



Le coin du prescripteur



Procréation médicalement assistée

En 2011, 23 127 enfants sont nés grâce à une méthode de PMA (2,8% de l'ensemble des naissances). Certaines mères décident de débiter une nouvelle grossesse par PMA alors qu'elles allaitent encore, et elles souhaitent connaître les éventuelles interactions entre leur allaitement et les traitements nécessaires. À noter toutefois que l'enfant encore allaité est bien souvent un bambin diversifié, chez qui un éventuel impact du traitement maternel sera beaucoup plus improbable que chez un nourrisson exclusivement allaité.

Il n'existe aucune étude évaluant l'impact de l'allaitement sur le succès de la PMA chez les femmes présentant des problèmes de fertilité. Habituellement, la femme doit se considérer comme à nouveau fertile lorsqu'elle a eu son retour de couches, le taux basal de prolactine étant alors globalement revenu au taux antérieur à la grossesse. Cependant, une fréquence quotidienne élevée de tétées peut suffisamment perturber le cycle hormonal pour rendre une grossesse impossible pendant des mois, même après le retour de couches. Si l'enfant tète encore très souvent, on peut donc penser que cela risque d'interférer avec le processus de PMA. La mère devrait donc soit attendre que son enfant tète moins souvent, soit limiter la fréquence des tétées, en particulier la nuit. La majorité des produits utilisés pour la PMA sont des analogues hormonaux, de poids moléculaire élevé (et donc peu susceptibles de passer dans le lait), et dont la biodisponibilité orale est nulle.

Analogues de la GnRH

Ces produits bloquent l'action de l'hormone libératrice des gonadotrophines (GnRH ou LH-RH). Elle est sécrétée par l'hypothalamus, et elle déclenche la sécrétion hypophysaire de FSH et de LH. Ces analogues sont utilisés comme inducteurs de l'ovulation.

La buséreléline (Suprefact[®]) est un nonapeptide de synthèse. Elle est administrée 2 fois par jour en injection sous-cutanée. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 75 min. Il existe une étude sur son transfert lacté (*Dewart*). Elle a été évaluée chez 11 mères qui en ont reçu 600 µg administrés en spray nasal. Les auteurs estimaient que la quantité maximale que pourrait absorber un nourrisson lors d'une tétée serait de 1 à 2 µg. Par ailleurs, sa biodisponibilité orale est nulle. Une autre étude concluait à son efficacité et à son innocuité comme contraceptif pendant l'allaitement (*Mayagoitia*). Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez un enfant allaité.

La gonadoréline (Lutreléf[®]) est un décapeptide analogue de la GnRH. Elle est administrée à l'aide d'une pompe spéciale, qui programme une injection toutes les 90 min pendant une dizaine de jours. Sa demi-vie plasmatique est de quelques minutes, et sa biodisponibilité orale est nulle.

La nafaréline (Synarel[®]) est un décapeptide de synthèse, administré en pulvérisations nasales 2 fois par jour pendant plusieurs semaines. Sa biodisponibilité par cette voie est cependant très faible, et sa biodisponibilité orale est nulle. Sa demi-vie plasmatique est de 2 à 4 heures.

La triptoréline (Décapeptyl[®]) est également un décapeptide de synthèse. Elle est également disponible sous une forme à libération prolongée. Elle est administrée en SC ou en IM. Sa demi-vie est nettement plus longue, en particulier pour les formes à libération lente, qui sont administrées toutes les 4 semaines. Un impact sur la production lactée est possible (une étude portant sur des hommes a constaté une augmentation du taux de prolactine suite au traitement). Un passage lacté significatif est peu probable, et sa biodisponibilité orale est nulle.

Antagonistes de la GnRH

Ces produits inhibent les récepteurs hypophysaires de la GnRH et empêchent donc son action.

Le cétrorelis (Cetrotide[®]) et le **ganirelix (Orgalutran[®])** sont des décapeptides de synthèse utilisés tous les deux en injections SC quotidiennes. La demi-vie du cétrorelis est d'environ 30 heures, et celle du ganirelix est d'environ 16 heures. Ces produits sont eux aussi très peu susceptibles de pouvoir passer dans le lait, et leur biodisponibilité orale est nulle.

