

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le lundi 26 septembre 2022  
Par Mme FREPPEL Romane**

---

**Exposition des enfants aux bêtabloquants lors de  
l'allaitement, étude prospective chez les patientes suivies en  
Réunion de Concertation Pluridisciplinaire cœur-grossesse au CHU  
de Lille**

---

**Membres du jury :**

**Président :**

Professeur **Bertrand DECAUDIN**, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie, Lille ; Praticien Hospitalier, CHU, Lille

**Directeur, conseiller de thèse :**

Docteur **Louise GABORIAU**, Praticien Hospitalier, CRPV, CHU, Lille

**Assesseur(s) :**

Docteur **Anne GARAT**, Maître de Conférences des Universités, Faculté de Pharmacie, Lille ; Praticien Hospitalier, CHU, Lille

Docteur **Claire FERARD**, Cheffe du pôle de la sécurisation à la direction de la surveillance, ANSM



**Faculté de Pharmacie de Lille**

**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**

**03 20 96 40 40**

**<https://pharmacie.univ-lille.fr>**

**Université de Lille**

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Christel BEAUCOURT  
Olivier COLOT  
Kathleen O'CONNOR  
Jérôme FONCEL  
Marie-Dominique SAVINA

**UFR3S**

Doyen  
Premier Vice-Doyen  
Vice-Doyen Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoires-Partenariats  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen International et Communication  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Guillaume PENEL  
Éric BOULANGER  
Damien CUNY  
Sébastien D'HARANCY  
Hervé HUBERT  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Claire PINÇON  
Vincent SOBANSKI  
Dorian QUINZAIN

**Faculté de Pharmacie**

Doyen  
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté  
Responsable des Services  
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE  
Benjamin BERTIN  
Stéphanie DELBAERE  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81

Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85

M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86



### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

## Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille  
03 20 96 40 40  
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Remerciements

J'adresse tout d'abord mes sincères remerciements à tous les membres de mon jury de thèse :

A **Monsieur le Professeur Décaudin**, pour m'avoir fait l'honneur d'être le Président de mon jury. J'ai pu apprécier votre engagement dans la pharmacie clinique et bénéficier de vos qualités pédagogiques. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A **Madame Louise Gaboriau**, pour m'avoir fait l'honneur de me confier ce travail et de le diriger. Merci pour ton soutien et tes conseils tout au long de l'élaboration de cette thèse, tu étais présente à chaque moment où j'en avais besoin, c'est un bonheur de travailler avec toi.

A **Madame Claire Féraud**, vous avez accepté de prendre part à ce jury, merci de l'attention que vous avez portée à ce travail.

A **Madame Anne Garat**, vous avez répondu présent avec bienveillance et disponibilité. Soyez assurée de ma gratitude.

A **Sophie Gautier**, merci pour ta relecture. Ta passion pour la pharmacovigilance est communicative. Merci pour ton optimisme, de te rendre aussi disponible et de croire en moi.

A **Thomas Berbain**, merci pour ta relecture et ton regard aiguisé sur le sujet grossesse-allaitement !

A **Madame Claire Pinçon**, merci pour la rédaction de la partie statistique et pour votre expertise.

À **toutes les mamans ayant participé à l'étude**, merci pour votre chaleureuse participation.

### *A la région Hauts-de-France,*

pour tous ces bons moments passés. Merci à toute l'équipe du centre hospitalier de Valenciennes, au centre hospitalier de Lens (la meilleure équipe des chimio), au CHU de Lille (Marion et Marie-Caroline pour mes premiers pas dans la vigilance), aux Bateliers (Mathilde, Julie et Estel : quelles merveilleuses rencontres) et à toute l'équipe du CRPV de Lille ! Vous avez tous participé à appréhender, cultiver et mûrir mon projet de pharmacovigilance.

### *A la région Ile-de-France,*

à toute l'équipe de la « Surv » de l'ANSM, merci pour ces moments de gaieté et de partage.

### *A la région Bourgogne,*

merci à la faculté de pharmacie de Dijon pour la qualité de votre enseignement pharmaceutique. Je tiens particulièrement à remercier **Madame Odile Chambin** pour tout votre soutien depuis le début.

A **mes parents** et à **mes grands frères, Camille et Malo**, merci pour votre amour et votre soutien indéfectible.

A **mon amoureux** et à **tous mes amis**, merci pour toutes ces années qui n'auraient pas été aussi belles sans vous !

## Table des matières

I.	Introduction.....	18
II.	L'allaitement : rappels et généralités sur le passage des médicaments dans le lait maternel .....	19
1.	Rappels sur l'allaitement maternel.....	19
1.1.	Physiologie de l'allaitement maternel.....	19
1.2.	Bénéfices de l'allaitement maternel.....	19
2.	Les éléments de choix théorique d'un médicament pendant l'allaitement maternel .....	21
2.1.	Facteurs influençant le passage des médicaments dans le lait maternel et l'exposition systémique de l'enfant .....	21
2.2.	Paramètres utiles pour évaluer le passage d'un médicament dans le lait maternel	23
3.	Sources d'informations.....	25
3.1.	Ouvrages et bases de données spécifiques .....	25
3.2.	Centres de référence.....	26
III.	Les bêtabloquants : état des lieux des données de leur utilisation pendant l'allaitement	28
1.	Données pharmacologiques et physico-chimiques générales sur les bêtabloquants	28
2.	Données disponibles sur l'exposition aux bêtabloquants lors de l'allaitement.....	33
2.1	Méthodes .....	33
2.2	Résultats.....	34
2.3	Synthèse des données.....	45
IV.	Etude prospective au CHU de Lille .....	48
1.	Contexte .....	48
2.	Objectifs de l'étude .....	50
3.	Matériels et méthodes .....	50
4.	Résultats.....	53
5.	Discussion.....	58
V.	Conclusion.....	64
VI.	Bibliographie .....	65

## **Table des figures**

Figure 1. Schéma d'inclusion des sujets à l'étude .....	53
Figure 2. Raisons du non allaitement .....	55
Figure 3. Effets indésirables survenus chez l'enfant allaité .....	57

## **Table des tableaux**

Tableau 1. Paramètres pharmacocinétiques des bêtabloquants cardiosélectifs (43–52).....	30
Tableau 2. Paramètres pharmacocinétiques des bêtabloquants non cardiosélectifs (53–60) .....	31
Tableau 3. Données sur l'exposition à l'aténolol lors de l'allaitement .....	34
Tableau 4. Données sur l'exposition au bisoprolol lors de l'allaitement .....	36
Tableau 5. Données sur l'exposition au céliprolol lors de l'allaitement .....	37
Tableau 6. Données sur l'exposition au labétalol lors de l'allaitement .....	38
Tableau 7. Données sur l'exposition au métoprolol lors de l'allaitement.....	40
Tableau 8. Données sur l'exposition au nadolol lors de l'allaitement.....	41
Tableau 9. Données sur l'exposition au nébivolol lors de l'allaitement .....	42
Tableau 10. Données sur l'exposition au propranolol lors de l'allaitement.....	43
Tableau 11. Données sur l'exposition au sotalol lors de l'allaitement .....	44
Tableau 12. Synthèse des recommandations préconisées par plusieurs sources pour chaque bêtabloquant pendant l'allaitement .....	45
Tableau 13. Statistiques descriptives - Variables générales .....	54



## Liste des sigles ou abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASI : Activité Sympathomimétique Intrinsèque

BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance

C<sub>max</sub> : Concentration maximale

CRAT : Centre de référence sur les agents tératogènes

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CS : Cardiosélectif

EMA : Agence Européenne du Médicament

EPP : Effet de Premier Passage

F : Biodisponibilité

GI : Gastro-Intestinal

IAM : Interaction Médicamenteuse

LPP : Liaison aux Protéines Plasmatiques

MAJ : Mise à Jour

M:P : rapport lait/plasma maternel

NLM : *National Library of Medicine*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PM : Poids Moléculaire

PNNS : Programme National Nutrition Santé

RCP : Résumé des Caractéristiques des Produits

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RID : *Relative Infant Dose*

SQTL : Syndrome du QT Long

SNC : Système Nerveux Central

T<sub>1/2</sub> : Demi-vie d'élimination

TEHIP : *Toxicology and Environmental Health Information Program*

UNICEF : Fonds des Nations Unies pour l'Enfance

V<sub>d</sub> : Volume de Distribution

## **I. Introduction**

Médicaments et allaitement : le thème est porteur. Pour cause, la prise médicamenteuse en cours d'allaitement est une situation fréquente et complexe avec un caractère sensible car elle touche une population particulière, les enfants.

L'allaitement maternel est reconnu comme étant la forme d'alimentation la plus adaptée pour les nourrissons. Ses bénéfices ne sont plus à démontrer. Selon de nombreuses données internationales, l'allaitement maternel présente à la fois des avantages nutritionnels pour l'enfant mais aussi des bienfaits sur la santé de la mère et sur la santé, la croissance et le développement de l'enfant (1).

Au CHU de Lille, des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) cœur-grossesse mensuelles impliquant des gynécologues, des cardiologues, des pédiatres, des anesthésistes, des généticiens et des pharmacologues du CRPV sont l'occasion d'échanger collégialement autour de cette problématique de prise médicamenteuse pendant l'allaitement. Au cours d'une de ces RCP cœur-grossesse, un cas particulier a été discuté concernant une patiente à l'intention d'allaiter et traitée par nadolol, bêtabloquant ayant des caractéristiques pharmacocinétiques théoriquement en faveur d'un risque d'accumulation.

A la suite de ce cas, nous avons repris tous les cas de patientes suivies de façon prospective en RCP cœur-grossesse au CHU de Lille de 2017 à 2021, traitées par la classe médicamenteuse spécifique des bêtabloquants. L'objectif principal de cette étude est de faire un état des lieux de l'utilisation des bêtabloquants chez les patientes ayant une intention d'allaiter au CHU de Lille. Les objectifs secondaires sont d'évaluer la proportion de femmes traitées par bêtabloquant souhaitant allaiter et de réaliser un suivi des effets indésirables chez les nouveau-nés allaités par des femmes traitées par bêtabloquants.

Pour ce faire, après avoir exposé les généralités sur le passage d'un médicament dans le lait maternel et avoir fait un état des lieux des données d'utilisation des bêtabloquants pendant l'allaitement, nous présenterons et discuterons les résultats obtenus à partir de l'étude prospective de la population de femmes suivies en RCP cœur-grossesse sur la période 2017-2021.

## **II. L'allaitement : rappels et généralités sur le passage des médicaments dans le lait maternel**

### **1. Rappels sur l'allaitement maternel**

#### **1.1. Physiologie de l'allaitement maternel**

Le lait maternel est synthétisé par les cellules épithéliales du sein, puis sécrété en continu dans les alvéoles, où il est stocké avant d'être éjecté dans les canaux galactophores et vers le mamelon. Le flux d'éjection actif du lait, sous contrôle hormonal via principalement la sécrétion de prolactine et d'ocytocine, est déclenché notamment par la stimulation de l'aréole lors de la succion (2,3). Les nouveau-nés utilisent des aptitudes sensorielles (odeurs maternelles en particulier) pour reconnaître le sein et déclencher ce mécanisme de succion. A noter que le sein n'est pas un réservoir où les substances s'accumulent longtemps, la glande mammaire ne synthétise du lait que dans la mesure où celui-ci est éjecté (4).

Le lait humain s'adapte aux besoins de l'enfant à chaque étape de sa croissance. La composition du lait maternel varie, ne serait-ce que dans le temps. Le colostrum, sécrété directement après l'accouchement les 3 à 5 premiers jours, est très différent du lait : il est pauvre en électrolytes, lipides et glucides, mais riche en protéines, anticorps et sels minéraux puis s'enrichit peu à peu en lipides, pour parvenir en 2 semaines environ à la composition définitive du lait mature plus concentré en glucides et lipides (2,5–7).

#### **1.2. Bénéfices de l'allaitement maternel**

Depuis 2001, les recommandations de l'OMS préconisent un allaitement maternel exclusif jusque l'âge de 6 mois, plutôt que de recourir à une alimentation avec un lait artificiel.

##### **1.2.1. Pour la mère**

Du côté de la mère, à court terme, l'allaitement diminue le risque de dépression post-partum, diminue la réponse maternelle au stress, diminue la masse grasse post-partum et favorise le lien d'attachement avec l'enfant. A long terme, l'allaitement est

un facteur protecteur vis-à-vis des pathologies cardio-vasculaires et du risque de cancer du sein et de l'ovaire (8–11). Tous ces bénéfices sont d'autant plus manifestes que l'allaitement maternel est prolongé (9).

### 1.2.2. Pour l'enfant

Du côté de l'enfant, le lait maternel est, non seulement, parfaitement adapté au tractus gastro-intestinal (GI) du nourrisson, mais ses nombreux facteurs de croissance favorisent la maturation du tractus GI et diminuent le risque de pathologies gastro-intestinales (entérocolite nécrosante, diarrhées, MICI, maladie cœliaque) (12), d'infections respiratoires (13,14), d'allergie (asthme, pathologies atopiques) (15) ou encore d'obésité (16,17) et augmenterait les performances cognitives (18).

## **2. Les éléments de choix théorique d'un médicament pendant l'allaitement maternel**

Les bienfaits de l'allaitement maternel ont largement été promus par de nombreuses actions via l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) (19), l'Unicef (20), l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) (21), le PNNS (Programme National Nutrition Santé) du ministère de la Santé et des Solidarités (22) et de nombreuses associations (La Leche League, 57000 Tétées, Solidarilait). Malgré cela, la prévalence de l'allaitement en France à la sortie de la maternité atteint à peine les 67 % en 2017 et n'est plus que de 22,8 % à 6 mois (23). Parmi les raisons d'arrêt, la prise médicamenteuse parfois nécessaire pour la maman est invoquée (24). En effet, il est établi que la plupart des médicaments présents dans le sang d'une mère traversent les membranes biologiques pour atteindre les alvéoles du sein, ainsi, la plupart des médicaments passent dans le lait, exposant l'enfant à de possibles effets (25). Cependant, la quantité de médicament excrétée dans le lait maternel et l'ampleur de l'exposition de l'enfant allaité varient d'un médicament à l'autre en fonction de différents facteurs physico-chimiques, pharmacologiques et pharmacocinétiques et de facteurs liés à la mère et à l'enfant. Les éléments à analyser pour évaluer le risque lié à la présence d'un médicament dans le lait maternel sont rassemblés ci-dessous.

### **2.1. Facteurs influençant le passage des médicaments dans le lait maternel et l'exposition systémique de l'enfant**

#### **2.1.1. Facteurs liés à la mère**

Des facteurs peuvent influencer les concentrations plasmatiques maternelles en médicament, ainsi, plus la concentration plasmatique maternelle en médicament est élevée, plus le médicament sera susceptible de diffuser dans le lait maternel. Les concentrations plasmatiques maternelles dépendent :

- de la dose reçue (posologie, rythme des prises et durée du traitement) ;
- des paramètres pharmacocinétiques du médicament : l'effet de premier passage (EPP), la biodisponibilité (F) impactée par la forme pharmaceutique et la voie d'administration (les médicaments à faible biodisponibilité atteignent la circulation

sanguine en petite quantité), le volume de distribution ( $V_d$ ) (les médicaments à grand volume de distribution témoignent d'un caractère lipophile ou d'une possible fixation tissulaire importante), la clairance d'élimination du médicament ;

- Des capacités d'élimination hépatique et rénale de la mère (26,27).

