Severe adverse effects in a newborn with two defective CYP2D6 alleles after exposure to paroxetine during late pregnancy. *Ther Drug Monit* 2004 ; 26 : 685-7.
- Lanza di Scalea T, Wisner KL. Antidepressant medication use during breastfeeding. *Clin Obstet Gynecol* 2009 ; 52 : 483-97.
- Lee A et al. Frequency of infant adverse events that are associated with citalopram use during breast-feeding. *Am J Obstet Gynecol* 2004 ; 190 : 218-21.
- Lester BM et al. Possible association between fluoxetine hydrochloride and colic in an infant. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993 ; 32 : 1253-5.
- Mammen OK et al. Sertraline and nortriptyline levels in three breast-fed infants. *J Clin Psychiatry* 1997 ; 58 : 100-3.
- Marshall AM et al. Serotonin transport and metabolism in the mammary gland modulates secretory activation and involution. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95 : 837-46.
- Merlo P et al. Paroxetine during breast-feeding : infant weight gain and maternal adherence to counsel. *Eur J Pediatr* 2004 ; 163 : 135-9.
- Misri S et al. Paroxetine levels in postpartum depressed women, breast milk, and infant serum. *J Clin Psychiatry* 2000 ; 61 : 828-32.
- Moretti ME et al. Fluoxetine and its effects on the nursing infant : a prospective cohort. *Clin Pharmacol Ther* 1999 ; 65 : 141.
- Muller MJ et al. Serotonergic overstimulation in a preterm infant after sertraline intake via breastmilk. *Breastfeed Med* 2013 ; 8 : 327-9.
- Nordeng H et al. The transfer of selective serotonin reuptake inhibitors to human milk. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001 ; 121(2) : 199-203.
- Nulman I et al. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life : a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry* 2002 ; 159 : 1889-95.
- Oberlander TF et al. Pain reactivity in 2-month-old infants after prenatal and postnatal serotonin reuptake inhibitor medication exposure. *Pediatrics* 2005 ; 115 : 411-25.
- Ohman R et al. Excretion of paroxetine into breast milk. *J Clin Psychiatry* 1999 ; 60(8) : 519-23.
- Piontek CM et al. Serum fluvoxamine levels in breastfed infants. *J Clin Psychiatry* 2001 ; 62 : 111-13.
- Potts AL et al. Necrotizing enterocolitis associated with in utero and breast milk exposure to the selective serotonin reuptake inhibitor, escitalopram. *J Perinatol* 2007 ; 27 : 120-2.
- Rampono J et al. Citalopram and demethylcitalopram in human milk ; distribution, excretion and effects in breast fed infants. *Br J Clin Pharmacol* 2000 ; 50(3) : 263-8.
- Rampono J et al. Transfer of escitalopram and its metabolite demethylcitalopram into breastmilk. *Br J Clin Pharmacol* 2006 ; 62(3) : 316-22.
- Ritz S. Quetiapine monotherapy in post-partum onset bipolar disorder with a mixed affective state. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005 ; 15 (Suppl 3) : S407.
- Rohan A. Drug distribution in human milk. *Aust Prescriber* 1997 ; 20 : 84.
- Schmidt K et al. Citalopram and breast-feeding : serum concentration and side effects in the infant. *Biol Psychiatry* 2000 ; 47 : 164-5.
- Spigset O. Excretion of citalopram in breast milk. *Br J Pharmacol* 1997 ; 44 : 295-98.
- Stowe ZN et al. Paroxetine in human milk and nursing infants. *Am J Psychiatry* 2000 ; 157 : 85-89.
- Stowe ZN et al. The pharmacokinetics of sertraline excretion into human breast milk : determinants of infant serum concentrations. *J Clin Psychiatry* 2003 ; 64 : 73-80.
- Sunder KR et al. Postpartum depression recurrence versus discontinuation syndrome : observations from a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2004 ; 65 : 1266-8.
- Taddio A et al. Excretion of fluoxetine and its metabolite, norfluoxetine, in human breast milk. *J Clin Pharmacol* 1996 ; 36(1) : 42-7.
- Trenque T et al. Serotonin reuptake inhibitors and hyperprolactinaemia : a case/non-case study in the French pharmacovigilance database. *Drug Saf* 2011 ; 34 : 1161-6.
- Werremeyer A. Ziprasidone and citalopram use in pregnancy and lactation in a woman with psychotic depression. *Am J Psychiatry* 2009 ; 166 : 1298.
- Wisner KL et al. Postpartum depression : a randomized trial of sertraline versus nortriptyline. *J Clin Psychopharmacol* 2006 ; 26 : 353-60.
- Wisner KL et al. Serum sertraline and N-desmethylsertraline levels in breastfeeding mothers-infants pairs. *Am J Psychiatry* 1998 ; 155 : 690-2.
- Wright S et al. Excretion of fluvoxamine in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1991 ; 31 : 209.
- Yoshida K et al. Fluoxetine in breast-milk and developmental outcome of breast-fed infants. *Br J Psychiatry* 1998 ; 172 : 175-8.
- Yoshida K et al. Fluvoxamine in breast-milk and infant development. *Br J Clin Pharmacol* 1997 ; 44 : 210-1.