

Les antidépresseurs et l'allaitement*

par Sonia Boulanger et Brigitte Martin

LA DÉCISION de commencer ou de poursuivre un traitement antidépresseur durant la période du post-partum doit prendre en considération les risques d'une exposition prolongée au médicament pour l'enfant allaité, mais aussi les bienfaits du traitement pharmacologique et de l'allaitement pour la mère et son enfant. Ces dernières années, de nombreuses études ont été menées afin de quantifier la proportion d'antidépresseur qui diffuse dans le lait maternel et d'estimer les risques réels pour l'enfant. Le présent article passe en revue les données sur le transfert des antidépresseurs dans le lait maternel et leur innocuité pour l'enfant allaité.

L'innocuité des antidépresseurs durant l'allaitement

De nombreuses études mettant en évidence le transfert des antidépresseurs dans le lait maternel ont été publiées au cours des dernières années. Il est difficile toutefois d'en comparer les résultats en raison de l'hétérogénéité des diverses données (devis, doses maternelles, âge des enfants au moment des prélèvements, techniques d'analyse du lait maternel, exposition ou non au médicament en fin de grossesse). Le *tableau* de la page 104 présente un résumé des principales données sur les antidépresseurs les plus souvent prescrits.

Les antidépresseurs tricycliques (ADT)

Des études menées chez plus d'une soixantaine de femmes confirment le faible passage des ADT dans le lait maternel. Pour la majorité des enfants exposés à ces agents pendant l'allaitement, la concentration plasmatique d'ADT

était indétectable¹. La plupart de ces enfants allaités n'ont d'ailleurs pas manifesté d'effets indésirables. Il y a cependant eu deux enfants exposés à la doxépine (Sinequan^{MC}) qui ont présenté les symptômes suivants : dépression respiratoire, somnolence, difficultés à s'alimenter ou hypotonie^{2,3}. Ces symptômes ont disparu à l'arrêt de l'allaitement maternel. La doxépine ne devrait donc pas être prescrite à une femme qui allaite, à moins de prévoir la surveillance étroite de l'enfant.

Bien que l'utilisation des ADT en période d'allaitement semble sans danger à court terme, les effets d'une exposition régulière à une petite quantité d'antidépresseur, quel qu'il soit, sur le développement neurologique et comportemental de l'enfant demeurent peu étudiés. Seules deux petites études avec groupe témoin ont été publiées sur le sujet^{1,4}. La première a évalué le développement cognitif et social de 13 enfants âgés de trois à cinq ans ayant été allaités alors que leur mère recevait de la dothiépine, un ADT non commercialisé au Canada⁴. Les auteurs n'ont pas observé de différence entre les enfants exposés et les témoins. La deuxième étude a comparé le développement de 10 enfants allaités dont la mère prenait un ADT, à un groupe témoin de 15 enfants nourris au lait artificiel et dont la mère souffrait aussi de dépression¹. Jusqu'à l'âge de 30 mois, âge maximal auquel ils ont été suivis, les enfants exposés n'ont manifesté aucun retard de développement par rapport à ceux du groupe témoin. D'autres études devront être réalisées avant qu'on puisse conclure à l'innocuité à long terme des antidépresseurs en période d'allaitement.

Les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)

La paroxétine (Paxil®) et la sertraline (Zoloft^{MD}) sont les deux ISRS étudiés chez le plus grand nombre de patientes

M^{mes} Sonia Boulanger et Brigitte Martin, pharmaciennes, exercent au Centre IMAGE (Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse), à la Chaire pharmaceutique Famille Louis-Boivin et au Département de pharmacie de l'Hôpital Sainte-Justine, à Montréal.

Adapté de : Boulanger S, Martin B. Les antidépresseurs et l'allaitement. *Québec Pharmacie* octobre 2002 ; 49 (9) : 760-3. Adresse URL : <http://www.quebecpharmacie.org>

T A B L E A U

Principales données sur l'innocuité et le transfert des antidépresseurs durant l'allaitement