### 2.1.2. Facteurs liés aux médicaments

D'autres facteurs influencent la concentration en médicament retrouvée dans le lait. Il s'agit :

- Du mécanisme de passage dans le lait, par diffusion passive ou transfert membranaire actif : ce dernier augmente le taux de passage dans le lait ;
- Du pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques (LPP) : moins la molécule sera liée aux protéines plasmatiques, plus sa forme libre sera élevée et plus le risque de passage dans le lait est élevé (28–30) ;
- Du poids moléculaire (PM) de la molécule : les poids moléculaires élevés ne passent pas dans le lait maternel ;
- Du pKa de la molécule, en sachant que le pH du lait est légèrement plus acide que celui du plasma (pH lait : 7,2), les bases faibles passent donc davantage dans le lait. Comme seule la fraction non ionisée peut diffuser à travers les membranes, c'est le gradient de concentration du médicament ionisé entre le plasma et le lait qui doit être pris en compte. Les acides faibles sont complètement ionisés au pH du plasma et diffusent donc assez lentement dans le lait (28) ;
- De la solubilité de la molécule : le passage dans le lait des médicaments liposolubles est facilité. Rappelons que la concentration en graisse du lait est évolutive (au cours d'une tétée, au cours de la journée et pendant les 2 premières semaines après l'accouchement), modifiant ainsi le risque de passage dans le lait. La liposolubilité d'un médicament se caractérise par un coefficient de partage octanol / eau élevé si la substance est très liposoluble, faible dans le cas contraire (2,5,31) ;
- De la demi-vie d'élimination ( $T_{1/2}$ ) et la présence de métabolite actif : la présence dans le lait dure plus longtemps si le médicament, ou ses métabolites actifs, ont une demi-vie d'élimination plasmatique longue (2,5,31–33).

### 2.1.3. Facteurs liés à l'enfant

Les paramètres pharmacocinétiques évoluent progressivement, particulièrement chez les prématurés (34) donnant lieu à des concentrations à l'état d'équilibre très différentes entre nourrissons :

- L'absorption des médicaments chez le nourrisson est notamment affectée par des facteurs tels qu'un pH gastrique plus élevé, une tendance accrue aux reflux, un temps de vidange gastrique variable, une surface intestinale plus petite et des quantités réduites de sels biliaires et d'enzymes pancréatiques. Le mode de succion du nourrisson peut aussi influencer la quantité de lait ingérée et donc la quantité de médicament reçue (34,35) ;
- Les LPP se font dans une moindre mesure que chez les adultes à la fois quantitativement (moins de protéines) et qualitativement (moins de liaisons par protéine) avec pour conséquence une augmentation de la clairance des médicaments à forte LPP. On peut s'attendre à ce que cela compense la diminution de la clairance observée chez les nourrissons en raison de l'immaturation de leur fonction glomérulaire. Il faut attendre 10-12 mois pour atteindre une capacité de LPP semblable à celle d'un adulte (34) ;
- Concernant les capacités de métabolisation, la plupart des réactions d'oxydation de phase I sont nettement altérées chez le nouveau-né et chez le prématuré, jusque seulement 20 % de celles d'un adulte. Les différentes isoformes du CYP 450 se développent à des rythmes différents (34) ;
- Concernant les capacités d'élimination, la capacité de filtration glomérulaire atteint des valeurs semblables à celles d'un adulte entre 2,5 et 5 mois. Cela peut conduire à des demi-vies prolongées des médicaments avec un risque d'accumulation chez les prématurés ou nouveau-nés à faible poids de naissance (36).

### 2.2. Paramètres utiles pour évaluer le passage d'un médicament dans le lait maternel

Afin d'évaluer le risque possible pour l'enfant allaité lié au passage d'un médicament dans le lait maternel, plusieurs paramètres peuvent être utilisés :

- Le dosage du médicament dans le lait maternel : celui-ci est rarement réalisé, faute d'obligation dans les dossiers de demande d'AMM, et faute de moyens techniques

analytiques dédiés. Par ailleurs, la quantification dans le lait ne permet pas d'évaluer la quantité réelle absorbée par l'enfant.

- L'estimation de la quantité du médicament reçue par l'enfant via le lait : le « RID » (« *Relative Infant Dose* ») en anglais, rapport calculé par le quotient du taux moyen de médicament retrouvé dans le lait par la dose totale administrée par la mère par jour. Le résultat est le pourcentage de la dose de la mère ingérée par le nourrisson par jour. Un RID de 10 % ou plus est considéré comme une dose préoccupante ou une mise en garde. Il existe un système de classification RID proposé par le Groupe de Travail de l'OMS (27) : un médicament peut être utilisé pendant l'allaitement si son RID est <10 % de la dose maternelle, doit être utilisé avec prudence si son RID est de 10 à 25 % de la dose maternelle et n'est pas acceptable à utiliser si sa RID est > 25 % de la dose maternelle ;
- Le rapport lait/plasma maternel (M:P), dont la pertinence est incertaine pour prendre une décision clinique car la variation interindividuelle est trop importante selon les concentrations retrouvées dans le plasma et dans le lait (30). Les médicaments dont le rapport M:P est inférieur à 1 sont classés comme étant à faible risque (27) ;
- Les concentrations plasmatiques du médicament chez l'enfant : celles-ci sont rarement disponibles (difficiles à proposer) et dépendent aussi de la maturité physiologique du nourrisson. Ainsi, les caractéristiques pharmacocinétiques sont à prendre en compte dans l'interprétation de ces résultats car elles sont susceptibles de varier par rapport à celles des adultes ;
- L'observation éventuelle d'effets indésirables chez l'enfant allaité dans la littérature scientifique.



### **3. Sources d'informations**

Il est recommandé de confronter plusieurs sources d'informations lors de l'analyse du risque pour un enfant allaité de la prise d'un médicament par sa mère (37).

En effet, l'analyse ne peut se limiter à la lecture des résumés des caractéristiques des produits (RCP), en général incomplets et non fiables sur leur utilisation pendant l'allaitement (2), les études n'étant pas obligatoires dans le dossier de demande d'AMM (hors études chez l'animal). En 2011, une étude portugaise réalisée sur 534 RCP disponibles sur le site de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) montrait que dans 61 % des RCP, il n'était pas indiqué si le médicament était retrouvé dans le lait maternel ; dans 17 %, les recommandations quant à l'allaitement étaient ambiguës ; et dans 90 %, l'utilisation du médicament était limitée sans justification (38).

Les sources d'informations à utiliser pour synthétiser les données sur le passage des médicaments dans le lait maternel et les risques qui en découlent pour les enfants allaités sont celles qui analysent et mettent à jour régulièrement les données disponibles. Il existe les ouvrages, les bases de données spécifiques et les centres de référence.

#### **3.1. Ouvrages et bases de données spécifiques**

Parmi les ouvrages, deux sont spécifiques dans le domaine de l'exposition d'un nouveau-né aux médicaments au cours de l'allaitement : « *Drugs in pregnancy and lactation* » et « *Medications and Mother's Milk* ». Ils ont tous deux les critères de qualité requis : un référencement clair des données ; une mise à jour régulière ; la prise en compte des données provenant de séries de cas, d'études épidémiologiques et d'essais cliniques ; la mention des concentrations de substances dans le lait et des possibles effets indésirables chez les enfants.

- « *Drugs in pregnancy and lactation* » : résume ces données avec le niveau de preuves associé. Il est mis à jour tous les trois ans. L'accès est payant (31).
- « *Medications and Mother's Milk* » : résume ces données pour les spécialités pharmaceutiques mais aussi les médicaments à base de plantes et les spécialités radiopharmaceutiques. Il propose une catégorisation du risque au cours de l'allaitement allant de la compatibilité à un risque notable et

documenté, et des alternatives thérapeutiques. Cinq catégories de risque de lactation sont présentées : L1 – médicament sûr au plus haut niveau, L2 – médicament sûr, L3 – médicament moyennement sûr, L4 – médicament potentiellement dangereux, L5 – médicament contre-indiqué. La version papier est mise à jour tous les deux ans et la version en ligne tous les mois, avec un accès payant (31,39).

Un autre ouvrage, « *Martindale : The complete drug reference* » est non-spécifique de la grossesse et de l'allaitement mais il est un ouvrage de base en pharmacologie. Une version électronique, méthodique mise à jour plusieurs fois par an, est accessible en ligne, avec un accès payant. On y trouve des données de pharmacocinétiques avec les concentrations dans le lait et dans le sang de l'enfant, et des éventuels cas rapportés d'EI (31).

Parmi les bases de données spécifiques, « LactMed » est une base de données qui fait partie du système « *Toxnet database* » évaluée par des pairs. Toxnet est une ressource du Toxicology and Environmental Health Information Program (TEHIP) de la National Library of Medicine (NLM) étatsunienne, spécialisée dans les ressources documentaires sur la toxicité des substances ou des agents d'origine physique, chimique, ou biologique. LactMed synthétise les données disponibles en termes de sécurité des médicaments lors de l'allaitement en décrivant les concentrations des substances dans le lait maternel, dans le sang de l'enfant et les possibles effets indésirables chez les enfants. Les effets directs des substances sur la lactation et le lait maternel sont également décrits. Enfin, des alternatives thérapeutiques sont proposées. Les données sont référencées, les mises à jour sont régulières, datées et l'accès est libre (30,31). LactMed est actuellement une des bases de données les plus complètes sur le sujet de l'exposition médicamenteuse au cours de l'allaitement.

### 3.2. Centres de référence

Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) de France assurent une mission de renseignement et d'information de professionnels de santé et des usagers sur les risques en cas d'exposition durant la grossesse et l'allaitement au cas par cas. Ils adressent une réponse écrite à la suite de la demande de renseignement(40). Les CRPV effectuent, dans la mesure du possible, un suivi des déclarations d'une prise de

médicament lors de la grossesse et l'allaitement afin d'en connaître l'issue et éventuellement un suivi sur plus long terme des enfants exposés.

Par ailleurs, le Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT), accessible également directement, publie via un site internet dédié, des fiches générales synthétisant les données sur l'utilisation des médicaments au cours de la grossesse et de l'allaitement en accès libre, datées et régulièrement mises à jour en ligne. Ces fiches contiennent, quand ils sont connus, les taux des médicaments dans le lait, les cas éventuels d'effets indésirables et une recommandation sur l'utilisation au cours de l'allaitement.

### **III. Les bêtabloquants : état des lieux des données de leur utilisation pendant l'allaitement**

En se basant sur ces généralités à propos du passage des médicaments dans le lait maternel, nous avons fait, pour répondre aux objectifs de ce travail, un point sur le profil de sécurité pendant l'allaitement des bêtabloquants les plus courants. Nous avons considéré comme « courants » les 9 bêtabloquants prescrits pendant l'allaitement des femmes suivies dans notre étude (cf. partie IV) parmi les 15 disposant d'une AMM en France. Dans cette partie, les objectifs seront de :

- lister les paramètres théoriques pharmacologiques et pharmacocinétiques des bêtabloquants les plus courants ;
- faire un état des lieux de leurs données d'utilisation pendant l'allaitement ;
- faire un point sur les EI observés chez les nourrissons allaités en cas de prise de certains bêtabloquants pendant l'allaitement ;
- donner l'attitude thérapeutique recommandée par les différentes sources d'information de référence.

#### **1. Données pharmacologiques et physico-chimiques générales sur les bêtabloquants**

Les bêtabloquants, en tant que classe de médicaments, sont principalement indiqués dans le traitement de diverses pathologies cardiovasculaires : tachycardie, hypertension artérielle, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, arythmies cardiaques, maladies coronariennes, dissection aortique, hypertension portale. Ils sont également utilisés pour traiter des affections moins courantes telles que le syndrome du QT long ou encore la cardiomyopathie obstructive hypertrophique. On les retrouve dans les stratégies thérapeutiques d'autres indications telles que la prophylaxie de la migraine, le traitement du glaucome, de l'hyperthyroïdie (traitement adjuvant) ou encore du tremblement essentiel.

Les bêtabloquants sont disponibles sous 3 formes principales : orale, intraveineuse et ophtalmique. Le choix de la voie d'administration dépend de l'urgence de la situation (voie parentérale dans les arythmies), du site d'intérêt (collyre dans le traitement du glaucome) et de la chronicité de la pathologie (41,42).

D'un point de vue physiopathologique, les bêtabloquants agissent par blocage des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques. Ceux-ci sont essentiellement postsynaptiques. Ils sont de trois sous-types distincts : bêta-1 ( $\beta_1$ ), bêta-2 ( $\beta_2$ ), bêta-3 ( $\beta_3$ ). Ces récepteurs sont couplés à une protéine Gs qui active l'adénylate cyclase, ce qui induit une augmentation de l'AMPc intracellulaire et l'activation de la protéine kinase A. Les récepteurs  $\beta_3$  peuvent également être couplés à des protéines Gi ou Go.

- Les récepteurs  $\beta_1$ , principalement localisés au niveau du cœur, assurent la médiation de l'activité cardiaque. Leur stimulation induit des effets inotrope et chronotrope positifs, avec une augmentation du débit cardiaque et des besoins en oxygène. Les récepteurs  $\beta_1$  sont également présents au niveau du rein, sur les cellules juxtaglomérulaires. Leur activation provoque une libération de rénine.
- Les récepteurs  $\beta_2$  sont retrouvés au niveau des cellules musculaires lisses des voies respiratoires, des vaisseaux sanguins et au niveau utérin. Leur stimulation entraîne une relaxation musculaire qui se traduit par une bronchodilatation, une vasodilatation et un relâchement utérin. Les récepteurs  $\beta_2$  sont également exprimés au niveau du foie et des muscles squelettiques, alors responsables d'une activation de la glycogénolyse.
- Les récepteurs  $\beta_3$  sont localisés principalement sur les adipocytes. Leur activation stimule la lipolyse.

Les bêtabloquants se distinguent principalement par leur sélectivité relative pour les récepteurs  $\beta_1$  et  $\beta_2$ , la présence ou non d'une activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) et leur capacité à induire une vasodilatation. Enfin, certains possèdent une activité stabilisante de membrane (43). Ces récepteurs étant présents dans tout le corps, le profil d'effets indésirables généraux des bêtabloquants est large. La bradycardie et l'hypotension artérielle sont 2 effets indésirables fréquents. Les céphalées, les étourdissements, l'asthénie, les nausées et constipation sont également largement rapportés. Certains patients signalent des dysfonctionnements sexuels et des troubles de l'érection. Moins fréquemment, un bronchospasme peut se manifester chez les patients sous bêtabloquants, les patients asthmatiques présentant un risque plus élevé. Les patients atteints du syndrome de Raynaud présentent un risque d'exacerbation. Les bêtabloquants peuvent induire une hyperglycémie et masquer les signes hémodynamiques, habituellement observés chez un patient

hypoglycémique, tels que la tachycardie. Certains patients signalent des insomnies, modifications du sommeil ou encore des cauchemars lors de l'utilisation des bêtabloquants, effets plus prononcés avec ceux traversant la barrière hémato-encéphalique (souvent les bêtabloquants les plus liposolubles). Le sotalol bloque les canaux potassiques dans le cœur et expose à un risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes. Enfin, tous les bêtabloquants, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque cardiaque, comportent un risque de bloc cardiaque.

