

Anti-infectieux

Les bêta-lactamines

Les pénicillines

La pénicilline est le premier antibiotique découvert. Les effets secondaires les plus fréquents sont les nausées, les diarrhées, les candidoses et les céphalées. Ces molécules peuvent aussi induire une allergie. Elles sont partiellement inactivées par les sucs gastriques, et certaines sont utilisées pour cette raison uniquement par voie parentérale. Toutes les bêta-lactamines sont considérées comme compatibles avec l'allaitement. Leur taux lacté est effectivement considérablement inférieur à la posologie pédiatrique, et leur faible biodisponibilité orale réduit encore la quantité pouvant être absorbée par l'enfant. Les effets secondaires attribués à la prise maternelle de bêta-lactamines chez des bébés allaités sont des diarrhées et des coliques, mais cet impact n'a pas été évalué avec fiabilité.

Certaines souches bactériennes fabriquent une pénicillinase qui inactive ces antibiotiques. Pour cette raison, on combine certaines bêta-lactamines avec un inhibiteur de la pénicillinase, afin d'en améliorer l'efficacité. L'acide clavulanique est utilisé avec l'amoxicilline et la ticarcilline, le sulbactam avec l'ampicilline, et le tazobactam avec la pipéracilline. L'acide clavulanique et le sulbactam (commercialisé seul sous le nom Bétonaze®) passent faiblement dans le lait et ne s'y accumulent pas. Aucun effet secondaire n'a été rapporté qui puisse leur être attribué, et ces molécules sont

utilisées en pédiatrie. Il en est de même pour le probénécide (Benemide®), utilisé entre autres comme adjuvant de la pénicillothérapie ; dans une étude, l'enfant allaité recevait 0,7 % de la dose maternelle ajustée pour le poids (*Ilett*). Il n'existe aucune donnée sur l'excrétion lactée du tazobactam.

Les céphalosporines

Elles ont des effets secondaires similaires à ceux des pénicillines, et peuvent être utilisées la plupart du temps chez les personnes allergiques aux pénicillines, bien qu'il puisse exister une allergie croisée. Leur spectre est plus étendu que celui des pénicillines, surtout pour les molécules les plus récentes. La plupart d'entre elles ont une faible biodisponibilité orale, et sont utilisées par voie parentérale. Leur taux lacté est très bas, elles sont utilisées en pédiatrie. Elles sont toutes considérées comme compatibles avec l'allaitement.

Autres bêta-lactamines

L'aztréonam, l'ertapénème (ou ertapénem), et l'imipénème (ou imipénem) passent très faiblement dans le lait. Il n'existe pas de données sur l'excrétion lactée du doripénème (ou doripénem), du méropénème (ou méropénem) et du pivmécillinam, mais un passage lacté significatif est hautement improbable.

PÉNICILLINES	Rapport lait/plasma	Taux lacté	Dose maximale reçue par l'enfant / kg / jour	Posologie pédiatrique mg/ kg / jour
Pénicillines sensibles aux pénicillinases				
Pénicilline G	0,02 - 0,57	60 à 530 UI/l	170 UI	250.000 à 500.000 UI
Pénicilline V (Oracilline®)	0,05 - 1	45 à 770 UI/l	136 UI	50.000 à 100.000 UI
Pénicillines résistantes aux pénicillinases				
Cloxacilline (Orbénine®)		traces à 0,4 mg/l	0,06 mg	25 à 100 mg
Oxacilline (Bristopen®) inject.		0,04 à 0,7 mg/l	0,025 mg	25 à 100 mg IV IM
Pénicillines A				
Amoxicilline (Agram Gé®, Amodex®, Bactox Gé®, Clamoxyl® etc.) ; + acide clavulanique (Augmentin®)	0,01 - 0,04	0,03 à 1,3 mg/l	0,1 à 0,3 mg	25 à 50 mg
Ampicilline + sulbactam (Unacim®)	0,2 - 0,5	0,06 à 3 mg/l	0,08 à 0,4 mg	100 à 300 mg
Pénicillines antipyocyaniques				
Ticarcilline (Ticarpen®) + acide clavulanique (Claventin®)		Traces à 2,5 mg	0,375 mg	150 à 300 mg
Mezlocilline (Baypen®)		Pas de données		150 à 300 mg
Pipéracilline (Pipéracilline®) + tazobactam (Ibitazina®, Piprine®, et Tazocilline®)		0,4 à 1,9 mg/l		160 à 300 mg

CÉPHALOSPORINES	Rapport lait/plasma	Taux lacté	Dose maximale reçue par l'enfant / kg / jour	Posologie pédiatrique mg / kg / jour
Première génération				
Céfaclor (Alfatil [®] , Alphexine [®] , Haxifal [®])		0,15 à 0,35 mg/l	0,05 mg	20 à 40 mg
Céfadroxil (Oracéfal [®])	0,009 - 0,19	1,24 - 2,4 mg/l	0,6 mg	50 mg
Céfalexine (Keforal [®])	0,008 - 0,14	0,20 - 1 mg/l	0,21 mg	25 à 50 mg
Céfalotine (Cefalotine Pan-pharma [®])	0,07 - 0,5	0,27 à 0,75 mg/l	0,13 mg	50 à 100 mg
Céfatrizine (Cefaperos [®])	Pas de données			15 à 35 mg
Céfazoline (Céfazoline [®])	0,023	0,9 à 1,51 mg/l	0,39 mg	25 à 50 mg
Céfradine (Dexef [®])	0,2	0,6 à 1 mg/l	0,15 mg	50 mg
Seconde génération				
Céfamandole (Céfamandole [®])	Pas de données			50 mg
Céfoxitine (Mefoxin [®])		traces à 5,6 mg/l	0,1 à 0,3 mg	80 à 100 mg
Céfuroxime (Zinnat [®])		0,33 à 1,45 mg/l		30 à 60 mg
3^{ème} génération				
Céfixime (Oroken [®])	Pas de données			8 mg
Céfotaxime	0,027 - 0,16	traces à 1,57 mg/l	0,4 mg	50 à 200 mg
Céfotiam (Taketiam [®] , Texodil [®])		traces		
Cefpodoxime (Orelox [®])	Pas de données			8 à 10 mg
Ceftazidime (Fortum [®] , Fortumset [®])		3,8 à 5,2 mg/l		50 à 150 mg
Ceftriaxone (Rocéphine [®] , Triacefam [®])	0,03	0,5 à 7,89 mg/l		50 à 75 mg
4^{ème} génération				
Céfépime (Axepim [®])	0,8	0,5 mg/l	0,075	100 mg

AUTRES	Rapport lait/plasma	Taux lacté	Dose maximale reçue par l'enfant / kg / jour	Posologie pédiatrique mg / kg / jour
Aztréonam (Azactam [®] , Cayston [®])		0,2 à 1 mg/l	0,1 mg	60 à 120 mg en IV
Doripénème (Doribax [®])	Pas de données – pas utilisé en pédiatrie			
Ertapénème (Invanz [®])		< 0,125 à 1,3 mg/l	0,057 mg	100 mg en IV
Imipénème-Cilastine (Tienam [®])		Traces à < 1 mg/l		60 à 100 mg en IV
Méropénème (Meronem [®])	Pas de données			60 à 120 mg en IV
Pivmécillinam (Selexid [®])	Pas de données			

Les tétracyclines

La demi-vie de la limécycline et de la méthylènegycline (ou métacycline) est moyenne, et celle de la doxycycline, de la minocycline et de la tigécycline est longue. Les effets secondaires les plus fréquents sont des troubles digestifs, une photosensibilité, et un impact sur la dentition et les os lorsqu'elles sont utilisées pendant la grossesse et chez l'enfant (circonstances où elles sont contre-indiquées).