Médicaments	N (dyades)	Dose maternelle	Dose reçue par l'enfant* (%)	Commentaires
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine				
Citalopram ^{14,16} (Celexa [®])	10	20-40 mg/j	0,7-5,9	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Concentrations plasmatiques de citalopram et de déméthylcitalopram indétectables chez 4 des 7 enfants évalués (57 %) ⊗ Sommeil agité chez un enfant; disparition de l'effet après diminution de la dose et instauration d'un allaitement mixte
Fluvoxamine ^{5,17,18} (Luvox [®])	8	50-300 mg/j	0,8-1,4	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Concentrations plasmatiques indétectables chez tous les enfants allaités ⊗ Aucun effet indésirable observé
Fluoxétine ^{6,20,22,23} (Prozac [®])	39	7,5-80 mg/j	2,2-13,9	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Concentrations plasmatiques de fluoxétine et de norfluoxétine indétectables chez 10 des 24 enfants évalués (42 %) ⊗ Coliques notées chez deux enfants
Paroxétine ^{5,10,13} (Paxil [®])	73	5-50 mg/j	0,1-4,3	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Concentrations plasmatiques indétectables chez 63 des 64 enfants évalués (98 %) ⊗ Aucun effet indésirable observé
Sertraline ^{5,9} (Zoloft [®])	61	25-200 mg/j	0,5-2,2	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Concentrations plasmatiques de sertraline et de déméthylsertraline indétectables chez 36 des 54 enfants évalués (68 %) ⊗ Aucun effet indésirable observé
Autres antidépresseurs				
Bupropion ³² (Wellbutrin [®])	1	300 mg/j	0,7	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Enfant de 14 mois allaité deux fois par jour ⊗ Concentrations plasmatiques de bupropion et de ses métabolites indétectables chez l'enfant ⊗ Aucun effet indésirable observé
Néfazodone ^{30,31} (Serzone [®])	3	150-400 mg/j	0,4-2,2	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Aucun dosage sérique fait chez les enfants ⊗ Un enfant prématuré a présenté de la léthargie, de la somnolence et des difficultés à s'alimenter
Venlafaxine ^{27,29} (Effexor [®])	11	75-450 mg/j	4,7-9,2	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Concentrations plasmatiques de venlafaxine indétectables chez 11 des 12 enfants évalués (92 %) mais concentrations plasmatiques de 0-déméthylvenlafaxine détectées chez 7 des 10 enfants évalués (70 %) ⊗ Aucun effet indésirable observé

* Estimation de la dose reçue par l'enfant exprimée en pourcentage de la dose maternelle corrigée en fonction du poids de l'enfant, et incluant tout métabolite; le pourcentage est calculé selon un apport moyen de 150 mL/kg/j de lait maternel pour le nourrisson allaité exclusivement.

et pour lesquels on a attesté un très faible transfert dans le lait maternel^{5,13}. En effet, la majorité des enfants exposés à l'un ou l'autre de ces ISRS ont des taux sanguins en deçà de la limite de détection. La fluvoxamine (Luvox^{MD}) et le citalopram (Celexa[®]), moins étudiés en allaitement, semblent aussi comporter peu de risques pour l'enfant allaité^{5,14,18}.

Bien qu'elle ne soit pas strictement contre-indiquée durant l'allaitement, la fluoxétine (Prozac[®]) doit être envisagée en évaluant bien les risques, surtout pour le tout jeune enfant. Compte tenu de sa demi-vie d'élimination très longue, il existe des risques d'accumulation chez le jeune nourrisson dont les fonctions hépatiques et rénales ne sont pas encore matures¹. Quelques observations cliniques font état de coliques, de pleurs importants et de difficultés d'alimentation chez des enfants allaités dont la mère utilisait la fluoxétine^{19,21}. Par contre, d'autres études concluent à l'absence d'effets indésirables chez des enfants allaités exposés à la fluoxétine^{6,22,23}. Enfin, Chambers et coll. ont étudié le gain de poids chez les enfants allaités exposés à la fluoxétine étant donné qu'une perte de poids est parfois observée chez les adultes utilisant cet ISRS. Cette étude rétrospective a comparé la prise pondérale chez 26 enfants allaités dont la mère utilisait la fluoxétine depuis la grossesse, à la prise pondérale chez 38 témoins²⁴. On a observé que les enfants exposés à la fluoxétine avaient pris en moyenne 392 g (entre 5 g et 780 g) de moins que les enfants du groupe témoin entre l'âge de deux semaines et l'âge de six mois. Bien que cette différence soit statistiquement significative, aucun effet indésirable n'a été constaté chez ces enfants. Il s'agit actuellement de la seule étude ayant évalué cet effet, et compte tenu du petit nombre d'enfants exposés, il est difficile d'extrapoler ces résultats à l'ensemble des enfants allaités exposés à la fluoxétine. Néanmoins, il serait prudent de vérifier à intervalles rapprochés si le nourrisson présente des effets gastro-intestinaux (coliques, douleurs abdominales) et centraux (irritabilité, pleurs excessifs) et de suivre de près sa prise pondérale.