Dans cette partie, nous avons collecté toutes les données disponibles sous forme de tableaux (Tableau 1 ; Tableau 2) sur les paramètres pharmacocinétiques des 9 bêtabloquants sélectionnés (aténolol, bisoprolol, céliprolol, labétalol, métoprolol, nadolol, nébivolol, propranolol et sotalol) car elles représentent la base théorique sur laquelle l'évaluation du risque de passage dans le lait maternel est initialement, mais pas exclusivement, construite.

**Tableau 1. Paramètres pharmacocinétiques des bêtabloquants cardiosélectifs**  
(44–53)

B(-) CS	Aténolol	Bisoprolol	Céliprolol	Métoprolol	Nébivolol
F	50 %	88 %	30-75 %	40-50 %	12-100 %
Vd	1 L/kg	3 L/kg élevé	4,5 L/kg élevé	5,5 L/kg élevé	10,1-39,4 L/kg très élevé
T <sub>1/2</sub>	9h	10-12h	4-6h	1 à 9h	10-50h
Elimination	Rénale sous forme inchangée	>50 % rénale 40% hépatique	12-18 % rénale Le reste dans les fécès	<5 % rénale 10% hépatique	38 % rénale Hépatique : métabolite actif
LPP * négligeable	<10 %*	30 %*	25-30 %*	5-10 %*	98 %
PM	266,34 faible	325,4 faible	379,5 faible	267,36 faible	405,4 faible
Pka	9,6 basique	9,5 basique	9,66 basique	9,5 basique	8,22 basique
Solubilité	Hydrophile	Hydrophile	Hydrophile	Hydrophile	Lipophile

**Tableau 2. Paramètres pharmacocinétiques des bêtabloquants non cardiosélectifs (54-61)**

B(-) non CS	Propranolol	Nadolol	Sotalol	Labétalol
F	30-70 %	30 %	>90 %	10-80 %
Vd	4 L/kg élevé	2 L/kg élevé	1,2 à 2,4 L/kg élevé	3,3-7,9 L/kg élevé
T <sub>1/2</sub>	3-6h	16-24h	10-20h	4h
Elimination	<1 % rénale 90 % hépatique	75 % rénale	80-90 % rénale sous forme inchangée	60 % rénale
LPP *négligeable	80-95 %	30 %*	30 %*	50 %
PM	259,34 faible	309,4 faible	272,37 faible	328,4 faible
Pka	9,42 basique	9,67 basique	9,76 basique	9,3 basique
Solubilité	Lipophile	Hydrophile	Hydrophile	Hydrophile

Les bêtabloquants constituent un groupe de composés chimiquement similaires. Ce sont des bases faibles, ayant un faible poids moléculaire. Cependant, ils diffèrent par leur biodisponibilité, leur volume de distribution, leur demi-vie d'élimination, leur mécanisme d'élimination, leur liaison aux protéines et leur solubilité dans les lipides. Or, ces différents paramètres théoriques peuvent influencer le passage des bêtabloquants dans le lait maternel.

Ainsi, à partir de ces données théoriques, l'excrétion des bêtabloquants dans le lait maternel étant largement déterminée par leur liaison aux protéines, on peut théoriser que l'aténolol, le bisoprolol, le céliprolol, le nadolol, le sotalol et le labétalol, de par leur liaison aux protéines négligeable, sont plus largement excrétés dans le lait maternel. De plus, on peut imaginer une accumulation possible des médicaments chez le nourrisson dont la fraction excrétée dans l'urine est importante, en lien avec la fonction

rénale « immature ». Avec 85 % d'excrétion rénale pour l'aténolol, 50 % pour le bisoprolol, 75 % pour le nadolol, 90 % pour le sotalol et 60 % pour le labétalol, ces bêtabloquants sont susceptibles de présenter un risque élevé d'accumulation chez le nouveau-né. De plus, avec leur demi-vie d'élimination longue, l'aténolol, le bisoprolol, le nadolol et le sotalol sont théoriquement parmi les plus à risque d'accumulation.

Enfin, les bêtabloquants les plus liposolubles, comme le propranolol, sont également ceux qui se lient le plus aux protéines, et ont théoriquement moins de risque de passage dans le lait maternel.



## **2. Données disponibles sur l'exposition aux bêtabloquants lors de l'allaitement**

### **2.1 Méthodes**

Dans cette deuxième partie, les données de la rubrique 4.6 « Grossesse et allaitement » du Résumé des Caractéristiques des produits (RCP) des bêtabloquants, les ouvrages de référence sur le thème « grossesse-allaitement » - *Medications and mothers' milk, Hale T.* (11<sup>e</sup> édition) et *Drugs in pregnancy and lactation, Briggs and Freeman* (9<sup>e</sup> édition) - la base de données Lactmed et le CRAT ont été consultés. Pour compléter, nous avons réalisé une revue narrative de la littérature en interrogeant la base de données *Medline* avec les mots-clés « *breastfeeding and atenolol* », « *breastfeeding and bisoprolol* », « *breastfeeding and celiprolol* », « *breastfeeding and labétalol* », « *breastfeeding and metoprolol* », « *breastfeeding and nadolol* », « *breastfeeding and nebivolol* », « *breastfeeding and propranolol* », « *breastfeeding and sotalol* », « *breastfeeding and betablockers* » sans limite de date. Tous les articles disponibles pertinents relatifs au sujet du risque d'exposition des enfants aux bêtabloquants via le lait maternel qui n'auraient peut-être pas été inclus dans les ouvrages de références ou sur Lactmed ont été analysés en langue française ou anglaise. Enfin, une recherche documentaire a également reposé sur le suivi prospectif continu des sommaires de la revue *Prescrire*. De ces données, nous en avons ressorti les EI observés chez les nouveau-nés et l'attitude thérapeutique prônée pendant l'allaitement.

## 2.2 Résultats

### Concernant l'aténolol

**Tableau 3. Données sur l'exposition à l'aténolol lors de l'allaitement**

	LACTMED (MAJ : 16/08/2021) / Littérature scientifique
<b>Dosage du médicament dans le lait</b>	Délai de 2 à 12h avant l'apparition de <u>Cmax dans le lait variant de 0,025 à 2,1 mg/l</u> avec des doses administrées variant de 25 mg à 100 mg/j : cela souligne une <u>grande variabilité</u> des concentrations dans le lait suggérant la nécessité de collecter plusieurs échantillons de lait tout au long d'une journée pour estimer la dose ingérée par le nourrisson (62–67).
<b>Rapport des concentrations lait/plasma</b>	Elevé de 1,1 à 6,8 (67,68)
<b>Concentrations plasmatiques retrouvées chez l'enfant</b>	<u>Concentrations sériques indétectables</u> dans la majorité des cas, avec des délais d'analyse variant de 2 à 6h pour des doses d'aténolol variant de 40 mg à 100 mg/j (62,63,66,69–71) mais un cas rapportait une concentration sérique de <u>2 mg/l</u> , 48h après l'allaitement puis <u>0,14 mg/l</u> , 72h après l'allaitement avec une dose de 50 mg 2/j (72). Un cas chez un enfant de 4 mois décrit une concentration plasmatique de 18,9 % de la concentration plasmatique maternelle (67). Les doses moyennes reçues par les nourrissons allaités sont estimées à (63) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 9 % de la dose/kg maternelle entre 2-4 semaines post-partum</li> <li>- 5,1% de la dose/kg maternelle entre 3-4 mois post-partum</li> <li>- 3,2% de la dose/kg maternelle entre 6-8 mois post-partum</li> <li>- <u>34,8 %</u> de la dose/kg maternelle à 2-4 semaines post-partum (63).</li> </ul>
<b>Observation d'effets indésirables</b>	Observation chez 2 nourrissons de 4 EI différents : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Survenue de symptômes de blocage des récepteurs béta-adrénergiques se manifestant par <b>cyanose</b>, <b>bradycardie</b> et <b>hypothermie</b> chez un nourrisson de 5j dont la mère était traitée par 50 mg 2/j avec persistance des symptômes 8j après l'arrêt de l'allaitement (72) ;</li> <li>- Survenue d'une <b>léthargie</b> chez un enfant allaité sans précision de la posologie, mais notion de médicaments antihypertenseurs concomitants (73) ;</li> </ul> Aucun EI n'a été mis en évidence selon 2 études après un suivi de 15 nourrissons (63) et de 7 nourrissons (69).

<b>RCP</b> <b>Rubrique 4.6</b> <b>Grossesse et</b> <b>allaitement</b> (MAJ : 07/06/2022)	<b>CRAT</b> <b>(MAJ : 01/03/2021)</b>	<b>Drugs in</b> <b>pregnancy and</b> <b>lactation, Briggs</b> <b>and Freeman (9°</b> <b>ed.)</b>	<b>Medications and</b> <b>mothers' milk,</b> <b>Hale T. (11° ed.)</b>
<b>Respecter un</b> <b>intervalle de 6h</b> <b>entre la prise et</b> <b>l'allaitement.</b> L'enfant peut être nourri au biberon pendant ce temps.	<b>Ne pas utiliser si</b> <b>enfant &lt; 3-4 mois</b> (dose reçue par l'enfant jusqu'à 30 % de la dose maternelle en mg/kg). <b>Préférer labétalol</b> <b>ou propranolol.</b>	Excrété de façon importante dans le lait maternel (concentrations NN > concentrations maternelles). <b>Toxicité</b> <b>potentielle.</b>	<b>(L3)</b> Excrété dans lait maternel – RID 6,6 %

L'aténolol étant le bêtabloquant pour lequel les données d'exposition pendant l'allaitement sont les plus importantes, il s'agit également du seul bêtabloquant pour lequel une recommandation de stratégie thérapeutique soit proposée dans le RCP.

## Concernant le bisoprolol

**Tableau 4. Données sur l'exposition au bisoprolol lors de l'allaitement**

	<b>LACTMED (MAJ : 03/06/2019) / Littérature scientifique</b>
<b>Dosage du médicament dans le lait</b>	Concentration indétectable dans les échantillons de lait tirés chez une patiente traitée par bisoprolol 5 mg pour tachycardie ventriculaire et fibrillation atriale.
<b>Rapport des concentrations lait/plasma</b>	Aucune donnée retrouvée dans la littérature
<b>Concentrations plasmatiques retrouvées chez l'enfant</b>	Aucune donnée retrouvée dans la littérature
<b>Observation d'effets indésirables</b>	Pas d'effet indésirable à 5 semaines post-partum chez un enfant allaité dont la mère était traitée par bisoprolol, métyrapone et captopril (74).

<b>RCP Rubrique 4.6 Grossesse et allaitement (MAJ : 24/01/2022)</b>	<b>CRAT (MAJ : 01/03/2021)</b>	<b>Drugs in pregnancy and lactation, Briggs and Freeman (9° ed.)</b>	<b>Medications and mothers' milk, Hale T. (11° ed.)</b>
On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel. <b>Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé pendant l'administration du bisoprolol.</b>	<b>Ne pas utiliser</b> (pas de données ; T1/2 longue et LPP élevée). On <b>préfèrera</b> , avec l'accord du prescripteur, le <b>labétalol</b> ou le <b>propranolol</b> , dont l'utilisation est possible en cours d'allaitement.	Pas de données. <b>Toxicité potentielle.</b>	(L3) Pas de données – RID inconnu

## Concernant le céliprolol

**Tableau 5. Données sur l'exposition au céliprolol lors de l'allaitement**

	<b>LACTMED / Littérature scientifique</b>
<b>Dosage du médicament dans le lait</b>	Aucune donnée retrouvée dans la littérature
<b>Rapport des concentrations lait/plasma</b>	Aucune donnée retrouvée dans la littérature
<b>Concentrations plasmatiques retrouvées chez l'enfant</b>	Aucune donnée retrouvée dans la littérature
<b>Observation d'effets indésirables</b>	Aucune donnée retrouvée dans la littérature

<b>RCP Rubrique 4.6 Grossesse et allaitement (MAJ : 07/06/2022)</b>	<b>CRAT (MAJ : 01/03/2021)</b>	<b>Drugs in pregnancy and lactation, Briggs and Freeman (9° ed.)</b>	<b>Medications and mothers' milk, Hale T. (11° ed.)</b>
Les informations relatives à l'excrétion du céliprolol dans le lait sont insuffisantes. La survenue d'hypoglycémie et de bradycardie n'a pas été évaluée. Un risque chez les nouveau-nés et les nourrissons ne peut donc pas être exclu. <b>En conséquence, et par mesure de précaution, il convient d'éviter l'allaitement au cours du traitement.</b>	<b>Ne pas utiliser</b> (pas de données ; LPP faible)	Aucune donnée retrouvée	Aucune donnée retrouvée

## Concernant le labétalol

**Tableau 6. Données sur l'exposition au labétalol lors de l'allaitement**

	<b>LACTMED (MAJ : 15/02/2021) / Littérature scientifique</b>
<b>Dosage du médicament dans le lait</b>	Délai de 1 à 3h avant l'apparition de <u>C<sub>max</sub></u> dans le lait maternel variant de <u>27,5 à 600 mcg/L</u> avec des doses administrées variant de 330 à 1200 mg/j (75–77).
<b>Rapport des concentrations lait/plasma</b>	Entre [0,8 et 2,6] (76)
<b>Concentrations plasmatiques retrouvées chez l'enfant</b>	Concentration sérique de <u>18 à 21 mcg/L</u> 4 et 8 heures après l'administration de doses de 600 mg/jour puis <u>indétectable</u> à 7 jours (76). La dose moyenne reçue par les nourrissons allaités est estimée entre 0,004 % et 0,07 % de la dose maternelle (34,76,77).
<b>Observation d'effets indésirables</b>	Observation chez 2 nourrissons de 2 EI différents : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Survenue d'une <b>bradycardie sinusale</b> et d'<b>extrasystoles auriculaires</b> isolées chez un nourrisson prématuré de 26 semaines, pesant 640 grammes, alimenté par sonde nasogastrique avec du lait maternel que la mère, traitée par labétalol 300 mg 2/jour, avait tiré. Le dosage du médicament dans le lait maternel était de 710 mcg/L. Les symptômes ont disparu dès le passage à du lait maternisé (78) ;</li> <li>- Survenue d'un <b>QT légèrement allongé</b> chez un nourrisson de 2 mois d'alimentation maternelle exclusive dont la mère était traitée par du labétalol 100 mg 2/jour (79).</li> </ul>

<b>RCP</b> <b>Rubrique 4.6</b> <b>Grossesse et</b> <b>allaitement</b> (MAJ : 21/02/2022)	<b>CRAT</b> (MAJ : 01/03/2021)	<b>Drugs in</b> <b>pregnancy and</b> <b>lactation, Briggs</b> <b>and Freeman (9°</b> <b>ed.)</b>	<b>Medications and</b> <b>mothers' milk,</b> <b>Hale T. (11° ed.)</b>
Par voie orale : semble faiblement excrété dans le lait. <b>L'allaitement est</b> <b>déconseillé</b> <b>pendant la durée</b> <b>du traitement.</b> L'apparition d'une douleur au mamelon et le phénomène de	<b>Utilisation</b> <b>possible</b> (l'enfant reçoit moins de 1 % de la dose maternelle)	<b>Probablement</b> <b>compatible.</b> Peu de données.	<b>(L2) Faiblement</b> <b>excrété dans lait</b> <b>maternel - RID</b> 0,57 %

<p>Raynaud du mamelon ont été signalés. Par voie IV : en l'absence de données sur le passage dans le lait, l'allaitement est déconseillé.</p>			
---	--	--	--

## Concernant le métoprolol

**Tableau 7. Données sur l'exposition au métoprolol lors de l'allaitement**

	<b>LACTMED (MAJ : 21/03/2022) / Littérature scientifique</b>
<b>Dosage du médicament dans le lait</b>	Délai de 30 min à 6h avant l'apparition de <u>C<sub>max</sub></u> dans le lait <u>&lt; 420 mcg/L</u> avec des doses administrées variant de 50 mg 2/j à 200 mg/j (80–83). Il est estimé que chez un nourrisson de 3,5 kg qui consommerait 1L de lait maternel, on retrouve une dose d'environ 0,07 mg/kg/jour dans le lait avec une posologie de 200 mg/jour, ce qui représente une concentration 20 à 40 fois inférieure à la concentration thérapeutique (82)
<b>Rapport des concentrations lait/plasma</b>	Entre [2-3,1], relativement élevée (82,84)
<b>Concentrations plasmatiques retrouvées chez l'enfant</b>	Concentrations sériques <u>indétectables</u> du métoprolol et de son métabolite actif (alpha-hydroxymétoprolol) dans tous les cas avec des délais d'analyse variant de 3 à 182 jours pour des doses de métoprolol variant de 50 à 100mg 2/j (80,82,83,85).
<b>Observation d'effets indésirables</b>	Aucune donnée retrouvée dans la littérature.

