

Table des matières

Table des figures.....	13
Table des tableaux.....	14
Liste des abréviations	16
Introduction	18
Partie 1 : Histoire et physiologie de la lactation	20
I- L'inhibition de la lactation : une pratique historique.....	21
1- L'apparition de l'allaitement par autrui.....	21
2- Les « recommandaresses »	21
3- Les découvertes de Pasteur et l'alimentation par le lait de vache.....	23
II- Physiologie de la lactation	24
1- La glande mammaire.....	24
a- La glande inactive.....	25
b- La glande active	25
2- La lactogenèse.....	27
a- La lactogenèse de type I.....	27
b- La lactogenèse de type II.....	27
3- Les premiers jours de la lactation	28
4- Mécanismes, régulation et production de lait.....	28
a- Mécanismes endocrines.....	28
b- Mécanismes autocrines	31
5- La prolactine.....	31
a- La synthèse de prolactine.....	31
b- Régulation de la synthèse et de la sécrétion de la prolactine	32
c- Les rythmes de sécrétion de la prolactine	36
d- Récepteur et transmission du signal de la prolactine	36
e- Actions biologiques de la prolactine	38
III- Evolution en absence d'allaitement	39
1- La congestion mammaire et l'engorgement mammaire	39
2- La mastite	40
3- L'abcès du sein	40
Partie 2 : L'inhibition de la lactation	41
I- L'inhibition de la lactation est un choix	42
1- Un choix personnel	43

2- De nombreux obstacles culturels, sociologiques et psychologiques à l'allaitement.....	44
a- Les obstacles culturels.....	44
b- Les obstacles sociologiques et psychologiques.....	45
3- Un choix médical.....	46
a- Les causes infectieuses.....	46
b- Les pathologies et traitements de la mère	47
c- Les pathologies du nouveau-né.....	49
d- Les causes locales	49
II- Les dérivés de l'ergot de seigle.....	50
1- Origine des dérivés de l'ergot de seigle.....	50
2- Structure générale des dérivés de l'ergot de seigle	51
3- Le mécanisme d'action des dérivés de l'ergot de seigle	52
a- Action dopaminergique.....	52
b- Action sérotoninergique	52
c- Action adrénnergique	53
4- Les molécules dérivées de l'ergot de seigle.....	53
a- La bromocriptine	54
b- Le lisuride	55
c- La dihydroergocriptine	57
d- La cabergoline	58
5- Les données d'efficacité.....	60
a- Les données d'efficacité concernant la bromocriptine.....	60
b- Les données d'efficacité concernant la dihydroergocryptine.....	60
c- Les données d'efficacité concernant la cabergoline	61
d- Les données d'efficacité concernant le lisuride	62
6- Les effets indésirables.....	63
7- Les contre-indications médicales.....	64
8- Les interactions médicamenteuses.....	65
a- Contre-indications médicamenteuses	66
b- Associations déconseillées	67
c- Association faisant l'objet de précaution d'emploi.....	67
9- Les précautions d'emploi.....	68
10- Recommandations du CNGOF	68
III- Les autres méthodes médicamenteuses.....	70
1- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens	70
2- Les diurétiques	71
3- La thérapeutique hormonale.....	71
4- Les autres méthodes médicamenteuses	72
IV- Les médecines « douces » ou alternatives	73
1- La phytothérapie.....	73

2-	L'homéopathie	75
a-	Principes de l'homéopathie	75
b-	Schémas homéopathiques proposés dans l'inhibition de la lactation	77
c-	Schémas homéopathiques proposés dans le traitement des symptômes liés à la montée laiteuse.....	80
3-	L'acuponcture chinoise	82
V-	Les méthodes complémentaires	84
1-	La restriction hydrique et le bandage des seins	84
2-	Les applications chaudes	84
3-	Les applications froides.....	85
4-	Les purges	85
VI-	Les conseils de base à dispenser à une femme qui choisit de ne pas allaiter	85
VII-	Alimentation, médicaments et diminution de la lactation	86

Partie 3 : Les pratiques et la pharmacovigilance concernant les dérivés de l'ergot de seigle88