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

Aucune étude n'a mis en évidence le passage dans le lait maternel de la tranylcypromine (Parnate[®]) ou de la phénelzine (Nardil[®]). Une étude a évalué le transfert du moclobémide (Manerix[®]) dans le lait maternel chez huit patientes prenant des doses variant entre 150 et 900 mg/j²⁵. Aucun effet indésirable n'a été observé chez ces enfants al-

laités qui seraient exposés à moins de 1 % de la dose maternelle, corrigée en fonction du poids de l'enfant. Une seconde étude, réalisée auprès de six femmes à la suite de l'administration d'une dose unique de 300 mg, confirme également le faible passage du moclobémide dans le lait maternel²⁶.

Les autres antidépresseurs

Le transfert de la venlafaxine (Effexor[®]), de la néfazodone (Serzone[®]), du bupropion (Wellbutrin[®]) et de la mirtazapine (Remeron^{MD}) dans le lait maternel a été peu étudié jusqu'à présent. Les données recueillies sur la venlafaxine nous indiquent qu'elle semble poser peu de risques durant l'allaitement, même si l'on évalue que l'enfant sera exposé à une quantité un peu plus élevée que pour la majorité des ISRS²⁷⁻²⁹. Bien que le passage de la néfazodone dans le lait maternel semble faible, on devrait faire preuve de prudence compte tenu du peu de données dont on dispose et d'une observation clinique décrivant un bébé né prématurément et ayant présenté certains effets indésirables, qui ont disparu à l'arrêt de l'allaitement^{30,31}. Le transfert du bupropion dans le lait maternel a été étudié chez une seule patiente³². Même si on n'a pas décelé la présence de l'antidépresseur dans le plasma de l'enfant, on ne peut pas extrapoler cette donnée à un nouveau-né allaité exclusivement puisque le dosage a été fait chez un enfant âgé de plus d'un an et allaité deux fois par jour seulement. Enfin, on ne dispose encore d'aucune donnée concernant la quantité de mirtazapine qui passe dans le lait maternel.

L'approche clinique

Les traitements non pharmacologiques (psychothérapies) constituent des interventions de première intention pour une patiente qui allaite^{33,34}. Cependant, plusieurs femmes devront avoir recours à un traitement pharmacologique en raison de la faible accessibilité des approches non pharmacologiques ou de la gravité des symptômes présentés. La décision d'allaiter durant un traitement médicamenteux prolongé doit être prise par la patiente et son conjoint, de concert avec le médecin traitant et, si possible, le pédiatre de l'enfant.

Si une patiente doit commencer un traitement antidépresseur alors qu'elle allaite déjà, il faut choisir le médicament en tenant compte, entre autres, de la réponse antérieure à un antidépresseur, du profil d'effets indésirables, des comorbidités et de l'innocuité du médicament durant l'allaitement. L'âge gestationnel et postnatal de l'enfant,

Pour plus de renseignements**Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse (IMAGe)**

Chaire pharmaceutique Famille Louis-Boivin

Faculté de pharmacie

Université de Montréal – Hôpital Sainte-Justine

Tél. : (514) 345-2333

Accès les jours ouvrables de 9 h à 12 h et de 13 h à 16 h.

Service réservé aux professionnels de la santé.

Accès en tout temps à une boîte vocale.

son état de santé, ainsi que le fait que l'allaitement sera exclusif ou partiel, peuvent également guider le choix du médicament.

Des séries de cas et des études cliniques ont montré l'efficacité de plusieurs classes d'antidépresseurs pour le traitement de la dépression postnatale, mais l'efficacité comparative des médicaments n'a pas été évaluée³⁵. En l'absence de contre-indications et lorsque l'état de la patiente le permet, la sertraline et la paroxétine constituent des options pharmacologiques de premier recours puisque plusieurs études ont démontré leur passage limité dans le lait maternel et l'absence d'effets indésirables chez les nourrissons allaités.