<b>RCP Rubrique 4.6 Grossesse et allaitement (MAJ : 07/06/2022)</b>	<b>CRAT</b>	<b>Drugs in pregnancy and lactation, Briggs and Freeman (9° ed.)</b>	<b>Medications and mothers' milk, Hale T. (11° ed.)</b>
Bien que sa concentration dans le lait soit très faible, <b>l'allaitement devra être interrompu</b> pendant le traitement au métoprolol. En cas de prise durant l'allaitement, on surveillera le bébé pour détecter tout symptôme de blocage des récepteurs bêta-adrénergiques.	<b>Ne pas utiliser</b> (dose reçue par l'enfant 3,5 % mais peut être supérieure si patient est métaboliseur lent)	Excrété dans lait maternel (concentrations maternelles x3). <b>Toxicité potentielle.</b>	<b>(L3)</b> Excrété dans lait maternel (taux probablement faibles) – RID 1,4 %



## Concernant le nadolol

**Tableau 8. Données sur l'exposition au nadolol lors de l'allaitement**

	LACTMED (MAJ 23/02/2021) /Littérature scientifique
<b>Dosage du médicament dans le lait</b>	Délai moyen de 6 heures avant l'apparition de <u>C<sub>max</sub></u> dans le lait maternel de <u>443 mcg/l</u> chez 12 femmes traitées par 80 mg/jour de nadolol. Les concentrations moyennes étaient de <u>357 mcg/L</u> (86). Chez une patiente traitée par 20 mg/jour de nadolol, un échantillon de lait maternel obtenu 38 heures après l'accouchement (soit 58 heures après la dernière prise) indique une concentration en nadolol de <u>146 mcg/L</u> (87)
<b>Rapport des concentrations lait/plasma</b>	Aucune donnée retrouvée dans la littérature
<b>Concentrations plasmatiques retrouvées chez l'enfant</b>	Il est estimé qu'un nourrisson entièrement allaité recevrait environ 5,1 % de la dose de nadolol ajustée au poids de la mère (34)
<b>Observation d'effets indésirables</b>	Par prudence, aucun des 23 nourrissons n'a été allaité dans les 3 études retrouvées dans la littérature, donc aucune donnée de potentiel effet indésirable n'est disponible dans la littérature (34,86,87)

RCP Rubrique 4.6 Grossesse et allaitement (MAJ : 07/06/2022)	CRAT (MAJ : 01/03/2021)	Drugs in pregnancy and lactation, Briggs and Freeman (9° ed.)	Medications and mothers' milk, Hale T. (11° ed.)
Le nadolol est excrété dans le lait. Le risque de survenue d'hypoglycémie et de bradycardie n'a pas été évalué : en conséquence et <b>par précaution, l'allaitement est déconseillé</b> pendant la durée du traitement	<b>Ne pas utiliser</b> (l'enfant reçoit environ 5 % de la dose maternelle ; T1/2 longue)	Excrété dans lait maternel. Peu de données. <b>Toxicité potentielle</b>	(L4) Excrété ++ dans lait maternel – RID 4,6 %

## Concernant le nébivolol

**Tableau 9. Données sur l'exposition au nébivolol lors de l'allaitement**

	LACTMED (MAJ 17/05/2021) / Littérature scientifique
<b>Dosage du médicament dans le lait</b>	Aucune donnée retrouvée dans la littérature
<b>Rapport des concentrations lait/plasma</b>	Aucune donnée retrouvée dans la littérature
<b>Concentrations plasmatiques retrouvées chez l'enfant</b>	Aucune donnée retrouvée dans la littérature
<b>Observation d'effets indésirables</b>	Aucune donnée retrouvée dans la littérature

<b>RCP</b> <b>Rubrique 4.6</b> <b>Grossesse et</b> <b>allaitement</b> (MAJ : 07/06/2022)	<b>CRAT</b> (MAJ : 01/03/2021)	<b>Drugs in</b> <b>pregnancy and</b> <b>lactation, Briggs</b> <b>and Freeman (9°</b> <b>ed.)</b>	<b>Medications and</b> <b>mothers' milk,</b> <b>Hale T. (11° ed.)</b>
Les études menées chez l'animal ont montré que le nébivolol est excrété dans le lait maternel. Toutefois, l'excrétion du nébivolol dans le lait maternel chez la femme n'est pas connue. Aussi, <b>l'allaitement n'est pas recommandé.</b>	<b>Ne pas utiliser</b> (pas de données ; T1/2 longue)	Pas de données. <b>Toxicité</b> <b>potentielle.</b>	Aucune donnée retrouvée

## Concernant le propranolol

**Tableau 10. Données sur l'exposition au propranolol lors de l'allaitement**

	<b>LACTMED (MAJ : 21/09/2020) / Littérature scientifique</b>
<b>Dosage du médicament dans le lait</b>	Délai de 1 à 12 heures avant l'apparition de Cmax dans le lait variant de « indétectables » à 120 mcg/L avec des doses administrées variant de 20 à 240 mg/j (88–92). Un enfant entièrement allaité au sein recevrait entre < 0,1 et 0,9 % de la dose de propranolol ajustée au poids de la mère (34,93)
<b>Rapport des concentrations lait/plasma</b>	Entre [0,33-1,65]
<b>Concentrations plasmatiques retrouvées chez l'enfant</b>	Aucune donnée retrouvée dans la littérature
<b>Observation d'effets indésirables</b>	2 cas d'EI rapportés dans la littérature : - un cas de <b>léthargie</b> (mère exposée à d'autres médicaments concomitants) (73) ; - un cas de <b>bradycardie</b> (sans information sur la dose de propranolol) (94) Aucun EI selon le suivi de 10 nourrissons (88,91–93,95)

<b>RCP Rubrique 4.6 Grossesse et allaitement (MAJ : 07/06/2022)</b>	<b>CRAT (MAJ : 01/03/2021)</b>	<b>Drugs in pregnancy and lactation, Briggs and Freeman (9° ed.)</b>	<b>Medications and mothers' milk, Hale T. (11° ed.)</b>
<b>L'allaitement est déconseillé</b> en cas de nécessité de traitement. Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait. La concentration dans le lait maternel est environ moitié de celle du sang. La quantité absorbée par le nourrisson serait ainsi inférieure à 1 % de la dose thérapeutique.	<b>Utilisation possible</b> (l'enfant reçoit moins de 1 % de la dose maternelle)	Excrété dans lait maternel. <b>Toxicité potentielle.</b>	<b>(L2) Bêta-bloquant</b> peut-être à <b>privilégier</b> - RID 0,28 %

## Concernant le sotalol

**Tableau 11. Données sur l'exposition au sotalol lors de l'allaitement**

	LACTMED (MAJ 17/05/2021) / Littérature scientifique
<b>Dosage du médicament dans le lait</b>	Délai de 2,8 à 7 heures avant l'apparition de Cmax dans le lait variant de 2,8 à 10,5 mg/L avec des doses administrées variant de 160 à 600 mg/j chez des nourrissons de 5 à 105 jours. <u>Concentration moyenne = 10,5 mg/L</u> chez 5 nourrissons de 7 jours dont les mères étaient traitées par du sotalol 200 à 600 mg/jour (34,96,97).
<b>Rapport des concentrations lait/plasma</b>	Elevé (1)
<b>Concentrations plasmatiques retrouvées chez l'enfant</b>	On estime qu'un nourrisson entièrement allaité recevrait 22 % de la dose de sotalol ajustée au poids de la mère (34)
<b>Observation d'effets indésirables</b>	Aucun EI survenu chez 3 nourrissons étudiés au cas par cas (73,96,98). Par prudence, un nourrisson n'a pas été allaité dans un <i>case report</i> retrouvé dans la littérature (97)

RCP Rubrique 4.6 Grossesse et allaitement (MAJ : 07/06/2022)	CRAT (MAJ : 01/03/2021)	Drugs in pregnancy and lactation, Briggs and Freeman (9° ed.)	Medications and mothers' milk, Hale T. (11° ed.)
Fortement excrété dans le lait. <b>L'allaitement est déconseillé</b> au cours du traitement par sotalol. La décision d'arrêter l'allaitement ou le traitement par sotalol sera prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.	<b>Ne pas utiliser</b> (l'enfant reçoit jusqu'à 22 % de la dose maternelle ; T1/2 longue, faible LPP)	Excrété dans lait maternel. <b>Toxicité potentielle.</b>	<b>(L3) Excrété à taux élevés</b> dans lait maternel – RID 25,4 %

### 2.3 Synthèse des données

Le tableau ci-dessous (Tableau 12) synthétise les recommandations préconisées par les différentes sources spécifiques pour chaque bêtabloquant étudié. Un code couleur est utilisé pour distinguer les bêtabloquants contre-indiqués ou déconseillés pendant l'allaitement (en rouge), les bêtabloquants à risque modéré ou potentiellement à risque pendant l'allaitement (en orange) et les bêtabloquants dont l'utilisation est possible pendant l'allaitement (en vert). Les cases en noir signifient qu'aucune donnée n'existe.

**Tableau 12. Synthèse des recommandations préconisées par plusieurs sources pour chaque bêtabloquant pendant l'allaitement**

	RCP	CRAT	LACTMED	Drugs in pregnancy and lactation, Briggs and Freeman (9 <sup>o</sup> ed.)	Medications and mothers' milk, Hale T. (11 <sup>o</sup> ed.)
Aténolol	<b>Contre-indiqué. Respecter un intervalle de 6h entre la prise et l'allaitement.</b> L'enfant peut être nourri au biberon pendant ce temps	<b>Ne pas utiliser si enfant &lt; 3-4 mois</b> (dose reçue par l'enfant jusqu'à 30 % de la dose maternelle) <b>Préférer labétalol ou propranolol</b>	Préférer d'autres bêtabloquants (risque élevé d'accumulation)	Excrété ++ dans lait maternel (concentrations NN > concentrations maternelles). <b>Toxicité potentielle.</b>	<b>(L3)</b> Excrété dans lait maternel – RID 6,6 %
Bisoprolol	On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, <b>l'allaitement n'est pas recommandé pendant l'administration du bisoprolol.</b>	Ne pas utiliser (pas de données ; T1/2 longue et LPP élevée) <b>Préférer labétalol ou propranolol</b>	Préférer d'autres bêtabloquants (risque modéré d'accumulation ; peu de données)	Pas de données. <b>Toxicité potentielle.</b>	<b>(L3)</b> Pas de données – RID inconnu

Céliprolol	<b>Par mesure de précaution, il convient d'éviter l'allaitement au cours du traitement.</b>	<b>Ne pas utiliser</b> (pas de données ; LPP faible)			
Labétalol	<b>L'allaitement est déconseillé</b> pendant la durée du traitement.	<b>Utilisation possible</b> (l'enfant reçoit moins de 1 % de la dose maternelle)	Taux faibles retrouvés dans lait maternel et <b>risque modéré</b> d'accumulation	<b>Probablement compatible.</b> Peu de données.	<b>(L2)</b> Faiblement excrété dans lait maternel - RID 0,57 %
Métoprolol	Bien que sa concentration dans le lait soit très faible, <b>l'allaitement devra être interrompu</b> pendant le traitement au métoprolol	<b>Ne pas utiliser</b> (dose reçue par l'enfant 3,5 % mais peut être supérieure si patient est métaboliseur lent)	Taux faibles retrouvés dans lait maternel et <b>risque modéré</b> d'accumulation	Excrété dans lait maternel (concentrations maternelles x3). <b>Toxicité potentielle.</b>	<b>(L3)</b> Excrété dans lait maternel (taux probablement faibles) – RID 1,4 %
Nadolol	<b>Par précaution, l'allaitement est déconseillé</b> pendant la durée du traitement	<b>Ne pas utiliser</b> (l'enfant reçoit environ 5 % de la dose maternelle ; T1/2 longue)	Préférer d'autres bêta-bloquants ( <b>risque élevé</b> d'accumulation)	Excrété dans lait maternel. Peu de données. <b>Toxicité potentielle</b>	<b>(L4)</b> Excrété ++ dans lait maternel – RID 4,6 %
Néбиволол	<b>L'allaitement n'est pas recommandé.</b>	<b>Ne pas utiliser</b> (pas de données ; T1/2 longue)	Préférer d'autres bêta-bloquants (risque modérément élevé d'accumulation)	Pas de données. <b>Toxicité potentielle.</b>	
Propranolol	<b>L'allaitement est déconseillé</b>	<b>Utilisation possible</b> (l'enfant reçoit moins de 1 % de la dose maternelle)	Taux faibles retrouvés dans lait maternel et <b>faible risque</b> d'accumulation	Excrété dans lait maternel. <b>Toxicité potentielle.</b>	<b>(L2)</b> Bêta-bloquant peut-être à privilégier - RID 0,28 %
Sotalol	<b>L'allaitement est déconseillé</b>	<b>Ne pas utiliser</b> (l'enfant reçoit jusqu'à 22 % de la dose maternelle ; T1/2 longue, faible LPP)	Préférer d'autres bêta-bloquants ( <b>risque élevé</b> d'accumulation)	Excrété dans lait maternel. <b>Toxicité potentielle.</b>	<b>(L3)</b> Excrété à taux élevés dans lait maternel – RID 25,4 %

La comparaison du contenu des informations de ces sources met en évidence l'importante divergence des recommandations sur l'utilisation des bêtabloquants pendant l'allaitement. Il n'y a pas un seul bêtabloquant cité dans le tableau pour lequel toutes les sources concordent. Cependant, si l'on considère l'addition de toutes ces données, il en ressort que le propranolol et le labétalol seraient à privilégier, car à faible risque d'excrétion dans le lait maternel. Le propranolol, plus ancien et dont la pharmacocinétique est plus rassurante, est souvent considéré comme un meilleur choix (73) (Tableau 10).

## **IV. Etude prospective au CHU de Lille**

### **1. Contexte**

La décision d'approfondir ce sujet dans cette population fait suite à une observation d'exposition au nadolol pendant l'allaitement chez un nourrisson dont la mère était suivie en RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire) cœur-grossesse au CHU de Lille, molécule pour laquelle les paramètres pharmacologiques et physico-chimiques théoriques étaient plutôt en faveur d'un risque d'accumulation chez le nourrisson.