I-	Etat des lieux des pratiques en France.....	89
1-	Les pratiques jusqu'en 1994	89
2-	La recherche d'alternatives après 1994.....	89
3-	Un protocole proposé par le CNGOF en 2007	90
4-	Etat des pratiques en 2011	91
5-	L'exemple du CHU de Toulouse : une nouvelle prise en charge	92
II-	Pratiques professionnelles à l'étranger.....	94
III-	Cas notifiés au CRPV d'Angers.....	95
1-	Méthodologie.....	95
a-	Sélection des cas et appréciation de l'indication.....	95
b-	Appréciation de la gravité	96
c-	Appréciation de l'imputabilité du médicament	96
d-	Définition des utilisations non conformes au RCP	97
2-	Résultats.....	98
a-	Description générale des cas.....	98
b-	Description des deux cas graves survenus à l'été 2012.....	100
c-	Description et discussion autour de l'imputabilité	101
d-	Descriptions des utilisations non conformes au RCP	102
e-	Description des effets indésirables observés.....	103
3-	Conclusion.....	105
IV-	Les cas retrouvés dans la littérature	105
V-	Etat actuel de la pharmacovigilance en France et en Europe	108
VI-	La pharmacovigilance en dehors de l'Union Européenne.....	111

Bibliographie	115
Annexes.....	122
Conclusion	113

Table des figures

- Figure 1 : Dessin représentant une « recommandaresse » donnant le sein à un enfant.
- Figure 2 : Buvard publicitaire des années 1950.
- Figure 3 : Schéma anatomique de la glande mammaire.
- Figure 4 : Evolution de la glande mammaire au cours de la vie.
- Figure 5 : Schémas général représentant les mécanismes de la production du lait réalisée par l'auteur.
- Figure 6 : Les mécanismes de régulation centrale et périphérique de la sécrétion de la prolactine réalisée par l'auteur.
- Figure 7 : Dimérisation et activation du récepteur à la prolactine.
- Figure 8 : La cascade de messages intra-cellulaire impliquée lors de l'activation du récepteur de la prolactine.
- Figure 9 : Le schéma de Héring réalisé par l'auteur.

Table des tableaux

Tableau 1 : Evolution du taux d'allaitement en France entre 1995 et 2012.

Tableau 2 : Taux d'allaitement en Europe en 2003.

Tableau 3 : Les raisons données par les mères pour ne pas allaiter.

Tableau 4 : Les médicaments contre-indiqués lors de l'allaitement et le risque potentiel pour l'enfant.

Tableau 5 : Résultats de l'étude bromocriptine contre cabergoline.

Tableau 6 : Les contre-indications à l'utilisation des dérivés de l'ergot de seigle.

Tableau 7 : Les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques du Cytochrome P450 3A4

Tableau 8 : Protocole d'inhibition de la lactation proposé par le CNGOF en 2007.

Tableau 9 : Les médicaments homéopathiques utilisés dans l'inhibition de la montée laiteuse.

Tableau 10 : Médicaments homéopathiques utilisés dans le traitement des symptômes liés à la montée de lait.

Tableau 11 : Le choix de la méthode médicamenteuse d'inhibition de la lactation par les services de maternité français en 2011.

Tableau 12 : Résultats obtenus au CHU de Toulouse sur la nouvelle prise en charge des femmes qui n'allaitent pas.

Tableau 13 : Description générale des cas de pharmacovigilance liés aux dérivés de l'ergot de seigle dans l'indication d'inhibition de la lactation notifiés au CRPV d'Angers.

Tableau 14 : Liste des pays européens utilisant la bromocriptine avec une AMM dans l'inhibition de la lactation.

Tableau 15: Table de décision combinant les critères chronologiques.

Tableau 16: Table de décision combinant les critères sémiologiques.

Tableau 17: Table de décision du score bibliographique.

Tableau 18: Table de décision combinant les critères chronologiques et sémiologiques.

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé
CHU	Centre hospitalier universitaire
CMDh	Groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées - humain
CNGOF	Collège national des gynécologues obstétriciens français
CRAT	Centre de référence sur les agents tératogènes
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
ECG	Electrocardiogramme
EMA	European medicines agency
EVA	Echelle visuelle analogique
FDA	Food and drug administration
GABA	Acide gamma amino butyrique
GAP	Gonadotrophin releasing hormone associated peptide
HAS	Haute autorité de santé
IMAO	Inhibiteurs de la monoamine oxydase
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
ORL	Oto-rhino-laryngologie

PNNS	Plan National Nutrition Santé
PRAC	Pharmacovigilance risk assessment commette
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
TRH	Thyrotropin-releasing hormone
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VIP	Vaso-intestinal peptide

Introduction

Au mois d'août de l'année 2012, deux patientes présentes dans le service de suites de couche du CHU de Angers ont présenté des effets indésirables graves à un jour d'intervalle chacune. L'enquête de pharmacovigilance a suspecté la bromocriptine, une molécule dérivée d'un champignon microscopique parasitant les céréales (le champignon est appelé l'ergot de seigle) comme responsable de ces effets indésirables dans les deux cas.