Elles ont une affinité importante pour le calcium, et doivent être prises à distance de produits laitiers, d'anti-acides ou de produits contenant du fer. Cette affinité pour le cal

cium fait que les tétracyclines présentes dans le lait maternel seront plus ou moins inactivées. Ce sera toutefois nettement moins le cas pour la doxycycline et la minocycline, qui ont une moindre affinité pour le calcium. Les té-

tracyclines peuvent être utilisées pour un traitement antibiotique courant chez une femme allaitante, en particulier la tigécycline dont la biodisponibilité orale est nulle, mais il reste préférable, si c'est possible, d'utiliser un autre antibiotique, en particulier pour un traitement au long cours.

Les aminosides

Ces antibiotiques sont couramment utilisés pour traiter diverses infections, tant chez les enfants que chez les adultes. Cette classe comprend l'amikacine, la gentamicine, la spectinomycine, la streptomycine et la tobramycine. La structure de ces molécules a pour conséquence qu'elles traversent difficilement les membranes, et que leur biodisponibilité orale est très faible. Pour obtenir un taux sérique significatif, les aminosides doivent être administrés par voie parentérale. Ils sont aussi utilisés pour le traitement local de diverses infections : infections gastro-intestinales (*per os*), infections pulmonaires (inhalations), infections oculaires

TÉTRACYCLINES	Rapport lait/plasma	Taux lacté	Dose maximale reçue par l'enfant mg/ kg / jour
Déméclocycline (Alkonatrem [®])		0,05 à 1,5 mg/l	0,2 à 0,3 mg
Doxycycline (Doxy-50 et 100 [®] , Doxylis [®] , Doxypalu [®] , Granudoxy [®] , Spanor [®] , Tolexine [®] , Vibramycine [®] , Vibraveineuse [®])	0,3 – 0,4	0,12 à 3,6 mg/l	0,115 mg
Lymécycline (Tétralysal [®])		pas de données	
Méthylèncycline ou métacycline (Lysocline [®] , Physiomycline [®])		pas de données	
Minocycline (Minolis [®] , Mynocine [®] , Parocline [®] gel dentaire)	0,12	0,5 à 0,8 mg/l	0,2 mg
Tigécycline (Tygacil [®])		pas de données	

AMINOSIDES	Rapport lait/plasma	Taux lacté	Dose maximale reçue par l'enfant / kg / jour	Posologie Pédiatrique / kg / jour
Amikacine (Amiklin [®])		Traces à 1,5 mg/l		15 mg
Gentamicine	0,11 à 0,44	0,03 à 0,49 mg/l	0,2 mg	3 à 6 mg
Spectinomycine (Trobicine [®])		pas de données		
Streptomycine (Streptomycine Panpharma [®])	0,12 – 1	0,3 à 0,6 mg/l	0,09 mg	30 à 50 mg
Tobramycine (Nebcine, Tobi [®])		traces à 0,6 mg/l	0,13 mg	3 mg

(collyres, voir le chapitre sur les produits utilisés en ophtalmologie), leur passage systémique étant négligeable. Les principaux effets iatrogènes sont la néphrotoxicité et l'ototoxicité.

Leurs caractéristiques font que, lorsqu'une mère allaitante doit être traitée par un aminoside aux doses habituelles, il est très improbable que cela puisse avoir un quelconque effet sur l'enfant allaité : ces molécules passent peu dans le lait, et ce qui y sera excrété sera très peu absorbé par l'enfant. Les aminosides sont considérés comme compatibles avec l'allaitement. Cependant, un cas de selles hémorragiques a été rapporté chez un nouveau-né dont la mère était traitée par gentamicine et clindamycine (*Mann*) ; on a également rapporté un cas d'urticaire généralisé survenant 15 min après la tétée et disparaissant au bout de 30 min à 1 heure chez un bébé dont la mère était traitée par amoxicilline et gentamicine (*Cherif*), qui n'est plus survenu après arrêt de l'allaitement.

Glycopeptides et lipopeptide

La teicoplanine, ou téicoplanine (Targocid[®]), est utilisée chez des nourrissons à la posologie de 6 à 10 mg/kg/jour en IV. Il n'existe aucune donnée sur son passage lacté. Il est donc préférable de l'éviter chez une mère allaitante.

La vancomycine est utilisée par voie orale pour le traitement des colites à Staphylocoques ou à Clostridies. En l'absence d'une inflammation intestinale, sa biodisponibilité orale est basse. Pour d'autres pathologies infectieuses, elle sera utilisée par voie parentérale. Des problèmes d'ototoxicité et de néphrotoxicité ont été constatés aux taux

thérapeutiques. Un taux lacté de 12,7 mg/l a été retrouvé chez une mère après traitement IV (1 g toutes les 12 heures pendant 7 jours - *Reyes*). La posologie pédiatrique est de 20 à 40 mg/kg/jour. Aucun effet secondaire n'a été rapporté suite à son utilisation chez une femme allaitante. Il reste toutefois préférable de l'éviter.

La daptomycine (Cubicin[®]) est un lipopeptide utilisé par voie parentérale en milieu hospitalier. Elle est active uniquement sur les germes Gram positif. Elle n'est pas utilisée en pédiatrie. Elle a été étudiée chez une mère qui allaitait un bébé de 5 mois, et qui en a reçu 500 mg/jour pendant 28 jours (ainsi que de l'ertapénème). Elle a été recherchée dans le lait au bout de 27 jours de traitement dans des échantillons de lait exprimés toutes les 4 heures pendant 24 heures. Un pic lacté de 0,447 mg/l était constaté dans le second échantillon, la daptomycine étant indétectable dans le dernier échantillon (*Buitrago*). Le rapport lait/plasma était de 0,0012. Les auteurs concluaient qu'elle pouvait être une bonne alternative chez une mère allaitante, d'autant que sa biodisponibilité orale est très basse.

Les macrolides vrais

Le chef de file de cette classe d'antibiotiques est l'érythromycine, qui reste un traitement de première intention dans les infections à Mycoplasmes, à Chlamydia, à Bordatella, et pour le traitement des légionelloses. Cette classe comprend aussi l'azithromycine, la clarithromycine, la josamycine, la midécamycine, la roxithromycine, la spiramycine, et la télichromycine. L'azithromycine, la clarithromycine et la roxithromycine ont une biodisponibilité orale plus importante que les autres molécules, et ce qui sera excrété dans le lait sera mieux absorbé par l'enfant. Les princi-

poux effets secondaires rapportés avec les macrolides sont d'ordre digestif : nausées, vomissements, diarrhées.

Une étude sur des enfants allaités souffrant de sténose du pylore a constaté que les mères de ces enfants étaient 2,3 à 3 fois plus nombreuses à avoir pris un macrolide pendant les 90 premiers jours post-partum (*Sorensen*). Toutefois, les auteurs ne précisent pas quel macrolide avait été pris par les mères de ces enfants. Une autre étude (*Goldstein*) a comparé des enfants allaités par des mères prenant de l'amoxicilline ou un macrolide (roxithromycine le plus souvent). La prévalence des effets négatifs (rash, diarrhée, perte de l'appétit, somnolence) était similaire dans les 2 groupes.

Azithromycine (**Azadose[®]**, **Bactrazol[®]**, **Cipozel[®]**, **Ordipha[®]**, **Zithromax[®]**)

Son excrétion lactée a été étudiée chez une femme qui en a pris 1 g le premier jour post-partum ; 48 heures plus tard, le taux lacté était de 0,64 mg/l (*Kelsey*). Elle en a alors pris 500 mg/jour pendant 3 jours. Le taux lacté était de 1,3 mg/l 1 heure après la prise, et de 2,8 mg/l 30 heures après la 3^{ème} dose. Le taux lacté semble augmenter progressivement en raison d'une accumulation de l'azithromycine. On peut estimer qu'un nourrisson exclusivement allaité recevra environ 0,42 mg/kg/jour.