Gonadotrophines

Les gonadotrophines extractives sont des hormones humaines hautement purifiées à partir de gonadotrophine ménopausique humaine (hMG) :

- **Gonadotrophine chorionique humaine : Gonadotrophine chorionique endo[®]**
- **FSH-LH : Ménotropine (Menopur[®])**
- **FSH : Urofollitropine (Fostimon[®])**

Les gonadotrophines recombinantes sont produites par des techniques de génie génétique faisant appel à l'ADN recombinant. Leur composition primaire en acides aminés est identique à celle des hormones naturelles, mais il existe de petites différences structurales :

- **Choriongonadotrophine alfa (Ovitrelle[®])**
- **Follitropine (FSH) : follitropine alfa (Gonal-F[®]) ou follitropine bêta (Puregon[®])**
- **LH : Lutropine alpha (Luveris[®])**
- **FSH-LH : Follitropine alfa + Lutropine alfa (Pergoveris[®])**

Tous ces produits sont administrés en injections. Il n'existe aucune donnée sur leur éventuelle excrétion lactée. Ce sont de grosses molécules, et un passage lacté significatif est hautement improbable. De plus, leur biodisponibilité orale est nulle. Ils peuvent être utilisés pendant l'allaitement. Surveiller la production lactée (baisse éventuelle) si l'enfant est encore un nourrisson.

Clomifène (Clomid® Pergotime®)

Il abaisse le taux de prolactine, en particulier le pic de prolactine en réponse à la tétée. Des études ont constaté son efficacité pour « couper le lait » en post-partum chez les femmes qui ne souhaitent pas allaiter. Il a été testé à des doses de 50 mg/jour pendant 10 jours, ou 100 mg/jour pendant 5 jours, l'efficacité étant la plus importante lorsque le traitement était débuté dans les 12 heures suivant l'accouchement (*Kalir ; Masala ; Zuckerman*). Toutefois, une autre étude concluait à l'absence d'impact du clomifène sur le taux de prolactine (*Canales*). Dans une étude qui comparait son efficacité à celle de la bromocriptine, du diethylstilberol, de la testostérone et d'un placebo, le clomifène s'avérait toutefois moins efficace que la bromocriptine (*Weinstein*). Cependant, la lactation est peu dépendante du taux de prolactine au bout de quelques mois, et un impact sur la production lactée à ce stade est peu probable.

Il n'existe aucune donnée sur son excrétion lactée. Sa demi-vie est longue (5 à 7 jours) et sa biodisponibilité orale est totale. Son utilisation pendant l'allaitement est a priori déconseillée. Elle pourra se discuter au cas par cas si l'enfant allaité est un bambin diversifié.

Adjuvants

Metformine : (Glucophage®, Stagid®)

C'est un antidiabétique oral de la famille des biguanides. Elle est utilisée comme traitement de l'infertilité chez les femmes souffrant de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Elle agit sur l'insulinorésistance, ce qui permet de diminuer l'hyperandrogénie.

7 femmes traitées par metformine (en moyenne 1500 mg/jour) et leurs enfants allaités ont été enrôlés (*Hale*). Chez 2 femmes, l'évolution du taux sérique et lacté de metformine a été suivie à 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 8 heures après la prise ; des échantillons de sang ont aussi été prélevés chez leurs enfants. Chez 4 autres femmes, le taux lacté de metformine a été recherché sur des échantillons de lait prélevés avant et après la tétée à 0, 2, 4, 6, 8 et 24 heures après la première prise de la journée. La dernière femme a donné un seul échantillon de sang et de lait 2 heures après la première prise matinale. Le rapport lait / plasma était en moyenne de 0,35 (0,2 à 0,5). Le taux lacté était en moyenne de 0,27 mg/l (0,15 à 0,39 mg/l). La quantité absolue reçue par l'enfant était en moyenne de 0,04 mg/kg/jour, ce qui représentait 0,28% de la dose maternelle ajustée pour le poids (0,16 à 0,4%). Le taux sérique de metformine chez les 4 enfants chez qui ce taux a été recherché était très bas ou indétectable. Aucun des enfants n'a présenté d'effet secondaire.

Une étude (*Gardiner*) a suivi 3 mères allaitantes régulièrement traitées par metformine (500 mg 2 fois par jour). Des échantillons de sang ont été prélevés chez 2 des 3 enfants. Les auteurs ont également suivi 5 femmes allaitantes qui étaient volontaires pour tirer leur lait pendant quelques jours après le sevrage de leur enfant. Elles ont pris une dose unique de 500 mg de metformine après la dernière tétée donnée à leur enfant ; 3 femmes ont été suivies pendant 24 heures, et les 2 autres pendant 72 heures. Chez les femmes traitées au long cours, le taux lacté allait de 0,13 à 0,27 mg/l, avec un rapport lait/plasma allant de 0,37 à 0,71. L'enfant allaité aurait reçu de 0,18% à 0,21% de la dose maternelle ajustée pour le poids. La metformine était indétectable chez tous les enfants, et aucun effet secondaire n'a été signalé. Après la prise ponctuelle, le rapport lait/plasma global n'a pas pu être calculé chez 3 femmes suivies pendant seulement 24 heures, en raison de la persistance à ce moment d'un taux significatif. Chez les 2 autres femmes, il était de 0,2 et 0,47, et la dose qui aurait été reçue par l'enfant était respectivement de 0,11% et 0,25% de la dose maternelle ajustée pour le poids.