Ces deux femmes ont présenté un accident vasculaire cérébral qui leur a laissé des séquelles neurologiques importantes nécessitant une rééducation après leur sortie de la maternité.

Suite à ces deux cas d'effets indésirables graves, le protocole de prise en charge de l'inhibition de la lactation chez les femmes ne souhaitant pas allaiter a été revu au CHU d'Angers. Auparavant la bromocriptine était proposée en première intention et la dihydroergocryptine était proposée si la bromocriptine était contre-indiquée. Désormais il a été décidé de ne plus utiliser la bromocriptine et de proposer uniquement la dihydroergocryptine commercialisée sous la spécialité du Vasobral®. Malheureusement, le retrait de lots de Vasobral® par le laboratoire Chiesi pour des raisons d'instabilité a mis fin à l'utilisation des traitements inhibiteurs de la lactation dans le service de suites de couches (1).

C'est dans ce contexte qu'est né ce travail de recherches dans le but de trouver des méthodes alternatives afin de prendre en charge au mieux les patientes ne souhaitant pas allaiter. L'objectif est d'obtenir la satisfaction des patientes en suites de couches tout en prenant le moins de risques possibles pour elles.

Nous aborderons donc le sujet en trois parties. Un rappel de la physiologie de la lactation est d'abord nécessaire avant de répertorier les moyens pharmacologiques et non pharmacologiques pouvant être utilisés pour la prise en charge des femmes ne souhaitant pas allaiter. Ainsi nous verrons qu'il existe des traitements inhibiteurs de la lactation et des traitements symptomatiques de la congestion mammaire dont peuvent souffrir ces femmes. Enfin dans une dernière partie, nous réaliserons une étude des cas de pharmacovigilance autour des dérivés de l'ergot de seigle et nous réaliserons un état des lieux de l'utilisation de ces dérivés de l'ergot de seigle en France et à l'étranger.

Partie 1 : Histoire et physiologie de la lactation

I- L'inhibition de la lactation : une pratique historique (2)

1- L'apparition de l'allaitement par autrui

L'allaitement pour nourrir les nouveau-nés a de tout temps existé. C'est avec les classes riches des sociétés qu'apparaît l'allaitement par autrui. C'est ainsi que les riches Egyptiennes, Grecques, Romaines, les princesses et les épouses de Seigneurs faisaient allaiter leurs enfants par des esclaves. Cette pratique devenait simple puisqu'à ces époques, en l'absence de méthode contraceptive, les femmes enchaînaient généralement les grossesses. De cette manière il y avait toujours dans l'entourage un sein nourricier.

2- Les « recommandaresses »

Progressivement sont apparues de véritables « nourrices professionnelles », à qui on donnait un salaire contre ce sein nourricier. On en retrouve déjà la trace dans la Bible avec le bébé Moïse qui est nourri par une nourrice contre salaire.

Au XIII^{ème} siècle, en France, de nombreuses jeunes femmes des campagnes se présentent à la capitale afin d'élever de jeunes enfants contre rémunération. Ces femmes logeaient alors, soit dans des hostelleries tenues par des religieuses, ou bien dans maisons tenues par des « recommandaresses ». La profession de « recommandaresse » fut créée dans le but de mettre en relation les jeunes campagnardes et les familles avec un nouveau-né à placer. L'Etat plaça cette profession sous surveillance en raison du risque de trafic non négligeable.

A l'époque de Louis XIV il devient de plus en plus courant d'envoyer ses enfants en nourrice pour deux raisons principales : les femmes travaillant avec leur

mari doivent continuer à travailler pour maintenir le revenu du foyer, et l'Eglise conseille aux femmes d'éloigner leur enfant pour pouvoir pleinement satisfaire au devoir conjugal. C'est alors que les professions de nourrice et recommandaresse vont devenir totalement encadrées par de nouvelles réglementations fixant les prix, les droits perçus, les devoirs des parents et ceux des nourrices. Dès lors, les parents doivent payer la nourrice sous peine de prisons, les nourrices ne peuvent prendre en charge qu'un seul nourrisson à la fois sous peine d'être condamnées au fouet, elles doivent signaler à leur curé la présence du nourrisson ainsi que les noms et adresse de ses parents et les recommandaires sont placées sous la tutelle du lieutenant de police. Ces mesures ayant pour objectif principal de diminuer la mortalité considérable des enfants en nourrice à l'époque.