MACROLIDES	% de la dose maternelle ajustée pour le poids	Posologie pédiatrique (mg/kg/jour)
<i>Macrolides vrais</i>		
Azithromycine	5,9 %	20 mg
Clarithromycine	2 %	15 mg
Érythromycine	1,4 à 1,7 %	30 à 50 mg
Josamycine	Pas de données	50 mg
Midécamycine	Pas de données	20 à 50 mg
Roxythromycine	Pas de données	5 à 15 mg
Spiramycine	Pas de données	150 à 300 000 UI/50 mg
<i>Macrolides apparentés</i>		
Clindamycine	1 à 7,3 %	15 à 40 mg
Lincomycine	0,7 %	10 à 20 mg IV 30 à 60 mg <i>per os</i>
Pristinamycine	Pas de données	25 à 50 mg

Clarithromycine (**Clabermydel[®]**, **Claciber[®]**, **Mononaxy[®]**, **Monozeclar[®]**, **Naxy[®]**, **Rocladel[®]**, **Zeclar[®]**)

On a recherché la clarithromycine et son métabolite actif dans le lait de 12 mères qui prenaient 250 mg 2 fois par jour de clarithromycine pour une infection puerpérale (*Sedlmayr*). Un pic lacté de 0,85 mg/l était constaté 2,2 heures après la prise pour la clarithromycine, et le pic était de 0,63 mg/l 2,8 heures après la prise pour son métabolite, les taux moyens étant respectivement de 0,21 et 0,36 mg/l. D'après ces données, on pouvait estimer que le bébé exclusivement allaité recevait en moyenne 150 µg/kg/jour de produit actif, soit 2 % de la dose maternelle ajustée pour le

poids. Elle est le macrolide à proposer en première intention chez une mère allaitante.

Érythromycine (Egéry[®], Ery[®], Érythro- cine[®], Érythrogram[®], Logécine[®] ; en associa- tion avec le sulfafurazole dans Pédiazole[®])

Chez 2 femmes qui ont pris une dose unique de 500 mg d'érythromycine *per os* le taux lacté moyen 2, 4 et 6 heures après la prise était respectivement de 1, 1,2 et 1,1 mg/l (*Matsuda 1984*). Chez 15 femmes qui ont pris une dose unique de 500 mg en IV, le taux lacté moyen 2 heures après l'administration était de 2,5 mg/l (*Zhang*). Suite à la prise de doses allant jusqu'à 2 g/jour, le taux lacté allait de 1,6 à 3,2 mg/l, et il était de 0,4 à 1,6 mg/l suite à la prise de 400 mg 3 fois par jour (*Knowles*). Un bébé allaité de 3 semaines a présenté une sténose du pylore supposée être en rapport avec la prise d'érythromycine chez sa mère (*Stang*).

Roxithromycine (**Rulid[®]**)

10 femmes ont pris une dose unique de 300 mg de roxithromycine (*Lassman*). Pendant les 48 heures qui ont suivi cette prise, au total 0,14 mg de roxithromycine ont été excrétés dans le lait, soit moins de 0,05 % de la dose maternelle.

Spiramycine (Rovamycine[®] ; en association avec le métronidazole dans Bi Missilor Gé[®], Birodogyl[®], Rodogyl[®])

Elle est liée à 10 % aux protéines plasmatiques. Un texte ancien fait état d'un transfert significatif ; chez les enfants de mères qui ont pris 1,5 g/jour de spiramycine, le taux sérique était de 2 mg/l, soit un taux thérapeutique (*Goisis*). Elle est utilisée pour la prévention/traitement de la toxoplasmose congénitale, pendant la grossesse et chez le nourrisson.

Autres macrolides

Il n'existe pas de données sur l'excrétion lactée de la **josamycine (Josacine[®])**, et de la **midécamycine (Mosil[®])**. Les caractéristiques spécifiques de chacune de ces molécules doivent être prises en compte en cas de prescription chez une femme allaitante. Toutefois, au vu des connaissances actuelles sur ces molécules, l'utilisation aux posologies habituelles d'un macrolide est compatible avec l'allaitement, d'autant qu'il existe souvent une forme adaptée aux nourrissons pour ces produits.

Les macrolides apparentés

Clindamycine (Dalacine[®])

Après prise orale, la clindamycine est rapidement et presque complètement absorbée. En utilisation locale, 1,7 % à 7,5 % de la dose seront absorbés. Les principaux effets secondaires sont d'ordre digestif (nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, colites), et un cas de colite pseudo-

membraneuse a été rapporté chez un enfant directement traité par clindamycine.

Chez 2 femmes qui ont pris *per os* 150 mg de clindamycine, le taux lacté était en moyenne de 1,3 mg/l 4 heures après la prise (*Matsuda 1969*). Chez 2 femmes qui en ont reçu 600 mg toutes les 6 heures en IV, puis 300 mg toutes les 6 heures *per os*, le taux lacté 3,5 heures après administration IV était de 2,65 mg/l chez l'une, et il était de 3,1 mg/l chez l'autre 30 mn après administration. Le pic lacté après prise orale était respectivement de 1,3 mg/l 3,5 heures après la prise, et de 1,8 mg/l 2 heures après la prise (*Smith*). Une étude a suivi 5 femmes qui ont commencé à en prendre 150 mg 3 fois par jour à partir du jour de l'accouchement (*Stéen*). Après au moins 1 semaine de traitement, des échantillons de sang ont été prélevés juste avant la première prise de la journée, puis à 4 reprises pendant les 6 heures suivantes, et des échantillons de lait ont été prélevés avant et 6 heures après la prise. Il existait d'importantes différences entre les femmes pour ce qui était du taux sérique ; le taux lacté n'était pas corrélé au taux sérique ; il était < 0,5 mg/l avant la prise, et < 0,5 à 3,1 mg/l 6 heures après la prise (1,2 mg/l en moyenne).

Chez 2 femmes qui avaient pris *per os* une dose unique de 150 mg, le taux lacté allait de 0,3 à 1,2 mg/l entre 1 et 6 heures après la prise, le pic lacté étant constaté au bout de 2 heures chez une femme, et de 4 heures chez l'autre (*Matsuda 1984*). Et chez 15 femmes qui avaient reçu en IV une dose unique de 600 mg, le taux lacté 2 heures après administration était en moyenne de 1,03 mg/l (*Zhang*). Un nourrisson de 5 jours a présenté un épisode de selles sanglantes, alors que sa mère recevait en IV de la clindamycine et de la gentamicine. Les selles se sont normalisées en 24 heures après suspension de l'allaitement, qui a été repris sans problème après arrêt de l'antibiothérapie maternelle (*Mann*). La clindamycine est utilisée en pédiatrie. Elle est considérée comme utilisable chez la femme allaitante.

Lincomycine (Lincocine®)

Elle passe faiblement dans le lait. Elle est liée à 72 % aux protéines plasmatiques, et sa biodisponibilité orale est basse (< 30 %). Une étude ancienne (*Medina*) a recherché son excrétion lactée chez 9 femmes qui en ont pris 500 mg toutes les 6 heures pendant 3 jours. Les taux sérique et lacté moyens étaient respectivement de 1,37 et 1,28 mg/l, soit un rapport lait/plasma moyen de 0,9. Le taux lacté constaté allait de 0,5 à 2,4 mg/l. Un autre auteur faisait état d'un rapport lait/plasma beaucoup plus bas : 0,13 à 0,17 (*Wilson*). Aucun effet secondaire n'a été rapporté suite à son utilisation chez une femme allaitante. Surveiller chez l'enfant l'apparition éventuelle de troubles digestifs.

Il n'existe pas de données sur l'excrétion lactée de la **pristinamycine (Pyostacine®)**, ou de la **télithromycine (Ketek®)**. Il n'y a pas non plus de données sur l'excrétion lactée de l'association **quinupristine-dalfopristine (Synercyd®)**, utilisée en milieu hospitalier. Elle est probablement aussi faible que celle des molécules proches. On surveillera chez l'enfant la survenue éventuelle d'un effet secondaire (essentiellement diarrhée).