Pour une femme déjà sous traitement au moment de l'accouchement, la décision de commencer ou non l'allaitement doit prendre en compte l'âge gestationnel de l'enfant et son état de santé, ainsi que les données sur le transfert du médicament dans le lait maternel. Bien qu'on doive privilégier les antidépresseurs les plus sûrs en période d'allaitement, il est souvent difficile pour de nombreuses patientes de modifier un traitement efficace durant cette période de grande vulnérabilité émotionnelle. Pour la plupart des antidépresseurs, l'exposition en allaitement est minime en comparaison avec l'exposition *in utero*, et les avantages de l'allaitement maternel sont supérieurs aux risques potentiels pour l'enfant. Un suivi rigoureux est essentiel pour les enfants qui seront exposés aux médicaments susceptibles de s'accumuler ou qui passent en plus grande proportion dans le lait maternel.

LES ÉTUDES PUBLIÉES au cours des dernières années ont permis de constater le faible passage de la plupart des anti-

dépresseurs dans le lait maternel. On ne connaît pas encore les conséquences de cette exposition minime mais prolongée à des médicaments agissant sur les neurotransmetteurs pour le développement neurologique des enfants. Cependant, les avantages physiologiques, nutritionnels et immunologiques de l'allaitement maternel et du lien privilégié qui s'établit entre la mère et son enfant sont considérables et dépassent en général les risques potentiels associés à un traitement antidépresseur durant l'allaitement. ☞

Bibliographie

1. Yoshida K, Smith B, Kumar R. Psychotropic drugs in mothers' milk: a comprehensive review of assay methods, pharmacokinetics and of safety of breast-feeding. *J Psychopharmacol* 1999 ; 13 : 64-80.
2. Matheson I, Pande H, Alertsen AR. Respiratory depression caused by N-desmethyldoxepin in breast milk. *Lancet* 1985 ; 2 : 1124.
3. Frey OR, Scheidt P, von Brenndorff AI. Adverse effects in a newborn infant breast-fed by a mother treated with doxepin. *Ann Pharmacother* 1999 ; 33 : 690-3.
4. Buist A, Janson H. Effect of exposure to dothiepin and northiaden in breast milk on child development. *Br J Psychiatry* 1995 ; 167 : 370-3.
5. Hendrick V, Fukuchi A, Altshuler L, et al. Use of sertraline, paroxetine and fluvoxamine by nursing women. *Br J Psychiatry* 2001 ; 179 : 163-6.
6. Birnbaum CS, Cohen LS, Bailey JW, et al. Serum concentrations of antidepressants and benzodiazepines in nursing infants : A case series. [En ligne]. Adresse URL : <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/104/1/e11>.
7. Kristensen JH, Ilett KF, Dusci LJ, et al. Distribution and excretion of sertraline and N-desmethylsertraline in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1998 ; 45 : 453-7.
8. Stowe ZN, Owens MJ, Landry JC, et al. Sertraline and desmethylsertraline in human breast milk and nursing infants. *Am J Psychiatry* 1997 ; 154 : 1255-60.
9. Wisner KL, Perel JM, Blumer J. Serum sertraline and N-desmethylsertraline levels in breast-feeding mother-infant pairs. *Am J Psychiatry* 1998 ; 155 : 690-2.
10. Begg EJ, Duffull SB, Saunders DA, et al. Paroxetine in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1999 ; 48 : 142-7.
11. Stowe ZN, Cohen LS, Hostetter A, et al. Paroxetine in human breast milk and nursing infants. *Am J Psychiatry* 2000 ; 157 : 185-9.
12. Misri S, Kim J, Riggs KW, et al. Paroxetine levels in postpartum depressed women, breast milk, and infant serum. *J Clin Psychiatry* 2000 ; 61 : 828-32.
13. Ohman R, Hagg S, Carleborg L, et al. Excretion of paroxetine into breast milk. *J Clin Psychiatry* 1999 ; 60 : 519-23.
14. Schmidt K, Olesen OV, Jensen PN. Citalopram and breast-feeding: serum concentration and side effects in the infant. *Biol Psychiatry* 2000 ; 47 : 164-5.