Figure 1 : Dessin représentant une « recommandairesse » donnant le sein à un enfant (3)

3- Les découvertes de Pasteur et l'alimentation par le lait de vache

Dans la deuxième moitié du XIX^{ème} siècle, grâce aux découvertes de Pasteur concernant la stérilisation du lait et des biberons, on développe l'alimentation du nouveau-né par le lait de vache. En 1945 une ordonnance visant à protéger les enfants de moins de cinq ans incite les parents à nourrir leurs enfants au lait de vache ou au lait industriel.

Aujourd'hui, on a recours aux laits maternisés à base de lait de vache, généralement en poudre, dont la composition a été modifiée pour se rapprocher le plus possible de la composition du lait maternel. Par ailleurs, depuis la création des banques de lait en 1945, on réserve le lait maternel aux enfants prématurés ou de petit poids.



Figure 2 : Buvard publicitaire des années 1950 (4)

L'Histoire nous démontre qu'à travers les siècles de nombreuses femmes n'ont pas pu ou n'ont pas voulu allaiter leurs enfants. Aujourd'hui seulement 60 % des femmes choisissent l'allaitement maternel à la maternité (5). La prise en charge de l'inhibition de la lactation en post-partum a donc sa place dans la vie des femmes.

II-Physiologie de la lactation

1- La glande mammaire (6)

La glande mammaire n'est pas une glande de l'appareil reproducteur mais une glande accessoire servant à nourrir l'enfant. Le développement maximal de cette glande intervient vers l'âge de 20 ans. Elle commence à s'atrophier vers l'âge de 40 ans mais cette atrophie s'accentue après la ménopause. La glande mammaire subit aussi de nombreux changements en termes de taille et d'activité fonctionnelle au cours de la vie, des grossesses et des lactations possibles.

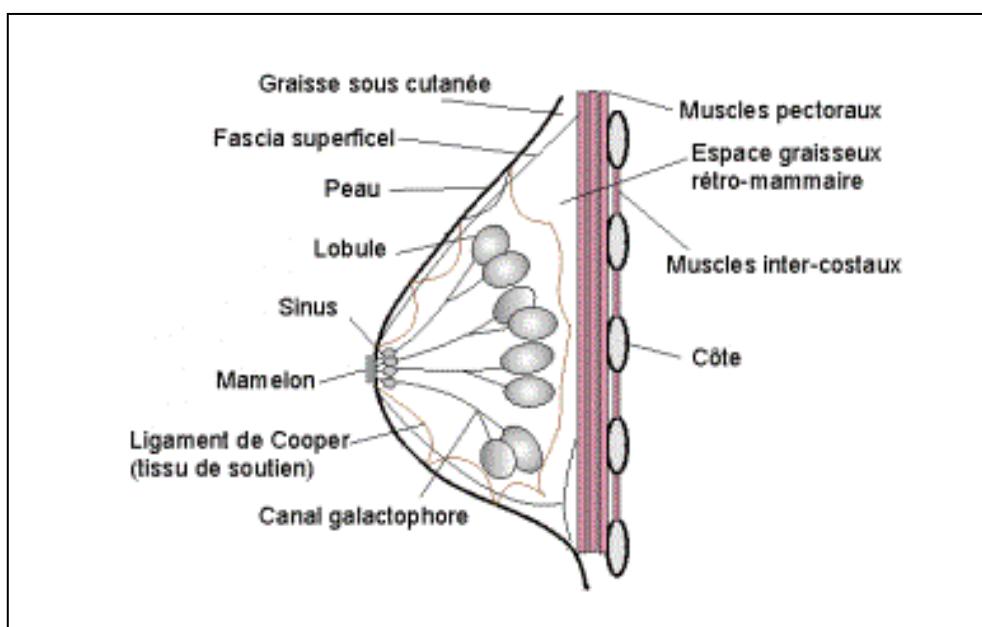


Figure 3 : Schéma anatomique de la glande mammaire (7).

Histologiquement la glande mammaire est une glande exocrine, composée, tubulo-alvéolaire avec 15 à 20 lobes, tous drainés par leur propre canal galactophore collecteur s'abouchant à la peau au niveau de la papille mammaire appelée aussi le mamelon. Les lobes sont séparés entre eux par du tissu conjonctif dense et du tissu adipeux en quantité variable. Chaque lobe est constitué de lobules eux-mêmes constitués de tubulo-alvéoles représentant la partie sécrétrice de la glande. A l'intérieur du mamelon chaque canal galactophore est légèrement dilaté formant un sinus galactophore.