Les quinolones

Prises *per os*, les quinolones sont le plus souvent utilisées en cas d'infections gastro-intestinales ou génito-urinaires. Les nouvelles molécules de cette classe, les fluoroquinolones, ont un spectre d'activité plus large ; elles pénètrent bien dans les tissus (sauf la norfloxacine). Les quinolones sont dans l'ensemble assez bien tolérées, les troubles digestifs étant les effets secondaires les plus fréquemment rapportés (5 % des patients). Des cas de troubles neurologiques périphériques ont été rapportés, ainsi que des réactions allergiques et de photosensibilité avec la loméfloxacin. Les caractéristiques pharmacocinétiques des fluoroquinolones font qu'elles sont susceptibles de bien passer dans le lait lorsqu'elles sont prises par voie générale.

Les fluoroquinolones ont longtemps été contre-indiquées chez les enfants, les adolescents, les femmes enceintes et allaitantes, en raison d'arthropathies constatées en expérimentation animale. Depuis 20 ans, elles ont cependant été largement utilisées en pédiatrie sans que cet effet soit observé (*Belet, Drossou-Agakidou, Dutta, Gurpinar, van den Oever*), sauf avec la péfloxacin, avec laquelle des cas ont été rapportés. Elles sont considérées comme utilisables avec précaution, l'enfant étant surveillé (essentiellement troubles digestifs). Utiliser de préférence la lévofloxacin, l'ofloxacin, ou la norfloxacine (qui est couramment utilisée en pédiatrie au Japon).

Ciprofloxacine (Ciflox®, Uniflox®)

10 femmes allaitantes ont pris 3 doses de 750 mg de ciprofloxacine toutes les 12 heures. Le taux lacté le plus élevé était en moyenne de 3,79 mg/l, 2 heures après la dernière dose. Le taux lacté moyen 4, 6, 9, 12 et 24 heures après la dernière prise était respectivement de 2,26 mg/l, 0,86 mg/l, 0,51 mg/l, 0,2 mg/l et 0,02 mg/l (*Giamarellou*). Un nourrisson exclusivement allaité recevrait au maximum 0,57 mg/kg/jour. Chez une mère qui avait pris une dose unique de 500 mg, le taux lacté était de 3,5 mg 4, 8 et 12 heures après la prise, et de 2,3 mg/l 16 heures après la prise (*Cover*). Les auteurs estimaient que ce taux lacté élevé était probablement en rapport avec l'insuffisance rénale de cette mère. Chez une autre mère qui a pris 500 mg/jour de ciprofloxacine pendant 10 jours, le taux lacté était de 0,98 mg/l près de 11 heures après la prise de la dernière dose (*Gardner*). La ciprofloxacine était indétectable dans le sang de l'enfant, prélevé 2,7 heures après une tétée, survenue elle-même 8 heures après la dernière prise maternelle. Les auteurs estimaient que le bébé absorbait environ 0,15 mg/kg/jour de ciprofloxacine ; il n'a présenté aucun effet secondaire.

Pendant la grossesse et l'allaitement (durée non précisée), 3 femmes ont reçu de la ciprofloxacine dans le cadre d'une plurithérapie antituberculeuse multirésistante. Les enfants ont été suivis respectivement jusqu'à 15 mois, 22 mois et 3,9 ans, et ont eu un développement normal, sauf un enfant qui a présenté une stagnation staturale-pondérale probablement en rapport avec la tuberculose qu'il a présentée après la naissance (*Dobrac*). Toutefois, un cas de colite pseudomembraneuse a été décrit chez un enfant allaité de 2 mois, qui avait des antécédents d'entérocolite ulcéronécro-

sante, et dont la mère avait pris de la ciprofloxacine (*Harmon*).

Lévofloxacine (Flotavis[®], Floxamar[®], Tavanic[®])

C'est l'énantiomère S actif du mélange racémique qu'est l'ofloxacine. Son taux lacté a été recherché chez une femme qui a pris en IV 500 mg/jour de lévofloxacine pendant 9 jours, le traitement étant ensuite poursuivi par voie orale pendant 17 jours. Elle a donné 26 échantillons de lait, entre le 10^{ème} jour du traitement et le 6^{ème} jour qui a suivi la fin du traitement. La modélisation des taux a permis de calculer un pic lacté de 8,2 mg/l environ 5 heures après la prise. La demi-vie lactée était d'environ 7 heures. La lévofloxacine était encore détectable à l'état de traces 65 heures après la dose. Les auteurs ont calculé qu'un nourrisson exclusivement allaité par une mère prenant 500 mg/jour de lévofloxacine recevrait 1,25 mg/jour de produit actif, soit une dose très inférieure aux doses étudiées en pédiatrie (*Cahill*). Voir aussi l'ofloxacine ci-dessous.

Norfloxacine (Noroxine[®])

Une étude fait état d'un taux lacté indétectable pendant les 6 heures qui ont suivi l'administration orale d'une dose unique de norfloxacine (*Takase*). Son passage lacté suite à des prises multiples n'a pas été étudié.

Ofloxacine (Monoflocet[®], Oflocet[®])

Chez 10 femmes qui ont pris 3 doses de 400 mg d'ofloxacine per os toutes les 12 heures, le taux lacté a été recherché après la 3^{ème} prise. Le taux le plus élevé (2,41 mg/l) a été constaté 2 heures après la prise. Le taux lacté était respectivement de 1,91 mg/l, 1,25 mg/l, 0,64 mg/l, 0,29 mg/l et 0,05 mg/l 4, 6, 9, 12 et 24 heures après la prise (*Giamarellou*). Un nourrisson exclusivement allaité recevrait au maximum 0,36 mg/kg/jour d'ofloxacine. L'ofloxacine a été utilisée pour le traitement de 2 femmes souffrant de tuberculose multirésistante dans le cadre d'une plurithérapie, pendant la grossesse et le post-partum chez une femme, et uniquement après l'accouchement chez l'autre femme. Les 2 femmes ont allaité (durée non spécifiée). À respectivement 4,6 et 5,1 ans, les enfants avaient un développement normal,

en dehors d'un léger retard de langage chez l'un, et d'une hyperactivité chez l'autre (*Drobac*).

Péfloxacin (Péflacine[®])

Une seule étude a évalué son excrétion lactée (*Giamarellou*), chez 20 femmes qui ont reçu en IV 2 fois 400 mg à 12 heures d'intervalle. Le taux sérique après la dernière administration IV était de 2,65 à 4,31 mg/l. Cette même étude a suivi 10 mères allaitantes qui ont reçu par voie orale 3 doses de 400 mg toutes les 12 heures. Des échantillons de sang et de lait ont été prélevés 2, 4, 6, 9, 12 et 24 heures après la dernière prise, et le taux lacté de péfloxacine à ces moments du suivi était respectivement de 3,54 mg/l, 3,43 mg/l, 2,93 mg/l, 2,24 mg/l, 1,79 mg/l, et 0,88 mg/l.

Autres quinolones

Il n'existe pas de données sur l'excrétion lactée de l'acide pipémidique (*Pipram Fort[®]*), de la fluméquine (*Apurone[®]*), de la loméfloxacine (*Décalogiflox[®]*, *Logiflox[®]*), et de la moxifloxacine (*IziloX[®]*). Il est donc préférable d'utiliser d'autres molécules.

Les sulfamides

Les sulfamides sont utilisés tant localement que par voie générale, le plus souvent en association, la principale d'entre elles étant l'association sulaméthoxazole-triméthoprimine. Les principaux effets secondaires sont digestifs, mais ils ont aussi provoqué des troubles allergiques, des anémies mégaloblastiques ou des aplasies médullaires. La plupart sont fortement liés aux protéines plasmatiques, et lorsqu'ils sont utilisés chez un nouveau-né, ils peuvent interférer avec la liaison de la bilirubine. Ils sont donc fortement déconseillés chez les prématurés et les enfants de moins de 4 semaines, et contre-indiqués chez les enfants souffrant d'un ictère ou d'un déficit en G6PD.