Chez 5 femmes qui ont commencé à prendre 500 mg de metformine 2 fois par jour dès le premier jour post-partum, des échantillons de sang et de lait ont été collectés entre 4 et 17 jours post-partum, juste avant la prise et 2 heures après cette prise (*Briggs*). Des échantillons de sang ont été prélevés chez 3 enfants pour dosage de la glycémie. Le pic lacté de metformine était en moyenne de 0,42 mg/l, et le taux moyen était de 0,39 mg/l. Le rapport lait/plasma était d'en moyenne 0,63. Les auteurs estimaient qu'un nourrisson exclusivement allaité recevait en moyenne 0,65% de la dose maternelle ajustée pour le poids. La glycémie des enfants était normale.

Dans une étude qui a suivi la pharmacocinétique de la metformine pendant la grossesse et en post-partum chez 35 femmes, 4 femmes qui allaitaient ont fourni tous les échantillons nécessaires à l'étude (*Eyal*). À chaque fois, des échantillons de sang ont été prélevés juste avant la prise de metformine, puis 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 et 24 heures après cette prise. Les urines ont été collectées pendant la durée écoulée entre 2 prises (soit pendant 8 à 24 heures suivant les femmes). Les échantillons de lait ont été collectés toutes les 2 à 3 heures à l'aide d'un tire-lait électrique automatique à double pompage pendant tout l'intervalle entre 2 prises, les femmes ne mettant pas leur bébé au sein pendant le jour des prélèvements. Le taux lacté de metformine restait globalement stable pendant la période de dosage. Le rapport lait/plasma était de $0,40 \pm 0,11$. La quantité totale de metformine excrétée quotidiennement dans le lait chez les 4 femmes pour qui tous les prélèvements ont été effectués (1 femme prenant 1,5 g/jour et les 3 autres 2 g/jour de metformine) était respectivement de 0,13 mg, 0,15 mg, 0,21 mg et 0,28 mg, ce qui représentait respectivement 0,21%, 0,14%, 0,21% et 0,43% de la dose maternelle ajustée pour le poids.

Aucun effet secondaire n'a été constaté chez les enfants suivis par ces études. C'était également le cas pour les 111 enfants nés de 92 mères traitées au long cours par 2,55 g/jour de metformine pour un SOPK (*Glueck*). Le développement des 61 enfants allaités et des 50 enfants nourris avec une formule lactée commerciale a été similaire. La metformine est faiblement excrétée dans le lait. Elle est utilisable pendant l'allaitement.

Œstradiol et progestérone

En cas d'insuffisance hormonale, on pourra prescrire de l'œstradiol (nombreuses spécialités, en comprimés per os ou en patch) et de la progestérone (capsules per os ou par voie vaginale) dans le cadre d'une PMA, le traitement pouvant ensuite être poursuivi pendant le premier trimestre de la grossesse, en particulier pour la progestérone.

Le lait humain contient des hormones maternelles. Les pilules, implants et anneaux contraceptifs progestatifs sont considérés comme compatibles avec l'allaitement (Chen ; Diaz ; Massai ; Sivin). Toutefois, des cas de baisse de la production lactée ont été rapportés suite à une utilisation, en particulier lorsque la prise a été débutée pendant les premières semaines post-partum (Ball ; Courdent ; Moglia ; Sergent). Les œstrogènes étaient utilisés à une époque pour empêcher la montée de lait en post-partum précoce. Les contraceptifs œsto-progestatifs ont la réputation d'abaisser la production lactée et d'avoir un impact sur la composition du lait (Koetsawang ; Lønnerdal ; Tankeyoon), mais cela n'a pas été constaté par d'autres études (Espey ; Perheentupa). À noter que l'excrétion lactée de l'œstradiol est mesurable après administration par voie vaginale, mais pas avec les patchs transdermiques (Nilsson ; Perheentupa).