Une patiente de 30 ans enceinte de son deuxième enfant, suivie en cardiologie au CHU de Lille pour un syndrome du QT long avec mutation familiale du gène KCNQ1, était traitée par du nadolol 80mg/j au long cours. Le cas de cette patiente a été discuté pendant les RCP cœur-grossesse mensuelles impliquant des gynécologues, des cardiologues, des pédiatres, des anesthésistes et des pharmacologues du CRPV. Pendant sa grossesse, la patiente a poursuivi la prise du nadolol à une posologie de 80mg/jour. Une fille en bonne santé de 2,4 kg est née à terme. La patiente souhaitant allaiter, la question du passage du nadolol dans le lait maternel s'est posée. Ainsi, une consultation de lactation a été organisée regroupant les expertises de pédiatre, de génétique et de pharmacovigilance. La problématique d'un potentiel risque d'exposition de cette enfant au nadolol y a été discutée avec comme objectifs d'évaluer le passage du nadolol dans le lait maternel et d'apporter des propositions à la patiente pour limiter l'exposition. Au décours de la consultation de lactation et après recherche documentaire par le CRPV, il a été proposé à la patiente de réaliser un allaitement maternel exclusif pendant les deux premières semaines sous surveillance clinique (à la recherche d'EI chez l'enfant : prises alimentaires, éveil, tonicité, pression artérielle, fréquence cardiaque), biologique (glycémie) et toxicologique, avec deux prélèvements chez la mère et chez l'enfant, réalisés à une semaine d'intervalle et après plusieurs jours d'allaitement à l'occasion des tests génétiques réalisés chez l'enfant pour la recherche du QT long. Après obtention du consentement de la patiente pour les prélèvements, le suivi des concentrations plasmatiques a été réalisé à J3 (prélèvement au moment du Guthrie), J10 et J17. Afin de limiter l'exposition de l'enfant, la plus faible dose efficace chez la mère, soit 80mg/j répartie en 2 doses de 40 mg matin et soir a été mise en place. Rappelons qu'aucune donnée publiée n'a été retrouvée dans la



littérature de concentration de référence en nadolol estimée chez les enfants allaités par des mères sous nadolol. Sur le premier prélèvement réalisé après 10 jours d'allaitement à l'état d'équilibre, il y avait bien présence de nadolol dans le sang de la petite fille mais avec une concentration minimale (19 µg/L), pour des normes comprises entre [10-250 µg/l] et environ 10 fois moins que la mère (142 µg/L). Après 17 jours, les résultats de prélèvements indiquent une concentration de 23 µg/L chez l'enfant et 139 µg/L chez la mère. D'après la mère, la fréquence des tétées était à minima toutes les 3h avec une durée plutôt courte. Par ailleurs, les autres paramètres surveillés (glycémies et pressions artérielles) étaient normaux. Sur le plan cardiologique, l'ECG réalisé montrait un espace QT allongé à J0, non retrouvé à J3 et J5. L'échographie cardiaque ne montrait pas d'anomalie, la courbe pondérale était ascendante et l'examen clinique était normal. A partir de deux mois de vie et au moment de la reprise du travail de la mère, un nouveau schéma posologique a été proposé : 80 mg de nadolol en une prise le matin après la tétée et à distance des tétées du soir pour limiter l'exposition de l'enfant et éviter le pic d'absorption. Après 5 mois et demi d'allaitement, un nouveau dosage a été réalisé chez l'enfant, toujours allaité exclusivement. Le résultat montrait une concentration en nadolol indétectable dans le sang de l'enfant et aucun EI n'a été observé. Chez la mère la concentration plasmatique en nadolol était dans les normes (84 µg/L).

Ainsi, malgré des données théoriques en faveur d'un risque d'accumulation et d'exposition importante pour le bébé en cas d'exposition au nadolol au cours de l'allaitement, ce cas apporte des données plutôt rassurantes.

## **2. Objectifs de l'étude**

L'objectif principal est de :

- faire un état des lieux de l'utilisation des bêtabloquants chez des patientes suivies dans le cadre d'une RCP régionale grossesse et cœur et ayant une intention d'allaiter.

Les objectifs secondaires sont d'/de :

- évaluer la proportion de femmes, traitées par bêtabloquants, souhaitant allaiter ;
- réaliser un suivi des effets indésirables chez les nouveau-nés allaités par des femmes traitées par bêtabloquants.

## **3. Matériels et méthodes**

Depuis 2017, au CHU de Lille, des RCP cœur-grossesse discutent chaque mois de la prise en charge des patientes enceintes ou ayant un désir de grossesse, et qui sont atteintes de pathologies cardiovasculaires. Ces patientes sont suivies notamment pour les atteintes cardiaques suivantes : allongement du QT, syndrome de Marfan, maladies valvulaires, syndrome d'Ehlers Danlos, rétrécissement aortique, tachycardie ventriculaire, extrasystoles, hypertension artérielle, maladie de Barlow, bicuspidie aortique ou encore fibrillation atriale. Les pharmacologues du CRPV sont ainsi interrogés régulièrement sur la compatibilité des médicaments avec la grossesse et/ou l'allaitement.

Une étude descriptive prospective a été menée sur 4 ans, de décembre 2017 à décembre 2021. Dans cette étude ont été incluses toutes les patientes enceintes suivies en RCP cœur-grossesse au CHU de Lille, traitées par bêtabloquants qui ont accouché. Les critères d'exclusion regroupaient les patientes non traitées par bêtabloquants, ou qui n'ont pas accouché. A partir des listings des patientes vues en RCP depuis 2017, nous avons recueilli au fil de l'eau les données concernant les traitements pendant la grossesse dans les courriers de synthèse des RCP disponibles sur le logiciel d'aide à la prescription hospitalière SILLAGE. Après l'accouchement, chaque patiente concernée par la prise d'un bêtabloquant pendant la grossesse recevait un appel téléphonique ou un mail dans le cadre du suivi de pharmacovigilance pour s'assurer

que tout allait bien et des conditions de l'allaitement, si l'allaitement avait été décidé par la mère. Les données étaient recueillies sur un questionnaire anonyme en ligne sur le logiciel *Framework*. Les données recueillies au travers de ce questionnaire étaient : démographiques (âge), en lien avec le traitement par bêtabloquant pris pendant la grossesse et depuis l'accouchement, en lien avec l'allaitement maternel et enfin en lien avec les éventuels effets pour l'enfant allaité.

Les patientes ont ainsi répondu aux questions suivantes :

1. Quel est votre âge ?
2. Quel est le nom du médicament bêtabloquant que vous prenez habituellement (si vous prenez plusieurs médicaments, mettez tous les noms)
3. Quel est le nom du médicament bêtabloquant que vous avez pris pendant la grossesse (cf. liste) ?
4. Quel est le nom du médicament bêtabloquant que vous avez pris après l'accouchement (cf. liste) ?
5. Indiquez le nom de votre maladie pour laquelle ce traitement bêtabloquant est utilisé ?
6. S'agissait-il de votre première grossesse ?

Oui

Non, préciser le nombre de grossesses antérieures et si vous avez déjà allaité avec le traitement beta bloquant

#### L'allaitement

1. Avez-vous allaité ?
  - a. Si non, pour quelle(s) raison(s) ?
    - Incompatibilité de l'allaitement avec votre traitement ?
    - Vous ne souhaitiez pas allaiter ?
    - Autres (préciser)
  - b. Si oui,
    - Pendant combien de temps avez-vous allaité ?
    - S'agissait-il d'un allaitement maternel exclusif (hors diversification) ?
      - Oui
      - Non

Votre traitement bêta bloquant a-t-il dû être modifié pour permettre l'allaitement ?

Oui, préciser le nom du nouveau médicament pris, la posologie et depuis quand vous l'avez débuté

Non

Votre enfant a-t-il présenté des effets indésirables particuliers, tels que : bradycardie, hypotonie, hypotension, hypoglycémie, mauvaise succion ... ?

Enfin un espace pour d'éventuels commentaires était laissé en bas du questionnaire.

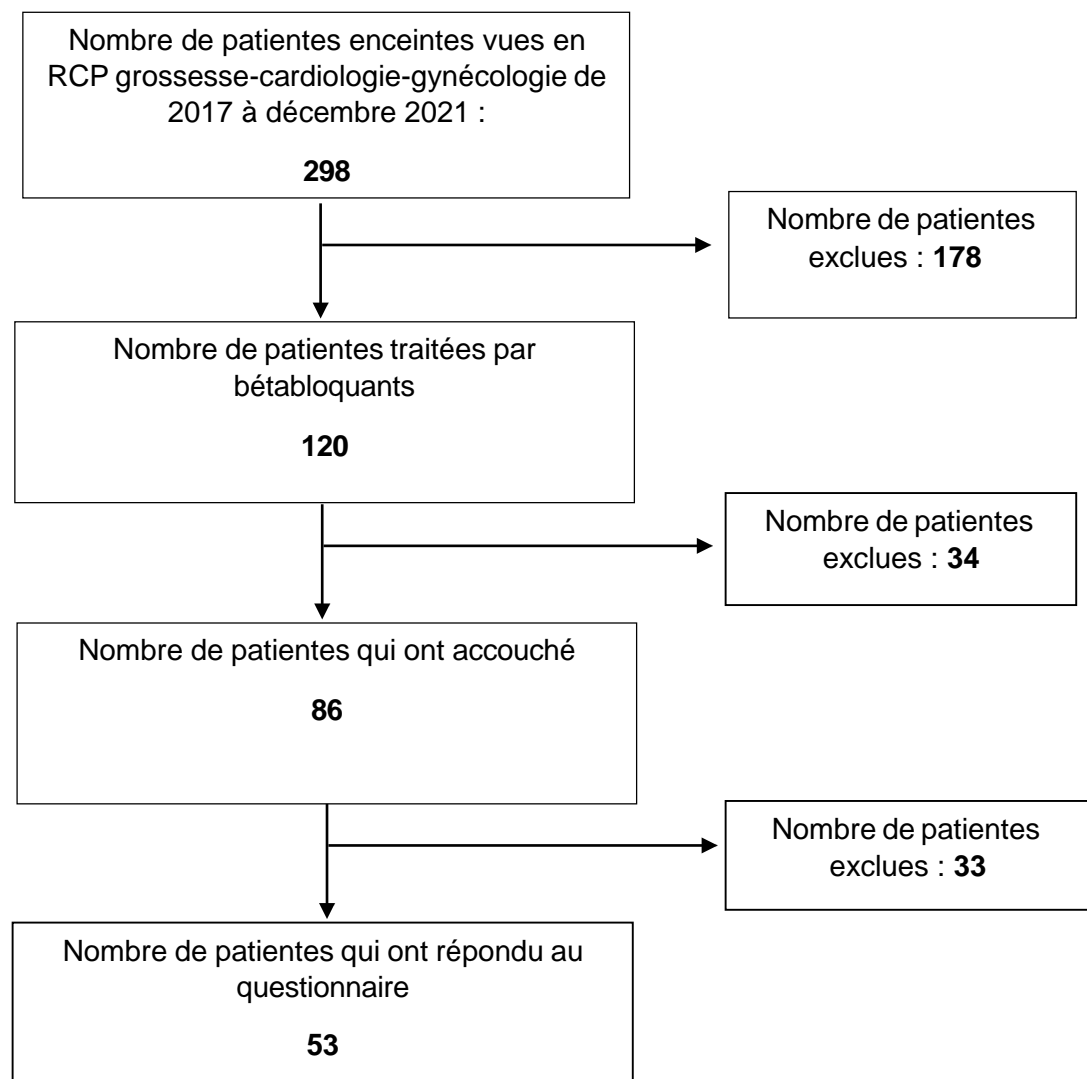
D'un point de vue statistique, les analyses ont été prises en charge par la plateforme PROSERPINE de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille, et ont été effectuées avec le logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Les données sont présentées sous forme de moyenne  $\pm$  écart-type estimé ou médiane [intervalle interquartile] pour les variables continues en fonction du caractère gaussien de leur distribution, et sous forme d'effectifs (proportions) pour les variables catégorielles.

La recherche de facteurs prédictifs d'allaitement a été effectuée avec des modèles de régression logistique binaire. L'hypothèse de log-linéarité était vérifiée pour l'âge. Pour toutes les analyses, le risque de première espèce était fixé à 5 %.

#### 4. Résultats

A la date de décembre 2021, 86 femmes traitées par bêtabloquants en cours de grossesse ont été contactées et 53 femmes âgées de 20 à 42 ans ont répondu au questionnaire, soit environ 62 % (Figure 1).

**Figure 1. Schéma d'inclusion des sujets à l'étude**



#### 4.1. Utilisation des bêtabloquants au cours de l'allaitement

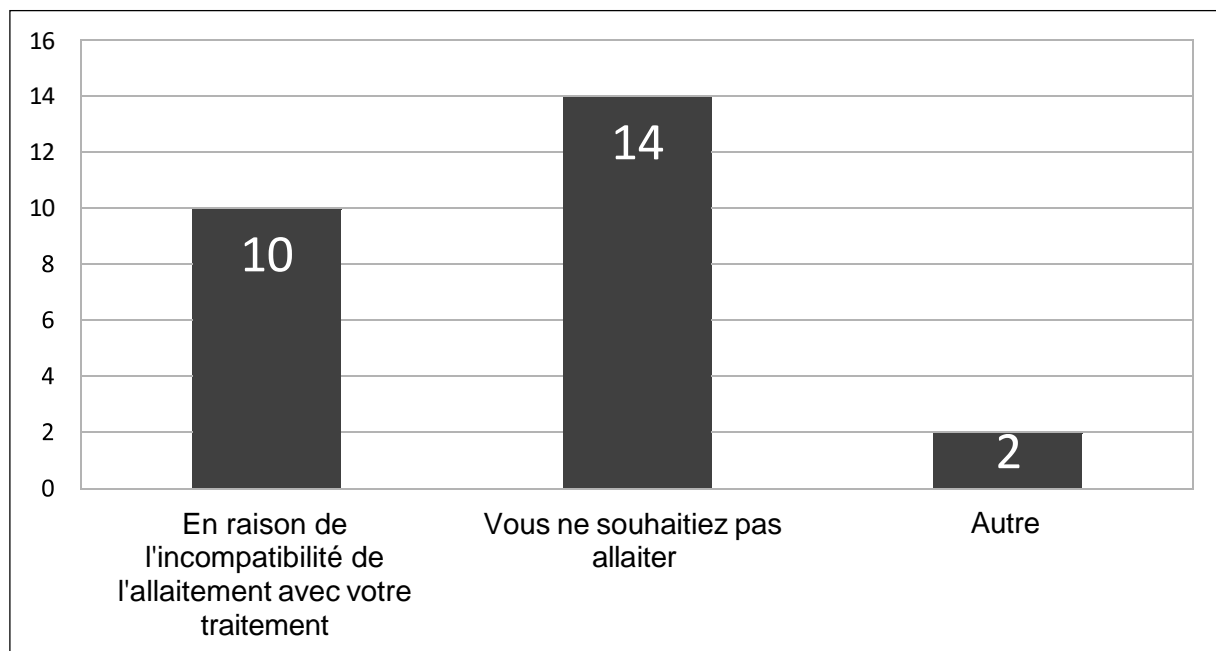
Le tableau 13 classe les bêtabloquants selon leur prise, habituelle (avant la grossesse), pendant la grossesse et après l'accouchement.