Dans l'ensemble, leur excrétion lactée est faible. Leur demi-vie est à prendre en compte, ainsi que leur absorption orale. Si le sulfafurazole a une demi-vie courte (6 heures), le sulfaméthoxazole a une demi-vie moyenne (9 à 12 heures), ainsi que la sulfadiazine (environ 13 heures), et la sulfadoxine a une demi-vie très longue (environ 6 jours). La plupart d'entre eux sont bien absorbés par voie orale. Leur liaison aux protéines plasmatiques chez l'enfant est de 32 à 90 %.

Sulfafurazole (Pédiazole[®], en association avec l'érythromycine)

Le sulfafurazole (ou sulfisoxazole) a été étudié chez 6 femmes qui en ont pris 1 g toutes les 6 heures à 4 reprises (*Kauffman ; Elliott*). La quantité totale de sulfafurazole et de N4-acetyl sulfisoxazole (son métabolite actif) excrétée dans le lait pendant les 48 heures qui ont suivi la première prise était de 18 mg. Cela représentait 0,45 % de la dose prise par la mère. Le rapport lait/plasma était de 0,06 pour le sulfafurazole, et de 0,22 pour son métabolite. Toutefois, le taux lacté pourrait être plus important en cas de traitement plus

QUINOLONNES	% de la dose maternelle ajustée pour le poids	Posologie pédiatrique (mg/kg/jour)
Quinolones		
Ac pipémidique	Pas de données	
Fluméquine	Pas de données	
Fluoroquinolones		
Ciprofloxacine	2,1 à 6,3 %	10 à 40 mg
Énoxacin	Pas de données	
Lévofloxacine	10,5 à 17,2 %	
Loméfloxacine	Pas de données	
Moxifloxacine	Pas de données	
Norfloxacine	Indétectable	7,5 mg
Ofloxacine	3,1 %	10 à 15 mg
Péfloxacin	0,3 à 0,5 %	

SULFAMIDES	Dose reçue par l'enfant (mg/ kg / jour)	Posologie pédiatrique (mg/kg/jour)
Sulfafurazole		150 mg
Sulfaméthizole	Pas de données	
Sulfaméthoxazole	0,68 mg	30 mg
Triméthoprim	0,75 à 1,7 mg	6 mg

long. Chez un bébé de 9 mois partiellement allaité, dont la mère prenait du sulfafurazole pour le traitement d'une infection urinaire (dose non précisée), la quantité de produit actif (sulfafurazole + métabolite) excrétée dans les urines était de 1,1 mg/l (*Kauffman*).

Sulfaméthoxazole – triméthoprim (Bactrim[®], Cotrimoxazole[®])

Une étude a suivi un groupe de 40 femmes qui prenaient l'association SMX-TMP (800 mg de SMX et 320 mg de TMP 2 fois par jour), et un groupe de 10 autres femmes qui en prenaient la même dose 3 fois par jour (*Miller*). Le taux lacté de SMX et de TMP a été suivi pendant 5 jours. Dans ces 2 groupes, le taux lacté de SMX était en moyenne de respectivement 4,5 et 5,3 mg/l. Aux posologies couramment prescrites, on peut estimer que le bébé allaité recevra en moyenne 0,68 mg/kg/jour de SMX. En ce qui concernait le TMP, le taux lacté était en moyenne de 2 mg/l dans les 2 groupes en début de traitement, et il augmentait jusqu'à environ 3 mg/l au bout des 5 jours de traitement. Aux posologies habituelles, on pouvait estimer que l'enfant recevrait 0,45 mg/kg/jour de TMP.

Chez 20 mères qui ont pris du TMP, le pic lacté survenait environ 3 heures après la prise (*Arnauld ; Borderon*). Chez 14 d'entre elles, qui en prenaient 320 mg/jour, ce pic lacté était en moyenne de 2,4 mg/l, le taux lacté moyen étant de 1 mg/l. Chez les 6 autres femmes qui en prenaient 480 mg/jour, le pic lacté était en moyenne de 4 mg/l, et le taux moyen était de 1,5 mg/l. Les auteurs ont calculé qu'en fonction de la dose administrée, l'enfant recevait 0,75 à 1,7 mg/kg/jour de TMP.

Sulfaméthizole (Rufol[®])

Il n'existe pas de données sur son excrétion lactée.

Toutes ces spécialités sont utilisées en pédiatrie. Aucun effet secondaire n'a été rapporté suite à l'utilisation de sulfamides par une mère allaitante. Les sulfamides sont considérés comme compatibles avec l'allaitement, **sauf si l'enfant est prématuré, malade, ictérique, ou s'il présente un déficit en G6PD**. En cas de traitement au long cours, surveiller chez l'enfant l'éventuelle survenue d'un ictère, d'un rash cutané, d'infections, ou de dyscrasie sanguine. À noter qu'une étude n'a retrouvé aucune augmentation du risque d'ictère nucléaire suite à leur utilisation (*Forna*).

Les imidazoles

Métronidazole (Flagyl[®] ; en association avec la spiramycine dans Bi Missilor[®], Missilor[®], Birodogyl[®], Rodogyl[®])

Dans cette classe, c'est la molécule dont l'excrétion lactée est la mieux étudiée. Il est rapidement et presque complètement absorbé après prise orale, et il a une bonne pénétration tissulaire. 19 à 56 % du produit actif passe dans le sang après utilisation vaginale. Les principaux effets secondaires sont des nausées, des diarrhées, une stomatite, une sécheresse buccale, et un goût métallique. Il peut aussi avoir un effet similaire à celui du disulfirame en cas de consommation d'alcool. Des cas rares d'effets iatrogènes neurologiques ont été rapportés chez les personnes traitées.

Chez 10 mères qui ont pris une dose unique de 200 mg de métronidazole à J5, le taux lacté moyen 4, 8 et 12 heures après la prise était respectivement de 3,4 mg/l, 2,8 mg/l, et 1,3 mg/l (*Gray*). Le taux sérique de métronidazole a été recherché chez 5 des enfants 8 heures après la prise maternelle ; ce taux était inférieur à la limite de détection chez 3 nourrissons, et de 0,28 et 0,4 mg/l chez les 2 autres enfants. Chez les 5 autres enfants, il a été mesuré 12 heures après la prise maternelle ; il était inférieur à la limite de détection chez 3 nourrissons, et de 0,2 mg/l chez les 2 autres. 17 mères ont pris 200 mg de métronidazole 3 fois par jour pendant 7 jours (*No authors listed*), et le taux lacté au 6^{ème} jour allait de 1,1 à 15,2 mg/l (4,7 mg/l en moyenne). Chez 3 femmes qui en ont pris une dose unique de 2 g, le taux lacté était en moyenne de respectivement 45,8 mg/l, 27,9 mg/l, 19,1 mg/l, 12,6 mg/l et 3,5 mg/l 2, 8, 12, 18 et 36 heures après la prise (*Erickson*). Les auteurs estimaient que l'enfant allaité recevait au total 25,3 mg de produit actif dans les 48 heures suivant la prise maternelle.