Références

- Ball DE, Morrison P. Oestrogen transdermal patches for post partum depression in lactating mothers - a case report. *Central Afr J Med* 1999 ; 45 : 68-70.
- Briggs GG et al. Excretion of metformin into breast milk and the effect on nursing infants. *Obstet Gynecol* 2005 ; 105 : 1437-41.
- Canales ES et al. Effect of clomiphene on prolactin secretion and lactation in puerperal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1977 ; 84 : 758-9.
- Chen JH et al. The comparative trial of TCu 380A IUD and progesterone-releasing vaginal ring used by lactating women. *Contraception* 1998 ; 57 : 371-9.
- Courdent C et coll. Contraception par pilule progestative et baisse de la sécrétion lactée : 8 cas. *Doss All* 2002 ; 52 : 5-7.
- Dewart PJ et al. LRH agonist buserelin as a post-partum contraceptive : lack of biological activity of buserelin in breast milk. *Acta Endocrinol* 1987 ; 114(2) : 185-92.
- Diaz S et al. Fertility regulation in nursing women IX. Contraceptive performance, duration of lactation, infant growth, and bleeding patterns during use of progesterone vaginal rings, progestin-only pills, Norplant implants, and Copper T 380-A intrauterine devices. *Contraception* 1997 ; 56 : 223-32.
- Espey E et al. Effect of progestin compared with combined oral contraceptive pills on lactation. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012 ; 119(1) : 5-13.
- Eyal S et al. Pharmacokinetics of metformin during pregnancy. *Drug Metab Dispos* 2010 ; 38 : 833-40.
- Gardiner SJ et al. Transfer of metformin into human milk. *Clin Pharmacol Ther* 2003 ; 73 : 71-7.
- Glueck CJ et al. Growth, motor, and social development in breast- and formula-fed infants of metformin-treated women with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr* 2006 ; 148 : 628-32.e2.
- Hale TW et al. Transfer of metformin into human milk. *Diabetologia* 2002 ; 45 : 1509-14.
- Kalir R et al. Clomiphene citrate in suppression of puerperal lactation. *Am J Obstet Gynecol* 1975 ; 122 : 570-2.
- Koetsawang S. The effects of contraceptive methods on the quality and quantity of breast milk. *Int Gynaecol Obstet* 1987 ; 25 (suppl) : 115-27.
- Lønnerdal B et al. Effect of oral contraceptive on composition and volume of breast milk. *Am J Clin Nutr* 1980 ; 33 : 816-24.
- Mayagoitia SB et al. Luteinizing hormone releasing hormone agonist for postpartum contraception. *Adv Contracept* 1996 ; 12(1) : 27-41.
- Masala A et al. Clomiphene and puerperal lactation. *Panminerva Med* 1978 ; 20 : 161-3.

- Masala A et al. Effect of clomiphene on release of prolactin induced by mechanical breast emptying in women post partum. *J Endocrinol* 1977 ; 74 : 501-2.
- Massai R et al. Extended use of a progesterone-releasing vaginal ring in nursing women : a phase II clinical trial. *Contraception* 2005 ; 72 : 352-7.
- Moglia C. Stagnation staturo-pondérale suite à la prise de progestérone. *Doss All* 1997 ; 31 : 5.
- Nilsson S et al. Transfer of estradiol in human milk. *Am J Obstet Gynecol* 1978 ; 132 : 653-7.
- Perheentupa A et al. Enhanced sensitivity to steroid-negative feedback during breast-feeding : low-dose estradiol (transdermal estradiol supplementation) suppresses gonadotropins and ovarian activity assessed by inhibin B. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 4280-6.
- Perheentupa A et al. Transdermal estradiol treatment suppresses serum gonadotropins during lactation without transfer into breast milk. *Fertil Steril* 2004 ; 82 : 903-7.
- Sergent S. Pilule et allaitement. *Doss All* 2003 ; 57 : 5.
- Sivin I et al. Contraceptives for lactating women : a comparative trial of a progesterone-releasing vaginal ring and the copper T 380A IUD. *Contraception* 1997 ; 55 : 225-32.
- Tankeyoon M et al. Effects of hormonal contraceptive on milk volumes and infant growth. *Contraception* 1984 ; 30(6) : 505-22.
- Weinstein D et al. Serum prolactin and the suppression of lactation. *Br J Obstet Gynaecol* 1976 ; 83 : 679-82.
- Zuckerman H, Carmel S. The inhibition of lactation by clomiphene. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1973 ; 80 : 822-3.

Congrès 2013 de LLL France 9-10 novembre - Dourdan

Des conférences :

Carlos González : les besoins affectifs du bébé
Michel Odent : la naissance et l'avenir de l'Homo sapiens
Pascal Corde : observation des bébés
Pascal Deru : jouer ensemble, un cadeau pour nos familles
Michèle Forestier : de la naissance aux premiers pas, accompagner l'enfant dans ses découvertes motrices

Des sessions :

Les alloparents, travail et allaitement, les faibles prises de poids, les rythmes du bébé allaité, apprivoiser le tire-lait, utiliser un DAL, les substituts hormonaux, parler de sexualité aux ados, le Code de Commercialisation des Substituts du Lait Maternel...

Des ateliers :

Chants et découvertes pour bébés et bambins, la naissance respectée, la parentalité consciente, atelier d'écriture

Exposition photo, stands, LLL Fashion Show

Et des moments d'échanges informels pendant les pauses et les repas. Garderie pour les petits (3 € par session)

Informations et inscription :

Roselyne Duché-Bancel – Cantagrel

12580 Villecomtal

06 46 74 05 55 – congres@lllfrance.org

Possibilité de s'inscrire pour une conférence, ou par demi-journée, jusqu'au 2 novembre.