15. Rampono J, Kristensen JH, Hackett LP, et al. Citalopram and demethylcitalopram in human milk; distribution, excretion and effects in breast fed infants. *Br J Clin Pharmacol* 2000 ; 50 : 263-8.
16. Spigset O, Carieborg L, Ohman R, et al. Excretion of citalopram in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1997 ; 44 : 295-8.
17. Piontek CM, Wisner KL, Perel JM, et al. Serum fluvoxamine levels in breastfed infants. *J Clin Psychiatry* 2001 ; 62 : 111-3.
18. Kristensen JH, Hackett LP, Kohan R, et al. The amount of fluvoxamine in milk is unlikely to be a cause of adverse effects in breast-fed infants. *J Hum Lact* 2002 ; 18 : 139-143.
19. Lester BM, Cucca J, Andreozzi L, et al. Possible association between fluoxetine hydrochloride and colic in an infant. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993 ; 32 : 1253-5.
20. Kristensen JH, Ilett KF, Hackett LP, et al. Distribution and excretion of fluoxetine and norfluoxetine in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1999 ; 48 : 521-7.
21. Hale TW, Shum S, Grossberg MG. Fluoxetine toxicity in a breast-fed infant. *Clin Pediatr* 2001 ; 40 : 681-4.
22. Taddio A, Ito S, Koren G. Excretion of fluoxetine and its metabolite, norfluoxetine, in human breast milk. *J Clin Pharmacol* 1996 ; 36 : 42-7.
23. Yoshida K, Smith B, Craggs M, et al. Fluoxetine in breast-milk and developmental outcome of breast-fed infants. *Br J Psychiatry* 1998 ; 172 : 175-8.
24. Chambers CD, Anderson PO, Thomas RG, et al. Weight gain in infants breastfed by mothers who take fluoxetine. [En ligne]. Adresse URL : <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/104/5/e61>
25. Buist A, Dennerstein L, Maguire KP, et al. Plasma and human milk concentrations of moclobemide in nursing mothers. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 1998 ; 13 : 579-82.
26. Pons G, Schoerlin MP, Tam YK, et al. Moclobemide excretion in human breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1990 ; 29 : 27-31.
27. Hendrick V, Altschuler L, Wertheimer A, et al. Venlafaxine and breast-feeding. *Am J Psychiatry* 2001 ; 158 : 2089-90.
28. Ilett KF, Hackett LP, Dusci LJ, et al. Distribution and excretion of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1998 ; 45 : 459-62.
29. Ilett KF, Kristensen JH, Hackett LP, et al. Distribution of venlafaxine and its o-desmethyl metabolite in human milk and their effects in breastfed infants. *Br J Clin Pharmacol* 2002 ; 53 : 17-22.
30. Yapp P, Ilett KF, Kristensen JH, et al. Drowsiness and poor feeding in a breast-fed infant: association with nefazodone and its metabolites. *Ann Pharmacother* 2000 ; 34 : 1269-72.
31. Dodd S, Maguire KP, Burrows GD, et al. Nefazodone in the breast milk of nursing mothers: a report of two patients. *J Clin Psychopharmacol* 2000 ; 20 : 717-8.
32. Briggs GG, Samson JH, Ambrose PJ, et al. Excretion of bupropion in breast milk. *Ann Pharmacother* 1993 ; 27 : 431-3.
33. Miller LJ. Postpartum depression. *JAMA* 2002 ; 287 : 762-5.
34. Cooper PJ, Murray L. Postnatal depression. *BMJ* 1998 ; 316 : 1884-6.
35. Llewellyn AM, Stowe ZN, Nemeroff CB. Depression during pregnancy and the puerperium. *J Clin Psychiatry* 1997 ; 58 (Suppl 15) : 26-32.



TOUT OREILLES

TOUT YEUX



Le programme d'assurance de la FMOQ, ce sont des protections sur mesure à des taux de groupe avantageux, mais aussi le regard expert et l'écoute attentive d'une équipe de professionnels dédiée au service des médecins et résidents.

- assurance automobile et habitation
- assurances vie, accidents, salaire
- assurance médicaments
- assurance voyage
- assurance juridique



Plus de la moitié des médecins bénéficient des nombreux avantages de ce programme. Pour obtenir une soumission gratuite, communiquez sans tarder avec un conseiller de l'équipe SANTÉ de Dale-Parizeau LM.



**DALE·
PARIZEAU
LM**

Cabinet de services financiers

Hull, Jonquière, Montréal
Québec (Poitras, Lavigueur)
Sherbrooke (Dunn-Parizeau)

Sans frais, partout au Québec :
1 877 807-3756

www.dplm.com

**Au service des médecins
omnipraticiens depuis 25 ans.**