Une autre étude a suivi 15 femmes qui ont pris 3 fois par jour 200 mg (11 femmes) ou 400 mg (4 femmes) de métronidazole, entre J0 et J22 (*Heisterberg*). Des échantillons de sang ont été prélevés après 1 à 9 jours de traitement, alors que la mère avait pris le produit depuis 30 min à 4 heures. Le taux lacté chez les mères qui prenaient 200 mg 3 fois par jour allait de 1,6 à 12,2 mg/l pour le métronidazole, et de 1,1 à 3,8 mg/l pour l'hydroxymétronidazole. Le taux sérique de métronidazole chez les enfants de ces mères était en moyenne de 0,8 mg/l, et celui d'hydroxymétronidazole était de 0,4 mg/l. Chez les mères qui en prenaient 400 mg 3 fois par jour, ces chiffres étaient respectivement de 11,6 à 18 mg/l, et 2,4 à 6,3 mg/l. Les taux sériques de leurs enfants étaient en moyenne de 2,4 mg/l pour le métronidazole, et de 1,1 mg/l pour l'hydroxymétronidazole. L'enfant absorbait au maximum 3 mg/kg/jour de métronidazole. Les taux sériques des enfants représentaient 4 à 32 % du taux sérique maternel pour le métronidazole, et 8 à 96 % de ce taux pour l'hydroxymétronidazole.

Chez 12 mères qui en prenaient 400 mg 3 fois par jour en post-partum précoce (4,3 ± 0,4 jours post-partum), le taux lacté de métronidazole 2, 4, 6 et 8 heures après la prise était en moyenne de respectivement 15,5 mg/l, 12,9 mg/l, 10,6 mg/l et 9,1 mg/l, le taux lacté d'hydroxymétronidazole

étant d'environ 5,5 mg/l pendant toute la période du suivi (Passmore). Les auteurs estimaient qu'un nouveau-né qui recevait 500 ml de lait maternel par jour recevait moins de 10 % de la posologie chez les nourrissons. Le taux sérique a été recherché chez 7 enfants, 4 à 8 heures après une prise maternelle, et 30 à 90 min après une tétée. Ces taux étaient en moyenne de 1,6 mg/l pour le métronidazole, et de 1,4 mg/l pour l'hydroxymétronidazole, ce qui représentait respectivement 12,5 % et 25,6 % du taux sérique maternel. Enfin, chez 15 femmes qui ont reçu en IV une dose unique de 500 mg de métronidazole, le taux lacté 2 heures après administration était en moyenne de 7,55 mg/l (Zhang). On peut estimer que l'enfant allaité recevait environ 13 % de la posologie pédiatrique (30 à 40 mg/jour).

Un cas de diarrhée et d'intolérance secondaire au lactose a été rapporté chez un nourrisson allaité, éventuellement en rapport avec la prise maternelle de métronidazole (Clements). Toutefois, aucun effet secondaire sérieux n'a été rapporté chez des enfants traités par ce produit (traitement de première intention en pédiatrie pour certaines parasitoses).

Ornidazole (Tibéral®)

L'ornidazole est utilisé en pédiatrie à la posologie de 20 à 30 mg/kg/jour. Il est bien absorbé *per os*, et sa fixation aux protéines plasmatiques est < 15 %. Sa demi-vie est de 12 à 14 heures. Il n'existe pas de données sur son excrétion lactée. Il est préférable d'utiliser le métronidazole.

Secnidazole (Secnol®)

Il n'existe pas de données sur l'excrétion lactée du secnidazole. Etant donné sa faible liaison aux protéines plasmatiques et sa longue demi-vie, on lui préférera le métronidazole. À noter toutefois qu'il est utilisé en pédiatrie (30 mg/kg).

Tinidazole (Fasigyne®)

Il présente des caractéristiques pharmacocinétiques similaires à celles de l'ornidazole. Chez 24 femmes qui en ont reçu une dose unique de 500 mg en perfusion après le clampage du cordon (*Männistö*), le taux colostral et lacté de tinidazole était en moyenne respectivement de 5,8 mg/l, 3,5 mg/l, 1,2 mg/l et 0,3 mg/l 12 heures, 24 heures, 48 heures et 72 heures après l'administration. Les différences étaient faibles entre le taux dans le lait de début et celui de fin de tétée.

Une autre étude (Evaldson) a recherché son excrétion lactée chez 5 femmes qui en avaient reçu 1600 mg en IV après le clampage du cordon. Des échantillons de lait ont été prélevés toutes les 4 heures et des échantillons de sang toutes les 8 heures pendant 120 heures. Le taux lacté était fortement corrélé au taux plasmatique chez une même mère, avec un rapport lait/plasma compris entre 0,62 et 1,39. Le taux lacté de tinidazole au bout de 72 heures était > 0,5 mg/l chez une seule femme, et il était indétectable chez toutes les femmes au bout de 96 heures. Les auteurs estimaient qu'après l'administration d'une telle dose, un nouveau-né de 3,5 kg recevant 400 ml de lait maternel recevrait 0,1 mg/kg/jour de tinidazole. La posologie pédiatrique est de

50 à 70 mg/kg en une seule prise, sans dépasser 2 g. Il reste toutefois préférable d'utiliser le métronidazole.

Références

- De Schuiteneer B., De Coninck B. (Centre antipoison de Bruxelles) *Médicaments et allaitement*. 2e ed. Paris : Arnette Blackwell, 1996.
- Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7e ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- Hale T. W. *Medications and mother's milk*. 14e ed. Amarillo : Hale Publishing, 2010.

Ainsi que :

- Amirastanova L.A. et al. Various characteristics of the pharmacokinetics of ampicillin, kanamycin and cefuroxime in puerperants with endometritis. *Akush Ginekol (Mosk)* 1985 ; (10) :14-7.
- Arnauld R. et al. Étude du passage de la triméthoprim dans le lait maternel. *Ouest Med* 1972 ; 25 : 959-64.
- Baier R. et al. Piperacillin concentrations in milk and serum from lactating women. *Proc ICAAC* 1982 ; 203. Abstract 779.
- Basler R.S.W., Lynch P.J. Black galactorrhea as a consequence of minocycline and phenothiazine therapy. *Arch Dermatol* 1985 ; 121 : 417-8.
- Belet N. et al. Ciprofloxacin treatment in newborns with multi-drug-resistant nosocomial *Pseudomonas* infections. *Biol Neonate* 2004 ; 85 : 263-8.
- Benyamini L. et al. The safety of amoxicillin/clavulanic acid and cefuroxime during lactation. *Ther Drug Monit* 2005 ; 27 : 499-502.
- Blanco J.D. et al. Cefotaxime levels in human breast milk. *Antimicrob Agents Chemother* 1983 ; 23 : 479-80.
- Boda A. Gentamicin concentration in the milk of a mother after treatment by implants of a Septopal chain. *Orv Hetil* 1990 ; 131 : 2263-5.
- Borderon E. et al. Excrétion des antibiotiques dans le lait humain. *Med Mal Infect* 1975 ; 5 : 373-6.
- Buitrago M.I. et al. Extremely low excretion of daptomycin into breast milk of a nursing mother with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pelvic inflammatory disease. *Pharmacotherapy* 2009 ; 29 : 347-51.
- Cahill J.B. Jr et al. Levofloxacin secretion in breast milk: a case report. *Pharmacotherapy* 2005 ; 25 : 116-8.
- Campbell A.C. et al. The excretion of ampicillin in breast milk and its effect on the suckling infant. *Br J Clin Pharmacol* 1991 ; 31 : 230.
- Celiloglu M. et al. Gentamicin excretion and uptake from breast milk by nursing infants. *Obstet Gynecol* 1994 ; 84 : 263-5.
- Cherif F. et al. Drug induced urticaria via breastfeeding. *Fundam Clin Pharmacol* 2009 ; 23 (Suppl. 1) : 203.
- Chin K.G. et al. Use of anti-infective agents during lactation. Part 1 Beta-lactam antibiotics, Vancomycin, Quinupristin-Dalfopristin, and Linezolid. *J Hum Lact* 2000 ; 16(4) : 351-58.
- Chin K.G. et al. Use of anti-infective agents during lactation : Part 2- Aminoglycosides, Macrolides, Quinolones, Sulfonamides, Trimetoprim, Tetracyclines, Chloramphénicol, Clindamycin, and Metronidazole. *J Hum Lact* 2001 ; 17(1) : 54-65.
- Cho N. et al. Laboratory and clinical evaluation of ticarcillin in the field of obstetrics and gynecology. *Chemotherapy (Tokyo)* 1977 ; 25 : 2911-23.
- Cho N. et al. Pharmacokinetic and clinical studies of cefotiam in the perinatal period. *Jpn J Antibiot* 1986 ; 39 : 2488-96.
- Clements C.J. Metronidazole and breast feeding. *N Z Med J* 1980 ; 92 : 329.
- Cover D.L., Mueller B.A. Ciprofloxacin penetration into human breast milk: a case report. *DICP* 1990 ; 24 : 703-4.
- Dresse A. et al. Transmammary passage of cefoxitin : additional results. *J Clin Pharmacol* 1983 ; 23 : 438-40.
- Drobac P.C. et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy : long-term follow-up of 6 children with intrauterine exposure to second-line agents. *Clin Infect Dis* 2005 ; 40 : 1689-92.
- Drossou-Agakidou V. et al. Use of ciprofloxacin in neonatal sepsis: lack of adverse effects up to one year. *Pediatr Infect Dis J* 2004 ; 23 : 346-9.
- Dubois M. et al. A study of the transplacental transfer and the mammary excretion of cefoxitin in humans. *J Clin Pharmacol* 1981 ; 21 : 477-83.