**Tableau 13. Statistiques descriptives - Variables générales**

	Echantillon total (n=53)
Âge (années)	32 ± 5
Beta-bloquant habituel	
Atenolol	3 (6%)
Bisoprolol	19 (36%)
Celiprolol	1 (2%)
Metoprolol	2 (4%)
Nadolol	8 (15%)
Nebivolol	4 (8%)
Propranolol	6 (11%)
Sotalol	2 (4%)
Aucun	8 (15%)
Beta-bloquant pris pendant la grossesse	
Atenolol	2 (4%)
Bisoprolol	17 (32%)
Labetalol	1 (2%)
Metoprolol	2 (4%)
Nadolol	7 (13%)
Nebivolol	4 (8%)
Propranolol	15 (28%)
Aucun	5 (9%)
Beta-bloquant pris après l'accouchement	
Atenolol	2 (4%)
Bisoprolol	12 (23%)
Celiprolol	1 (2%)
Labetalol	1 (2%)
Metoprolol	3 (6%)
Nadolol	6 (11%)
Nebivolol	4 (8%)
Propranolol	19 (36%)
Sotalol	1 (2%)
Aucun	4 (8%)
Nombre de patientes ayant changé de bêtabloquant entre la grossesse et le post-partum	16 (30%)
Première grossesse	27 (51%)
Nombre de grossesses antérieures	
Non-renseigné	5 (9%)
0	27 (51%)
1	15 (28%)
2	4 (8%)
3	1 (2%)
4	1 (2%)
Allaitement	27 (51%)

Les indications des bêtabloquants sont multiples : 7 patientes sont traitées pour une cardiopathie ischémique, 7 pour un allongement du QT, 6 pour des tachycardies ventriculaires, 4 pour une insuffisance cardiaque, 3 pour un syndrome de Marfan, 3 pour une hypertension artérielle, 2 pour un anévrisme de l'aorte, 2 pour es extrasystoles, 2 pour un infarctus stenté, 2 pour des migraines, 1 pour un anévrisme cérébral, 1 pour une atrésie tricuspide, 1 pour une bicuspidie aortique, 1 sur une bioprothèse mitrale, 1 pour une plastie mitrale, 1 pour un syndrome d'Ehlers Danlos, 1 pour un rétrécissement aortique, 1 pour une maladie de Barlow, 1 pour une malformation cardiaque, 1 pour une mort subite, 1 pour une fibrillation atriale, 1 pour une suspicion de dysplasie ventriculaire, 1 pour une tétralogie de Fallot, 1 pour une varice œsophagienne, 1 sans précision de l'indication.

**Figure 2. Raisons du non allaitement**



Parmi les 53 femmes ayant répondu au questionnaire, la moitié (49 %) n'a pas allaité (n = 26 sur 53) (Figure 2) : 10 en raison de l'incompatibilité théorique du bêtabloquant pris avec l'allaitement (soit un peu moins de la moitié), 14 qui ne souhaitent pas allaiter, 1 par inquiétude alors que le bêtabloquant présentait des données théoriques compatibles avec un allaitement et 1 qui a présenté un œdème pulmonaire lors de sa grossesse contre-indiquant l'utilisation de tout bêtabloquant.

Parmi les 10 femmes qui n'ont pas allaité en raison de l'incompatibilité théorique : 3 étaient traitées par bisoprolol, 3 par nadolol, 3 par nébivolol et 1 par aténolol.

Vingt-sept femmes (51 %) ont allaité alors qu'elles étaient traitées par un bêtabloquant : 16 sous propranolol, 5 sous bisoprolol, 2 sous métoprolol, 2 sous nadolol, 1 sous labétalol et 1 sous sotalol. Chez ces 27 femmes traitées par bêtabloquant, l'allaitement était en cours au moment de répondre au questionnaire pour 3 enfants (4mois (n=1), 4,5 mois (n=1) et 16,5 mois (n=1)). L'allaitement a duré moins de 1 semaine pour 4 enfants, moins de 2 mois pour 14 enfants, moins de 10 mois pour 2 enfants, 15 mois pour 1 enfant et 20 mois pour 1 enfant. La durée n'a pas été précisée dans un cas.

Chez 16 femmes sur 27 (59 %), le bêtabloquant a dû être modifié pour permettre l'allaitement : 9 ont été traitées par du propranolol alors qu'elles prenaient du bisoprolol (n=6), du nadolol (n=2), du sotalol (n=1) ; 2 ont été traitées par du métoprolol alors qu'elles prenaient du bisoprolol ; 1 a été traitée par du labétalol alors qu'elle prenait du bisoprolol ; 1 a été traitée par du bisoprolol alors qu'elle prenait du propranolol ; 1 a été traitée par du sotalol alors qu'elle prenait du propranolol. Pour une femme, une diminution de la dose de bisoprolol a été réalisée pour envisager l'allaitement. Une autre femme a allaité après avoir totalement arrêté de prendre du bisoprolol, non substitué par un autre bêtabloquant.

Parmi ces 16 femmes, dans plus de la moitié des cas (67 %) il s'agissait d'un allaitement maternel exclusif (hors diversification alimentaire).

A noter que 4 femmes avaient déjà allaité avec du nadolol (n=2) ou du propranolol (n=2) lors de grossesses précédentes.

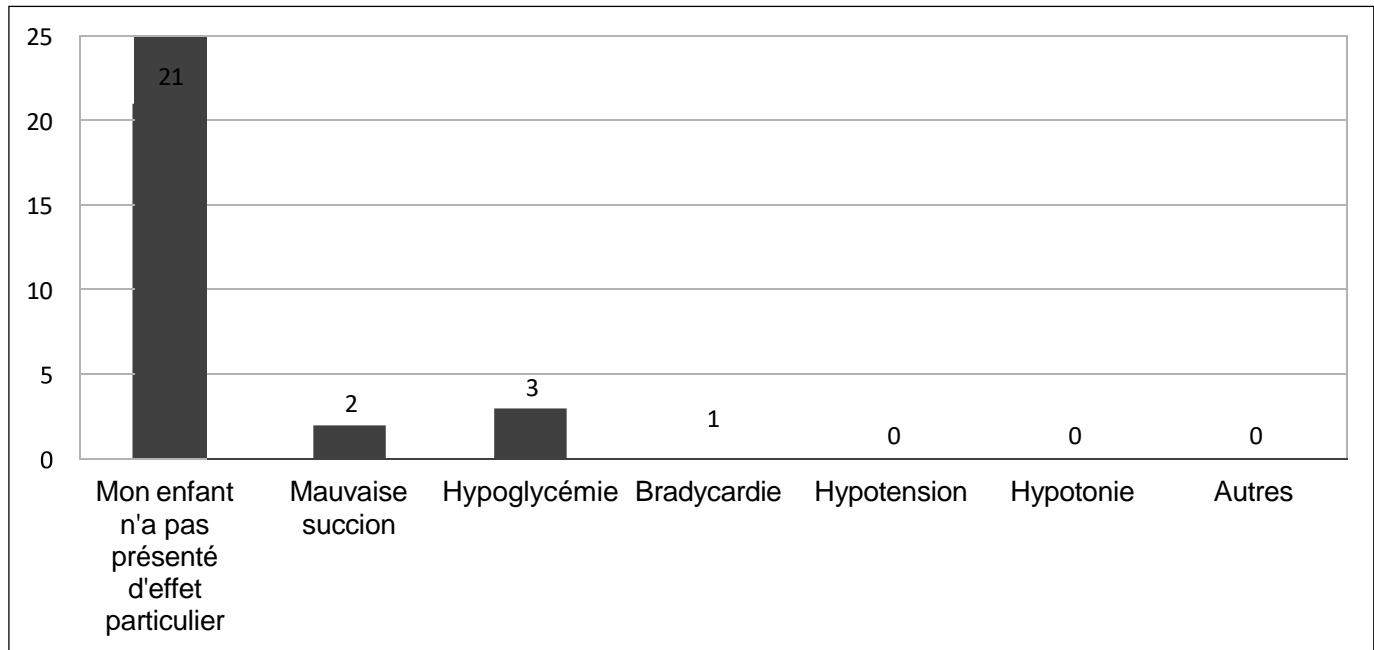
Enfin, au vu du faible effectif et du faible nombre de variables, aucun modèle de régression logistique n'a pu être construit pour déterminer de potentiels facteurs prédictifs d'allaitement.



#### 4.2. Surveillance des effets indésirables chez les nouveau-nés exposés aux betabloquants via le lait maternel

Dix femmes (37 %) indiquent que leur enfant a été particulièrement surveillé pendant la période d'allaitement.

**Figure 3. Effets indésirables survenus chez l'enfant allaité**



Parmi les 27 enfants allaités : 2 femmes traitées par sotalol et labétalol respectivement mentionnent l'apparition d'une mauvaise succion chez leur enfant ; 3 femmes traitées par propranolol rapportent la survenue d'une hypoglycémie d'évolution favorable chez leur enfant (dont 1 enfant qui présente la maladie de Pierre Robin et 1 enfant né prématurément) ; 1 femme traitée par propranolol rapporte la survenue de bradycardie chez son enfant entraînant l'arrêt du bêtabloquant après 3 semaines d'allaitement (Figure 3).

## **5. Discussion**

De cette étude, il en ressort que plusieurs stratégies de prise en charge sont à disposition des professionnels de santé et des patientes pour la question de l'allaitement maternel en cas de traitement par bêtabloquants : maintenir (bêtabloquants identifiés comme compatible avec l'allaitement comme le propranolol), interrompre l'allaitement par principe de « précaution maximale » (exemple avec le bisoprolol, le nébivolol et l'aténolol), substituer le bêtabloquant (exemple du bisoprolol vers le propranolol), arrêter le bêtabloquant (en fonction de la pathologie, mais le plus souvent impossible), ou poursuivre le bêtabloquant malgré les risques théoriques d'exposition de l'enfant (exemple avec le nadolol et le bisoprolol).

Au total, parmi les patientes interrogées, 37 avaient l'intention d'allaiter mais 10 patientes n'ont pas allaité en raison de l'incompatibilité théorique de l'allaitement avec le traitement, les bêtabloquants concernés étant le bisoprolol, le nadolol, le nébivolol et l'aténolol : ils figurent bien parmi ceux dont les paramètres pharmacologiques théoriques sont susceptibles d'induire un risque d'accumulation chez les nouveau-nés. La stratégie thérapeutique est ici cohérente avec les données disponibles.

Concernant le nombre de patientes pour lesquelles il y a eu une modification du traitement entre la période de grossesse et le post-partum, 16 sont concernées, soit 30 % de l'échantillon total. Parmi elles, 9 patientes ont été nouvellement traitées par du propranolol et 1 patiente par du labétalol, soit 2 bêtabloquants pour lesquels les données étaient rassurantes. En revanche, 2 patientes ont été nouvellement traitées par du métoprolol, 1 par du bisoprolol et 1 par du sotalol, soit 3 bêtabloquants non recommandés pendant l'allaitement au vu des données retrouvées dans la recherche bibliographique. Cette décision thérapeutique pourrait s'expliquer par des raisons liées aux pathologies spécifiques de ces patientes, contraignant le choix des bêtabloquants. Chez une seule patiente, le bêtabloquant a été arrêté totalement pour permettre l'allaitement. Il s'agissait du bisoprolol indiqué dans le cadre d'une hypertension artérielle. Les bêtabloquants n'étant pas une 1<sup>ère</sup> intention dans cette indication, on peut penser que la balance bénéfique/risque a été en faveur d'une substitution vers une molécule d'une autre classe thérapeutique. Enfin, chez 5 patientes les bêtabloquants ont été poursuivis malgré un risque théorique d'exposition du nouveau-né : 2 sous nadolol et 3 sous bisoprolol, prise en charge pouvant, là

encore, être éventuellement expliqué par des pathologies spécifiques contraignant le choix des bêtabloquants.

Avec environ 50 % de patientes qui n'ont pas allaité dans notre échantillon de femmes interrogées, le taux d'allaitement dans cette population de patientes traitées par bêtabloquant est inférieur à celui de la population générale en France qui était de 67 % en 2017 (23). Sur ces 50 %, 38 % n'ont pas allaité en raison d'une incompatibilité avec le traitement selon les professionnels de santé et 54 % car elles ne souhaitent pas allaiter. Parmi celles qui ne souhaitent pas allaiter, une des raisons pouvant expliquer ce résultat est le type de population considéré dans cette étude, soit des patientes jeunes atteintes de pathologies hétérogènes très spécifiques, qui sont sans doute déjà sensibilisées aux suivis que nécessiterait l'allaitement sous traitement, ce qui peut en dissuader certaines (99–103). Dans tous les cas, le souhait d'allaiter est une problématique complexe qui doit être analysée en tenant compte de nombreux facteurs tels que les facteurs personnels (âge, IMC, poids de l'enfant à la naissance, sexe de l'enfant, mode d'accouchement, affections aux mamelons), culturels, sociaux-économiques ou encore environnementaux (99–103).

Seulement 10 patientes traitées par bêtabloquants sur les 27 qui ont allaité ont eu leur enfant particulièrement surveillé pendant la période d'allaitement (= 37 %). Les prises de sang, glycémies capillaires, ECG, HOLTER ont été les pratiques de surveillance majoritairement relevées dans le texte libre du questionnaire rempli par les patientes. Parmi les 17 patientes dont les enfants n'étaient pas particulièrement surveillés pendant l'allaitement (= 63 %), 2 étaient traitées par du métoprolol, 2 par du bisoprolol et 1 par du nadolol, molécules pour lesquelles les données théoriques et bibliographiques étaient peu rassurantes. Au total, 6 cas de survenue d'EI ont été observés chez les nouveau-nés de cette population de patientes : 2 cas de mauvaise succion, 3 cas d'hypoglycémie et 1 cas de bradycardie. Il s'agit d'EI attendus avec les bêtabloquants et pouvant être expliqués par leur mécanisme pharmacologique. Parmi les 3 cas d'hypoglycémie : dans un cas la patiente précise le délai de régression qui était d'1 semaine sans modification du traitement ni de l'allaitement ; dans le 2<sup>ème</sup> cas la patiente précise que son nouveau-né est atteint de la maladie de Pierre Robin rendant l'évaluation de l'imputabilité du bêtabloquant plus difficile (sans pouvoir être exclue) ; dans le 3<sup>ème</sup> cas l'hypoglycémie est survenue chez un prématuré, d'où une difficulté également de faire la part des choses avec ce terrain plus à risque.

Concernant le nouveau-né présentant une bradycardie, des soins médicaux ont été nécessaires avec surveillance plus d'une semaine à la maternité et à terme un arrêt du bêtabloquant après 3 semaines d'allaitement. Ces 4 cas d'hypoglycémie et de bradycardie sont survenus chez des nourrissons dont les patientes étaient traitées par propranolol, bêtabloquant présentant pourtant des données théoriques compatibles avec l'allaitement. Cependant, il est toujours très difficile d'assurer un lien de causalité entre l'apparition d'EI et la prise de médicament pendant l'allaitement. D'une part, comme nous l'avons vu, le terrain et les éventuelles pathologies de l'enfant (non demandées dans le questionnaire) sont à prendre en compte lors de l'analyse. D'autre part, compte-tenu de l'administration des bêtabloquants aussi pendant la grossesse des patientes, on ne peut exclure un rôle joué par l'imprégnation médicamenteuse ayant eu lieu au cours de la grossesse. Une étude des EI des médicaments pendant l'allaitement évoque le fait qu'au moins 21 % des EI concerneraient des nourrissons qui ont été exposés aux médicaments *in utero* rendant difficile la détermination de l'imputabilité, en particulier lorsque des effets à long terme sur le développement existe (104).