- Dutta S. et al. Ciprofloxacin administration to very low birth weight babies has no effect on linear growth in infancy. *J Trop Pediatr* 2006 ; 52 : 103-6.
- Elliott G.T., Quinn S.L. Sulfisoxazole in human milk. *J Pediatr* 1981 ; 99 : 171-2.
- Erickson S.H. et al. Metronidazole in breast milk. *Obstet Gynecol* 1981 ; 57 : 48-50.
- Evaldson G.R. et al. Tinidazole milk excretion and pharmacokinetics in lactating women. *Br J Clin Pharmacol* 1985 ; 19(4) : 503-7.
- FDA Center for Drug Evaluation and Research. NDA 21-337. Clinical pharmacology and biopharmaceutics reviews. 2008 ; 37-40.
- Festini F. et al. Safety of breast-feeding during an IV tobramycin course for infants of CF women. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2004 ; 27 : 288-9.
- Festini F. et al. Breast-feeding in a woman with cystic fibrosis undergoing antibiotic intravenous treatment. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006 ; 19 : 375-6.
- Fleiss P.M. et al. Aztreonam excretion in human milk. *Clin Pharmacol Ther* 1984 ; 35 : 240.
- Forna F. et al. Systematic review of the safety of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis in HIV-infected pregnant women: implications for resource-limited settings. *AIDS Rev* 2006 ; 8 : 24-36.
- Foulds G. et al. The pharmacokinetics of sulbactam and ampicillin in postpartum women. In : Spitzky KH, Karrer K, eds. *Proc 13th Int Congress Chemother.* 1983 ; 1 : 23-17-23/22.
- Foulds G. et al. Sulbactam kinetics and excretion into breast milk in postpartum women. *Clin Pharmacol Ther* 1985 ; 6 : 692-6.
- Fukada M. Studies on chemotherapy during the perinatal period. *Jpn J Antibiot* 1973 ; 26 : 197-213.
- Gardner DK. et al. Simultaneous concentrations of ciprofloxacin in breast milk and in serum in mother and breast-fed infant. *Clin Pharm* 1992 ; 11 : 352-4.
- Geddes A.M. et al. Cefoxitin : a hospital study. *BMJ* 1977 ; 1 : 1126-8.
- Geddes A.M. et al. Studies with cefuroxime and cefoxitin. *Scand J Infect Dis* 1978 ; 13 (Suppl) : 78-81.
- Giamarellou H. et al. Pharmacokinetics of three newer quinolones in pregnant and lactating women. *Am J Med* 1989 ; 87(suppl 5A) : 49S-51S.
- Goisis M., Cavalli P. Variations of the organoleptic properties of human milk under treatment with antibiotics. *Minerva Ginac* 1959 ; 11 : 794-804. In: *Onnis A., Grella P. The Biochemical Effects of Drugs in Pregnancy.* Vol 2. Chichester UK : Ellis Horwood Limited, 1984 : 340-1.
- Goldstein L.H. et al. The safety of macrolides during lactation. *Breast-feed Med* 2009.
- Gray M.S. et al. Further observations on metronidazole (Flagyl). *Br J Vener Dis* 1961 ; 37 : 278-9.
- Greene H.J. et al. Excretion of penicillin in human milk following parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1946 ; 51 : 732-3.
- Gruner J.M. The excretion of terramycin and tetracycline in human milk. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1955 ; 15 : 354-60.
- Gurpinar A.N. et al. The effects of a fluoroquinolone on the growth and development of infants. *J Int Med Res* 1997 ; 25 : 302-6.
- Harmon T. et al. Perforated pseudomembranous colitis in the breast-fed infant. *J Pediatr Surg.* 1992 ; 27 : 744-6.
- Harms K. et al. Konzentrationsbestimmungen von cefotaxim aus der Muttermilch. *Infection.* 1980 ; 8(suppl 4) : S451-3.
- Heisterberg L., Branbjerg P.E. Blood and milk concentrations of metronidazole in mothers and infants. *J Perinat Med* 1983 ; 11 : 114-20.
- Hunt M.J. et al. Black breast milk due to minocycline therapy. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 943-44.
- Ilett K.F. et al. Transfer of probenecid and cephalixin into breast milk. *Ann Pharmacother* 2006 ; 40 : 986-9.
- Ito K. et al. Fundamental and clinical evaluation of imipenem/cilastatin sodium in the perinatal period. *Jpn J Antibiot* 1988 ; 41 : 1778-85.
- Ito K. et al. Pharmacokinetic and clinical studies of aztreonam in the perinatal period. *Jpn J Antibiot* 1990 ; 43 : 719-26.
- Kafetzis D.A. et al. Ceftriaxone distribution between maternal blood and fetal blood and tissues at parturition and between blood and milk postpartum. *Antimicrob Agents Chemother* 1983 ; 23 : 870-3.
- Kafetzis D.A. et al. Passage of cephalosporins and amoxicillin into the breast milk. *Acta Paediatr Scand* 1981 ; 70 : 285-8.
- Kafetzis D.A. et al. Transfer of cefotaxime in human milk and from mother to foetus. *J Antimicrob Chemother* 1980 ; 6(suppl A) : 135-41.
- Kauffman R.E. Sulfisoxazole in human milk. *Reply. J Pediatr* 1981 ; 99 : 172-3.
- Kauffman R.E. et al. Sulfisoxazole secretion into human milk. *J Pediatr* 1980 ; 97 : 839-41.
- Kelsey J.J. et al. Presence of azithromycin breast milk concentrations : a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 170 : 1375-6. 2.
- Kenneth F. et al. Transfer of Probenecid and Cephalixin into Breast Milk. *Ann Pharmacother* 2006 ; 40 : 986-9.
- Knowles J.A. Drugs in milk. *Pediatr Currents* 1972 ; 21 : 28-32.
- Kulakov V.I. et al. Body pharmacokinetics of methicillin, oxacillin and cephaloridine in puerperal mastitis. *Antibiotiki* 1981 ; 26 : 110-3.
- Lassman H.B. et al. Pharmacokinetics of roxithromycin (RU 965). *J Clin Pharmacol* 1988 ; 28(2) : 141-52.
- Lutziger H. Concentration determinations and clinical effectiveness of doxycycline (Vibramycin) in the uterus, adnexa and maternal milk. *Ther Umsch* 1969 ; 26 : 476-80.
- Mann C.F. Clindamycin and breast-feeding. *Pediatrics.* 1980 ; 66 : 1030-1.
- Männistö P.T. et al. Concentrations of tinidazole in breast milk. *Acta Pharmacol Toxicol* 1983 ; 53(3) : 254-6.
- Matheson I. et al. Milk transfer of phenoxymethylpenicillin during puerperal mastitis. *Br J Clin Pharmacol* 1988 ; 25 : 33-40.
- Matsuda S. et al. Clinical evaluation of clindamycin in gynecologic-obstetric. *Chemotherapy (Tokyo)* 1969 ; 17 : 899-900.
- Matsuda S. et al. Evaluation of amikacin in the obstetric and gynecologic field. *Jpn J Antibiot* 1974 ; 27 : 633-6.
- Matsuda S. et al. Laboratory and clinical use of ticarcillin. *Chemotherapy (Tokyo)* 1977 ; 25 : 2924-31.
- Matsuda S. et al. Pharmacokinetic and clinical studies on imipenem/cilastatin sodium in the perinatal period. A study of imipenem/cilastatin sodium in the perinatal co-research group. *Jpn J Antibiot* 1988 ; 41 : 1731-40.
- Matsuda S. Transfer of antibiotics into maternal milk. *Biol Res Pregnancy Perinatol* 1984 ; 5 : 57-60.
- Medina A. et al. Absorption, diffusion, and excretion of a new antibiotic, lincomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1963 ; 161 : 189-96.
- Miller R.D., Salter A.J. The passage of trimethoprim/sulfamethoxazole into breast milk and its significance. In : Daikos CK, ed. *Progress in Chemotherapy. Antibacterial chemotherapy* 1974 ; 1 : 687-91.
- Mischler T.W. et al. Cephadrine and epicillin in body fluids of lactating and pregnant women. *J Reprod Med* 1978 ; 21 : 130-6.
- Mizuno S. et al. Minocycline. *Jpn J Antibiot* 1969 ; 22 : 473-9.
- Morganti G. et al. Comparative concentrations of a tetracycline antibiotic in serum and maternal milk. *Antibiotica* 1968 ; 6 : 216-23.
- Niebyl J.R. Use of antibiotics for ear, nose, and throat disorders in pregnancy and lactation. *Am J Otolaryngol* 1992 ; 13 : 187-92.
- No authors listed. An evaluation of metronidazole in the prophylaxis of anaerobic infections in obstetrical patients. *J Antimicrob Chemother* 1978 ; 4 : 55-62.
- Passmore C.M. et al. Metronidazole excretion in human milk and its effect on the suckling neonate. *Br J Clin Pharmacol* 1988 ; 26 : 45-51.
- Peiker G., Schroder S. The concentration of oxacillin and ampicillin (Penstabil) in mother's milk in puerperal mastitis. *Pharmazie* 1986 ; 41 : 793-5.
- Pons G., Rey E. Passage of antibiotics into maternal milk. *Med Mal Infect* 1994 ; 24 : 1088-106.
- Posner A.C. et al. Further observations on the use of tetracycline hydrochloride in prophylaxis and treatment of obstetric infections. *Antibiot Annu 1954-1955.* 1955 ; 594-8.
- Prakash O. et al. Drug exposure in pregnant and lactating mothers in periurban areas. *Indian Pediatr* 1990 ; 27 : 1301-2.
- Prigot A. et al. Absorption, diffusion, and excretion of a new penicillin, oxacillin. *Antimicrob Agents Annu* 1962 ; 2 : 402-10.
- Roex A.J.M. et al. Secretion of cefoxitin in breast milk following short-term prophylactic administration in caesarean secretion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987 ; 25 : 299-302.
- Rozansky R., Brzezinsky A. The excretion of penicillin in human milk. *J Lab Clin Med* 1949 ; 34 : 497-500.
- Rudneva N.N. Effect of penicillin and streptomycin on lactation in parturients. *Akush Ginekol (Mosk)* 1967 ; 43 : 48-52.
- Sanders C.C. Cefepime : the next generation ? *Clin Infect Dis* 1993 ; 17 : 369-79.
- Santo G.H., Huch A. Ubergang von cefoxitin in Muttermilch. *Infection* 1979 ; 7(Suppl 1) : S90-1.
- Sedlmayr T. et al. Clarithromycin, a new macrolide antibiotic. Effectiveness in puerperal infections and pharmacokinetics in breast milk. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1993 ; 53 : 488-91.