Comme nous l'avons vu précédemment, peu de données existent en vie réelle dans la littérature sur l'utilisation des médicaments au cours de l'allaitement, dont les bêtabloquants. Toute étude s'intéressant à l'exposition à un médicament pendant l'allaitement contribue donc à renforcer les données sur lesquelles se reposer lors de décision de prise en charge. Globalement, les résultats de notre enquête sont rassurants : aucun effet indésirable grave n'a été observé malgré des allaitements réalisés avec des molécules théoriquement peu compatibles avec l'allaitement.

La recherche initiale bibliographique, l'observation clinique du nadolol dans le lait maternel et les résultats de cette étude mettent en évidence la tâche complexe pour les professionnels de santé de prise de décision dans ces situations. La plupart d'entre eux se réfèrent aux informations présentes dans les RCP or celles-ci y font souvent défaut. La réalisation d'essais cliniques chez les femmes allaitantes n'étant pas possible pour des raisons éthiques, les laboratoires recommandent souvent, par prudence excessive (30), l'arrêt systématique de l'allaitement, y compris pour les médicaments potentiellement compatibles pour lesquels les libellés des RCP sont non-informatifs par rapport aux sources scientifiques (LACTMED, littérature scientifique, ouvrages) (105). Force est de constater que les études scientifiques qui se sont

intéressées au sujet des médicaments pendant l'allaitement sont souvent

anecdotiques ou difficiles à interpréter : les données concernent un nombre très faible de sujets, le comportement pharmacocinétique des médicaments n'est pas toujours pris en compte dans l'analyse des résultats d'exposition et les dosages de médicament dans le lait sont pour la plupart publiés sans que l'on puisse en apprécier le retentissement clinique (28,72,106). Certains bêtabloquants sont contre-indiqués pendant l'allaitement en raison, entre autres, de l'existence de quelques cas cliniques publiés relatant la survenue d'EI, comme c'est le cas pour l'aténolol, or il faudrait des études plus complètes. Toutes les variables ne sont pas citées dans les cas cliniques publiés, telles que la durée de l'allaitement, le dosage des médicaments, la durée de l'exposition, l'âge des nourrissons. Les données épidémiologiques sont très limitées à ce sujet. Une seule étude cas-témoin à grande échelle a évalué l'incidence des effets indésirables chez des nourrissons allaités par des femmes sous bêtabloquants. Sur une cohorte de 94 femmes traitées par bêtabloquants depuis 1994, le suivi prospectif comprenait des questions sur les complications périnatales, l'allaitement, les problèmes de santé de la mère et du nourrisson, ainsi que le nombre de visites chez le médecin et aux urgences. Sur les 94 femmes évaluées, 46 étaient sous bêtabloquants (dont 17 n'allaitaient pas) et les 48 autres étaient des témoins appariés. Treize mères recevaient de l'aténolol, 8 du propranolol, 6 du métoprolol, 1 du sotalol et 1 de l'acébutolol. Les groupes « témoins » et « traitement » étaient appariés et ne différaient pas les uns des autres en ce qui concerne l'âge de la mère, la parité, la durée de l'allaitement maternel et l'âge du nourrisson au moment du suivi. Seules 3 déclarations d'EI survenus chez les nouveau-nés ont été notifiées : un dans le groupe témoin et 2 dans le groupe de traitement par bêtabloquant. Il s'agissait respectivement d'irritabilité, de léthargie et de somnolence. Il n'y avait pas de différence statistique dans l'incidence de ces événements cliniques et le nombre de visites chez le médecin et aux urgences entre les groupes « témoins » et « traitement » ( $p = 0,29$ ). L'étude conclut que l'utilisation d'un bêtabloquant pendant l'allaitement ne pose pas de problèmes significatifs pour le nourrisson allaité (73). Ainsi, l'absence d'informations officielles cohérentes sur l'utilisation des médicaments pendant l'allaitement est probablement l'une des principales raisons conduisant à un excès de prudence par les professionnels de santé (105).

D'autre part, une autre étude à grande échelle a évalué le taux de déclarations des effets indésirables des médicaments (pas seulement des bêtabloquants) chez les

enfants allaités, enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance de 1984 jusque 2011. Malgré la longue période d'étude, le nombre total d'effets indésirables survenus chez les enfants allaités était faible (174 notifications sur 26 ans), résultat en partie expliqué par la sous-déclaration notable des EI aux CRPV par les professionnels de santé (94). En raison du nombre limité d'effets indésirables signalés et du manque de données sur l'innocuité à long terme, une surveillance continue est donc nécessaire chez les femmes enceintes et allaitantes exposées à ces médicaments. De plus, il est démontré que malgré des conseils rassurants et favorables à la poursuite de l'allaitement pendant un traitement, 1 femme sur 5 ne prend pas le médicament prescrit ou arrête d'allaiter. Dans certains cas, des mères décident de ne pas prendre le médicament et trouvent des alternatives qu'elles pensent « naturelles » par automédication s'exposant, ainsi que leurs enfants, au risque d'utiliser des produits dont la sécurité n'a pas été démontrée (107).

Ce travail a un caractère singulier mais est encore exploratoire. En effet, lors de l'interprétation des résultats, il convient de prendre en compte les limites de l'étude. D'un point de vue méthodologique, la limite principale de notre étude réside dans l'insuffisance de puissance liée à l'effectif réduit avec 53 femmes ayant répondu au questionnaire. D'autre part, l'étude a été menée dans un seul établissement, la population étudiée n'est donc pas représentative de la population générale. Ensuite, la méthode de recueil d'informations via l'auto-questionnaire comporte des limites. En partant du principe qu'il existe une sous-notification à laquelle se heurte la pharmacovigilance de manière générale, nous avons proposé en exemple des EI connus et attendus avec les bêtabloquants, mais ce recueil actif et ciblé ici peut constituer un biais. Enfin, les autres limites de ce travail sont celles inhérentes à la méthodologie de l'étude via un questionnaire. Plusieurs aspects tels que la posologie du bêtabloquant, la fréquence des tétées, le volume des tétées, le taux de médicament dans le lait maternel, la santé du nourrisson ou encore l'âge du nourrisson ne sont pas toujours bien complétés et cela limite l'interprétation des données, notamment celles sur les EI chez l'enfant.

Finalement, la décision de poursuivre l'allaitement dans un contexte de traitement par bêtabloquant devrait faire l'objet d'une discussion pluridisciplinaire préalable afin d'évaluer au cas par cas le bénéfice attendu ainsi que les risques associés. Tout professionnel de santé a la possibilité de se tourner vers son CRPV

pour l'aider à prendre une décision. Dans tous les cas, une information rigoureuse et individuelle des patientes est nécessaire avant de conseiller ou déconseiller l'allaitement, et un suivi de ces patientes est indispensable, notamment lors de consultations de lactation permettant d'associer des pédiatres. Enfin, les facteurs individuels sont toujours à prendre en compte dans la balance bénéfice-risque, notamment les antécédents médicaux, les autres traitements en cours avec le risque d'interactions médicamenteuses, et les priorités de traitement. Il importe aussi de tenir compte des priorités propres à la patiente, de l'importance qu'elle accorde aux bénéfices escomptés et aux risques éventuels, de ses choix et de ses valeurs personnelles, de son mode de vie, en sachant que la perception des bénéfices et des risques varie de manière complexe d'une personne à l'autre, et au cours de la vie d'une même personne (30).

Ainsi, la prise d'un traitement peut être un frein à l'allaitement, mais pour le cas particulier des bêtabloquants, même si les données disponibles sont peu nombreuses et parfois inquiétantes, les données de cette étude sont plutôt rassurantes.



## V. Conclusion

Compte tenu de la nature contradictoire des sources d'informations spécifiques de l'allaitement, cette étude met en évidence la tâche complexe pour les prescripteurs et les mères de prendre une décision de traitement pendant l'allaitement, même au sein d'une seule classe médicamenteuse : les bêtabloquants. Cela confirme également l'intérêt des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) dans ces situations particulières.

Globalement, avec ces molécules, pour la majorité théoriquement peu compatible avec l'allaitement, les résultats de notre enquête sont rassurants : aucun effet indésirable grave n'a été observé. Le cas inaugural à l'origine de ce travail a également révélé via un suivi des concentrations en nadolol chez la mère et l'enfant, des données précises rassurantes ayant permis le maintien de l'allaitement, malgré des caractéristiques pharmacocinétiques du nadolol en faveur d'un risque d'accumulation.

Ainsi, il est important que les patientes atteintes de pathologies chroniques traitées par bêtabloquant puissent avoir à disposition les données, et un espace de discussion pour décider de l'allaitement de leur enfant, afin d'éviter des contre-indications parfois abusives, mal vécues par les mamans. Les professionnels de santé devraient être incités à intégrer des pharmacologues dans les RCP pour prendre des décisions au cas par cas en s'appuyant sur les sources d'informations spécifiques régulièrement mises à jour. Les parents devraient être sensibilisés à l'apparition d'effets indésirables potentiels en cas d'allaitement chez leur enfant.

Enfin, les résultats de cette étude soulignent également la nécessité de mener des études pharmacocinétiques, cliniques et épidémiologiques spécifiques au sujet de l'allaitement, étant donné la rareté des données publiées.

## **VI. Bibliographie**

1. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*. sept 2001;108(3):776-89.
2. Gremmo-Féger G, Dobrzynski M, Collet M. Allaitement maternel et médicaments. 2003;32:10.
3. Schanler RJ. Human Milk is the Feeding Strategy to Prevent Necrotizing Enterocolitis. *Curr Pediatr Rep*. 1 déc 2014;2(4):264-8.
4. Nordeng H, Hansen C, Garthus-Niegel S, Eberhard-Gran M. Fear of childbirth, mental health, and medication use during pregnancy. *Arch Womens Ment Health*. 18 avr 2012;15:203-9.
5. Gremmo-Feger G. Lactation humaine : nouvelles données anatomophysiologiques et implications cliniques. 1 janv 2006;26.
6. Revue Prescrire - C'est-a-dire \_\_\_\_Passage\_des\_medicaments\_dans\_le\_lait\_maternel. 2021;41(456)759.
7. Smith CW, Goldman AS. The cells of human colostrum. I. In vitro studies of morphology and functions. *Pediatr Res*. mars 1968;2(2):103-9.
8. Ip S, Chung M, Raman G, Chew P, Magula N, DeVine D, et al. Breastfeeding and Maternal and Infant Health Outcomes in Developed Countries [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2007 [cité 11 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK38337/>
9. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *The Lancet*. janv 2016;387(10017):475-90.
10. Turck D, Vidailhet M, Bocquet A, Bresson JL, Briend A, Chouraqui JP, et al. Allaitement maternel : les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère. *Arch Pédiatrie*. nov 2013;20:S29-48.
11. Hartwig FP, Loret de Mola C, Davies NM, Victora CG, Relton CL. Breastfeeding effects on DNA methylation in the offspring: A systematic literature review. 3 mars 2017;12(3):e0173070.
12. Duffy LC, Byers TE, Riepenhoff-Talty M, La Scolea LJ, Zielezny M, Ogra PL. The effects of infant feeding on rotavirus-induced gastroenteritis: a prospective study. *Am J Public Health*. mars 1986;76(3):259-63.
13. Paricio Talayero JM, Lizán-García M, Puime ÁO, Muncharaz MJB, Soto BB, Sánchez-Palomares M, et al. Full Breastfeeding and Hospitalization as a Result of Infections in the First Year of Life. *Pediatrics*. 1 juill 2006;118(1):e92-9.
14. Chantry CJ, Howard CR, Auinger P. Full Breastfeeding Duration and Associated Decrease in Respiratory Tract Infection in US Children. *Pediatrics*. 1 févr 2006;117(2):425-32.
15. Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *The Lancet*. oct 1995;346(8982):1065-9.

16. Armstrong J, Reilly JJ. Breastfeeding and lowering the risk of childhood obesity. *The Lancet*. juin 2002;359(9322):2003-4.
17. Von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, von Mutius E, Barnert D, Grunert V, et al. Breast feeding and obesity: cross sectional study. *BMJ*. 17 juill 1999;319(7203):147-50.
18. Kramer MS. Breastfeeding and Child Cognitive Development: New Evidence From a Large Randomized Trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1 mai 2008;65(5):578.
19. OMS (Organisation Mondiale de la Santé) - La nutrition chez le nourrisson et le jeune enfant- Stratégie mondiale pour l'alimentation du nourrisson et du jeune enfant. A55/15. 16/04/2002 [Internet]. [cité 11 juill 2022]. Disponible sur: [https://apps.who.int/gb/archive/pdf\\_files/WHA55/fa5515.pdf](https://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA55/fa5515.pdf)
20. Déclaration d'Innocenti sur la protection, la promotion et l'encouragement de l'allaitement maternel. 01/08/1990 [Internet]. [cité 11 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.i-hab.fr/wp-content/uploads/2020/04/Declaration-Innocenti-1990.pdf>
21. Allaitement maternel - Mise en œuvre et poursuite dans les 6 premiers mois de vie de l'enfant [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 11 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_272220/fr/allaitement-maternel-mise-en-oeuvre-et-poursuite-dans-les-6-premiers-mois-de-vie-de-l-enfant](https://www.has-sante.fr/jcms/c_272220/fr/allaitement-maternel-mise-en-oeuvre-et-poursuite-dans-les-6-premiers-mois-de-vie-de-l-enfant)
22. PNNS (Programme National Nutrition et Santé). Allaitement maternel Les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère [Internet]. [cité 11 juill 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/allaitement.pdf>
23. Le premier certificat de santé de l'enfant - Certificat au 8e jour (CS8) - 2017. Les dossiers de la DREES n° 52. mai 2020020 [Internet]. [cité 11 juill 2022]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2020-10/DD52%20Sources%20et%20methodes-CS8.pdf>
24. Howard CR, Lawrence RA. XENOBIOTICS AND BREASTFEEDING. *Pediatr Clin North Am*. avr 2001;48(2):485-504.
25. Newton ER, Hale TW. Drugs in Breast Milk. *Clin Obstet Gynecol*. déc 2015;58(4):868-84.
26. Kaye AB, Bhakta A, Moseley AD, Rao AK, Arif S, Lichtenstein SJ, et al. Review of Cardiovascular Drugs in Pregnancy. *J Womens Health*. mai 2019;28(5):686-97.
27. Lwin EMP, Gerber C, Leggett C, Song Y, Ritchie U, Turner S, et al. Estimation of Atenolol Transfer Into Milk and Infant Exposure During Its Use in Lactating Women. *J Hum Lact*. août 2018;34(3):592-9.
28. Howard CR, Lawrence RA. Drugs and Breastfeeding. *Clin Perinatol*. juin 1999;26(2):447-78.
29. Riant P, Urien S, Albengres E, Duche JC, Tillement JP. High plasma protein binding as a parameter in the selection of betablockers for lactating women. *Biochem Pharmacol*. déc 1986;35(24):4579-81.
30. Spencer JP, Luis S, Gonzalez I, Barnhart DJ. Medications in the Breast-Feeding Mother. *Am Fam Physician*. 1 juill 2001;64(1):119-27.

31. La revue Prescrire. Quelques principes de choix rationnel d'un médicament pendant un allaitement maternel. 2017 ; 37 (405) : 533-537.
32. Hotham N, Hotham E. Drugs in breastfeeding. Aust Prescr. 1 oct 2015;38(5):156-9.
33. Nordeng H, Havnen GC, Spigset O. Drug use and breastfeeding. Tidsskr Den Nor Legeforening [Internet]. 15 mai 2012 [cité 11 juill 2022]; Disponible sur: <https://tidsskriftet.no/en/2012/05/drug-use-and-breastfeeding>
34. Atkinson HC, Begg EJ, Darlow BA. Drugs in Human Milk: Clinical Pharmacokinetic Considerations. Clin Pharmacokinet. avr 1988;14(4):217-40.
35. Johnson TN, Thomson M. Intestinal Metabolism and Transport of Drugs in Children: The Effects of Age and Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. juill 2008;47(1):3-10.
36. O'Hara K, Wright IMR, Schneider JJ, Jones AL, Martin JH. Pharmacokinetics in neonatal prescribing: evidence base, paradigms and the future: Pharmacokinetics in neonatal prescribing. Br J Clin Pharmacol. déc 2015;80(6):1281-8.
37. La Revue Prescrire - promouvoir un allaitement maternel - \_troisieme\_partie\_\_\_aider\_a\_choisir\_et\_maintenir\_l'allaitement\_maternel. 2008 ; 28 (299) : 689-692.
38. Arguello B, Salgado TM, Fernandez-Llimos F. Assessing the information in the Summaries of Product Characteristics for the use of medicines in pregnancy and lactation: Information for medicines use in pregnancy and lactation in European SmPCs. Br J Clin Pharmacol. mars 2015;79(3):537-44.
39. Hale, Thomas W. Medications and mothers' milk (11° ed.). Vol. 47. 2004.
40. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament)-Bonnes pratiques de pharmacovigilance. Décisions du 01/06/2022.
41. Farzam K, Jan A. Beta Blockers [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2021 [cité 11 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532906/>
42. Do Vale GT, Ceron CS, Gonzaga NA, Simplicio JA, Padovan JC. Three Generations of  $\beta$ -blockers: History, Class Differences and Clinical Applicability. Curr Hypertens Rev. 29 janv 2019;15(1):22-31.
43. Pr Jérémy Bellien. Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire. 2ème édition. (Elsevier Masson).
44. Résumé des caractéristiques du produit - ATENOLOL BIOGARAN 50 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65597002&typedoc=R>
45. Résumé des caractéristiques du produit - BISOPROLOL TEVA SANTE 10 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65117097&typedoc=R>
46. Résumé des caractéristiques du produit - CELIPROLOL VIATRIS 200 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 juill

- 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60702983&typedoc=R>
47. Résumé des caractéristiques du produit - METOPROLOL SANDOZ 50 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64930518&typedoc=R>
48. Résumé des caractéristiques du produit - NEBIVOLOL EG 5 mg, comprimé quadrisécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68029656&typedoc=R>
49. PubChem. Atenolol [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2249>
50. PubChem. Bisoprolol [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2405>
51. PubChem. Celiprolol [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2663>
52. PubChem. Metoprolol [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4171>
53. PubChem. Nebivolol [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/71301>
54. Résumé des caractéristiques du produit - PROPRANOLOL EG 40 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66415335&typedoc=R>
55. Résumé des caractéristiques du produit - CORGARD 80 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62092895&typedoc=R>
56. Résumé des caractéristiques du produit - SOTALOL VIATRIS 80 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69970484&typedoc=R>
57. Résumé des caractéristiques du produit - TRANDATE 200 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65193337&typedoc=R>
58. PubChem. Propranolol [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4946>
59. PubChem. Nadolol [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/39147>
60. PubChem. Sotalol [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5253>

61. PubChem. Labetalol [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3869>
62. Kulas J, Lunell NO, Rosing U, Stéen B, Rane A. Atenolol and Metoprolol. A Comparison of Their Excretion into Human Breast Milk. *Acta Obstet Gynecol Scand.* janv 1984;63(s118):65-9.
63. Eyal S, Kim JD, Anderson GD, Buchanan ML, Brateng DA, Carr D, et al. Atenolol Pharmacokinetics and Excretion in Breast Milk During the First 6 to 8 Months Postpartum. *J Clin Pharmacol.* nov 2010;50(11):1301-9.
64. Bhamra RK, Thorley KJ, Vale JA, et al. High-performance liquid chromatographic measurement of atenolol Methodology and Clinical Applications. *Therapeutic Drug Monitoring.*1983;(5):313-318.
65. Riant P, Urien S, Albengres E, Duche JC, Tillement JP. High plasma protein binding as a parameter in the selection of betablockers for lactating women. *Biochem Pharmacol.* déc 1986;35(24):4579-81.
66. White WB. Atenolol in human plasma and breast milk. *Obstetrics and Gynecology.* :63(3 Suppl):42S-44S.
67. Lwin EMP, Gerber C, Leggett C, Song Y, Ritchie U, Turner S, et al. Estimation of Atenolol Transfer Into Milk and Infant Exposure During Its Use in Lactating Women. *J Hum Lact.* août 2018;34(3):592-9.
68. Hale TW. Maternal Medications During Breastfeeding: [Internet]. Vol. 47. 2004 [cité 18 juill 2022]. Disponible sur: <http://journals.lww.com/00003081-200409000-00023>
69. Liedholm H, Melander A, P. -O., Helm G, G., Mattiasson I, et al. Accumulation of atenolol and metoprolol in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol.* 1981;20(3):229-31.
70. Fowler MB, Brudenell M, Jackson G, Holt DW. Essential hypertension and pregnancy: successful outcome with atenolol. *Br J Clin Pract.* févr 1984;38(2):73-4.
71. Liedholm H, E., Hanson A, Ingemarsson I, Melander A. Transplacental passage and breast milk concentrations of hydralazine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982;21(5):417-9.
72. Schimmel MS, Eidelman AI, Wilschanski MA et al - Toxic effects of atenolol consumed during breastfeeding.1989(114):3.
73. Ho TK, Moretti ME, Shaeffer IJ, Ito S, Koren G. Maternal  $\beta$ -Blocker Usage and Breast Feeding in the Neonate. *Pediatr Res.* avr 1999;45(7):67-67.
74. Duke ME, Britten FL, Pretorius CJ, McWhinney BC, Ungerer JPJ, Barrett HL, et al. Maternal metyrapone use during breastfeeding: safe for the breastfed infant. *J Endocr Soc* [Internet]. 18 mars 2019 [cité 18 juill 2022]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/jes/advance-article/doi/10.1210/js.2018-00355/5381913>
75. Michael C. Use of labetalol in the treatment of severe hypertension during pregnancy. *Br J Clin Pharmacol.* avr 1979;8(S2):211S-215S.
76. Lunell NO, Kulas J, Rane A. Transfer of labetalol into amniotic fluid and breast milk in lactating women. *Eur J Clin Pharmacol.* 1985;28(5):597-9.

77. Leitz F. Secretion of labetalol in breast milk of lactating women. *Fed Proc. Abstract.* 1983;42:378.
78. Mirpuri et al BPG. AFMR Southern Regional Meeting Abstracts. *J Investig Med.* 1 janv 2008;56(1):344-492.
79. Aizman L, Van Den Anker J, Tender J, Krishnan A, Kirkorian AY. Special management considerations for propranolol use in breastfed infants of mothers taking antihypertensives. *Pediatr Dermatol.* mai 2020;37(3):537-40.
80. Liedholm H, Melander A, P. -O., Helm G, G., Mattiasson I, et al. Accumulation of atenolol and metoprolol in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol.* 1981;20(3):229-31.
81. Kulas J, Lunell NO, Rosing U, Stéen B, Rane A. Atenolol and Metoprolol. A Comparison of Their Excretion into Human Breast Milk. *Acta Obstet Gynecol Scand.* janv 1984;63(s118):65-9.
82. Lindeberg S, Sandström B, Lundborg P, Regårdh CG. Disposition of the Adrenergic Blocker Metoprolol in the Late-Pregnant Woman, the Amniotic Fluid, the Cord Blood and the Neonate. *Acta Obstet Gynecol Scand.* janv 1984;63(s118):61-4.
83. Sandstrom B, Regardh C. Metoprolol excretion into breast milk. *Br J Clin Pharmacol.* mai 1980;9(5):518-9.
84. Davanzo R, Bua J, Paloni G, Facchina G. Breastfeeding and migraine drugs. *Eur J Clin Pharmacol.* nov 2014;70(11):1313-24.
85. Ryu RJ, Eyal S, Easterling TR, Caritis SN, Venkataraman R, Hankins G, et al. Pharmacokinetics of metoprolol during pregnancy and lactation. *J Clin Pharmacol.* mai 2016;56(5):581-9.
86. Devlin R, Duchin K, Fleiss P. Nadolol in human serum and breast milk. *Br J Clin Pharmacol.* sept 1981;12(3):393-6.
87. Fox RE, Marx C, Stark AR. Neonatal effects of maternal nadolol therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 15 août 1985;152(8):1045-6.
88. Taylor EA, Turner P. Anti-hypertensive therapy with propranolol during pregnancy and lactation. *Postgrad Med J.* 1 juill 1981;57(669):427-30.
89. Karlberg B, Lundberg D, Aberg H. Letter: Excretion of propranolol in human breast milk. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* mars 1974;34(3):222-4.
90. Lewis AM, Patel L, Johnston A, Turner P. Mexiletine in human blood and breast milk. *Postgrad Med J.* sept 1981;57(671):546-7.
91. Levitan et al. Propranolol therapy during pregnancy and lactation. *Am J Cardiol* 32:2.1973.
92. Bauer JH, Pape B, Zajicek J, Groshong T. Propranolol in human plasma and breast milk. *Am J Cardiol.* avr 1979;43(4):860-2.
93. Smith et al. Propranolol in breast milk and plasma. *Therapeutic Drug Monitoring.* 1983;5:87-93.

94. Soussan C, Gouraud A, Portolan G, Jean-Pastor MJ, Pecriaux C, Montastruc JL, et al. Drug-induced adverse reactions via breastfeeding: a descriptive study in the French Pharmacovigilance Database. *Eur J Clin Pharmacol.* nov 2014;70(11):1361-6.
95. Aizman L, Van Den Anker J, Tender J, Krishnan A, Kirkorian AY. Special management considerations for propranolol use in breastfed infants of mothers taking antihypertensives. *Pediatr Dermatol.* mai 2020;37(3):537-40.
96. Hackett LP, Wojnar-Horton RE, Dusci LJ, Ilett KF, Roberts MJ. Excretion of sotalol in breast milk. *Br J Clin Pharmacol.* févr 1990;29(2):277-8.
97. Wagner X, Jouglard J, Moulin M, Miller AM, Petitjean J, Pisapia A. Coadministration of flecainide acetate and sotalol during pregnancy: Lack of teratogenic effects, passage across the placenta, and excretion in human breast milk. *Am Heart J.* mars 1990;119(3):700-2.
98. O'Hare MF, Murnaghan GA, Russell CJ, Leahey WJ, Varma MP, McDevitt DG. Sotalol as a hypotensive agent in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* sept 1980;87(9):814-20.
99. Fang Z, Liu Y, Wang H, Tang K. The Patterns and Social Determinants of Breastfeeding in 12 Selected Regions in China: A Population-Based Cross-Sectional Study. *J Hum Lact.* août 2020;36(3):436-47.
100. Atchan M, Foureur M, Davis D. The decision not to initiate breastfeeding--women's reasons, attitudes and influencing factors--a review of the literature. *Breastfeed Rev.* 2011 Jul;19(2):9-17.
101. Scott J, Ahwong E, Devenish G, Ha D, Do L. Determinants of Continued Breastfeeding at 12 and 24 Months: Results of an Australian Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health.* 18 oct 2019;16(20):3980.
102. Kong SKF, Lee DTF. Factors influencing decision to breastfeed. *J Adv Nurs.* mai 2004;46(4):369-79.
103. Universidade Federal do Espírito Santo, Canicali Primo C, Nunes B de O, Universidade Federal do Espírito Santo, Lima E de FA, Universidade Federal do Espírito Santo, et al. Which factors influence women in the decision to breastfeed? *Investig Educ En Enferm* [Internet]. 15 févr 2016 [cité 28 juill 2022];34(1). Disponible sur: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/iee/article/view/26007>
104. Anderson PO, Manoguerra AS, Valdés V. A Review of Adverse Reactions in Infants From Medications in Breastmilk. *Clin Pediatr (Phila).* mars 2016;55(3):236-44.
105. Colaceci S, Giusti A, Chapin EM, Notarangelo M, De Angelis A, Vellone E, et al. The Difficulties in Antihypertensive Drug Prescription During Lactation: Is the Information Consistent? *Breastfeed Med.* déc 2015;10(10):468-73.
106. La Revue Prescrire Septembre 2001/Tome 21. n°22, Page 598. Rubrique Vigilance. 2001;
107. Ito S, Koren G, Einarson TR. Maternal noncompliance with antibiotics during breastfeeding. *Ann Pharmacother.* janv 1993;27(1):40-2.



Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2021/2022

**Nom : FREPPEL**  
**Prénom : Romane**

**Titre de la thèse :** Exposition des enfants aux bêtabloquants lors de l'allaitement, étude prospective chez les patientes suivies en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire cœur-grossesse au CHU de Lille

**Mots-clés :** Pharmacovigilance, bêtabloquants, allaitement maternel, balance bénéfiques/risques, lait maternel – teneur en médicaments, nourrissons – effets des médicaments

---

**Résumé :** Au CHU de Lille, des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) mensuelles impliquant des gynécologues, des cardiologues, des pédiatres, des anesthésistes, des généticiens et des pharmacologues sont l'occasion d'échanger collégalement autour de la problématique de prise médicamenteuse pendant l'allaitement. Au cours d'une de ces RCP cœur-grossesse, un cas particulier a été discuté concernant une patiente à l'intention d'allaiter, traitée par du nadolol théoriquement à risque d'accumulation chez le nourrisson, mais dont les données en pratique ont finalement été rassurantes. A la suite de ce cas, une revue de la littérature des données théoriques d'utilisation des bêtabloquants pendant l'allaitement a permis de mettre en évidence le peu de données disponibles pour certaines molécules voire la nature contradictoire des sources d'informations à ce sujet. Enfin, l'étude prospective, chez 53 patientes suivies en RCP cœur-grossesse de 2017 à 2021 et traitées par bêtabloquants, a confirmé la difficulté de prise de décision thérapeutique en cas d'allaitement et a apporté des données nouvelles et rassurantes chez les 27 nourrissons allaités.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Professeur Bertrand DECAUDIN, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie, Lille ; Praticien Hospitalier, CHU, Lille

**Directeur de thèse :** Docteur Louise GABORIAU, Praticien Hospitalier, CRPV, CHU, Lille

**Assesseur :** Docteur Anne GARAT, Maître de Conférences des Universités, Faculté de Pharmacie, Lille ; Praticien Hospitalier, CHU, Lille

**Membre extérieur :** Docteur Claire FERARD, Cheffe du pôle de la sécurisation à la direction de la surveillance, ANSM