- Smith J.A. et al. *Clindamycin in human breast milk. Can Med Assoc J* 1975 ; 112 : 806.
- Sorensen H.T. et al. *Risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis after maternal postnatal use of macrolides. Scand J Infect Dis* 2003 ; 35 : 104-6.
- Stang H. *Pyloric stenosis associated with erythromycin ingested through breast milk. Minn Med* 1986 ; 69(11) : 669-70, 682.
- Stéen B., Rane A. *Clindamycin passage into human milk. Br J Clin Pharmacol* 1982 ; 13 : 661-4.
- Takase Z. et al. *Basic and clinical studies on AM-715 in the field of obstetrics and gynecology. Chemotherapy (Tokyo)* 1981 ; 29 (Suppl 4) : 697-704
- Takase Z. et al. *Clinical and laboratory studies of cefaclor in the field of obstetrics and gynecology. Chemotherapy (Tokyo)* 1979 ; 27(Suppl 7) : 666-72.
- Takase Z. et al. *Experimental and clinical studies of cefadroxil in the treatment of infections in the field of obstetrics and gynecology. Chemotherapy (Tokyo)* 1980 ; 28 (Suppl 2) : 424-31.
- Takase Z. et al. *Fundamental and clinical studies of cefuroxime in the field of obstetrics and gynecology. Chemotherapy (Tokyo)* 1979 ; 27 (Suppl 6) : 600-2.
- Takase Z. et al. *Laboratory and clinical studies on tobramycin in the field of obstetrics and gynecology. Chemotherapy (Tokyo)*. 1975 ; 23 : 1402-7.
- Takase Z. et al. *Study of cefotaxime in the perinatal period. Jpn J Antibiot* 1982 ; 35 : 1893-7.
- Tokuda G. et al. *Clinical study of doxycycline in obstetrical and gynecological fields. Chemotherapy (Tokyo)* 1969 ; 17 : 339-44.
- Uwaydah M. et al. *Therapeutic efficacy of tobramycin - a clinical and laboratory evaluation. J Antimicrob Chemother* 1975 ; 1 : 429-37.
- van den Oever H.L. et al. *Ciprofloxacin in preterm neonates : case report and review of the literature. Eur J Pediatr* 1998 ; 157 : 843-5.
- von Kobyletzki D. et al. *Pharmakokinetische Untersuchungen mit cefazolin in Geburtshilfe und Gynakologie. Infection* 1974 ; 2 (Suppl 1) : 60-7.
- von Kobyletzki D. et al. *Ticarcillin serum and tissue concentrations in gynecology and obstetrics. Infection* 1983 ; 11 : 144-9.
- Wilson J.T. *Milk/plasma ratios and contraindicated drugs. In Wilson JT, ed. Drugs in Breast Milk. Balgowlah, Australia : ADIS Press, 1981 : 78-9.*
- Zhang Y. et al. *Tissue and body fluid distribution of antibacterial agents in pregnant and lactating women. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1997 ; 32 : 288-92. von Kobyletzki D., Strauch D. *Zur Frage der diaplazentaren Passage und Ausscheidung mit der Muttermilch von demethylchlortetracyclin. Z Geburtshilfe Gynakol.* 1964 ; 161 : 292-305.
- Voropaeva S.D. et al. *Effectiveness of using cefuroxime in the obstetrics and gynecology clinic. Antibiotiki* 1981 ; 27 : 697-701.
- Yoshioka H. et al. *Transfer of cefazolin into human milk. J Pediatr* 1979 ; 94 : 151-2.
- Yuasa M. *Evaluation of amikacin in gynecological and obstetric field. Jpn J Antibiot* 1974 ; 27 : 377-81.
- Zhang Y. et al. *Tissue and body fluid distribution of antibacterial agents in pregnant and lactating women. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1997 ; 32 : 288-92.