a- La glande inactive

Les canaux galactophores, courts à la naissance, s'allongent lors de la puberté sous l'influence des hormones ovaraines. Les alvéoles apparaissent sous forme de masses sphériques de cellules épithéliales mais n'ont pas de lumière. Des cellules myoépithéliales se forment autour de chaque alvéole en formation. Au cours des cycles menstruels successifs il n'y a pas de réels bouleversements de cette structure. La tension des seins pouvant être ressentie par les femmes à la moitié du cycle est probablement due à de l'œdème provoqué par l'augmentation du débit sanguin.

b- La glande active

Les importantes modifications de la glande mammaire observées pendant la grossesse sont la conséquence des taux élevés d'œstrogènes et de progestérone. Le système canalaire s'allonge et se ramifie avec une croissance rapide. Les alvéoles préexistantes s'accroissent tandis que d'autres nouvelles prolifèrent. Les alvéoles possèdent une véritable lumière. Ces changements s'accompagnent d'une infiltration croissante du stroma par des lymphocytes, des plasmocytes et des éosinophiles. La forme des cellules épithéliales varie de cylindrique à cubique. Des

gouttelettes de lipides s'accumulent dans le cytoplasme des cellules et dans la lumière. Au niveau cellulaire, on retrouve des citernes de réticulum endoplasmique granulaire dans le cytoplasme basal et un important appareil de Golgi supranucléaire. On peut identifier deux types de sécrétions différentes : des vésicules contenant de multiples petites granulations denses et de grosses gouttelettes de lipides. Les vésicules naissant au niveau de l'appareil de Golgi contiennent des protéines. Elles fusionnent alors avec la membrane apicale de la cellule et déchargent leur contenu dans la lumière. Les gouttelettes de lipides fusionnent entre elles pour former de grosses gouttelettes qui se projettent dans la lumière de l'alvéole.

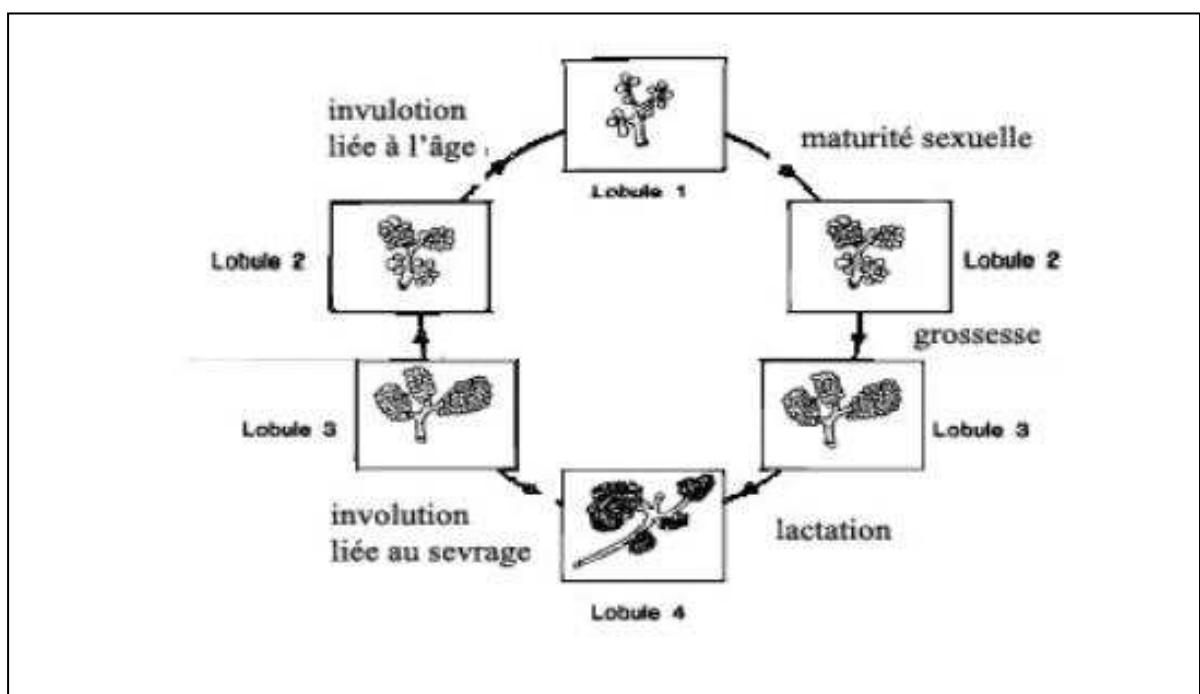


Figure 4 : Evolution de la glande mammaire au cours de la vie (8).

Cette croissance des alvéoles débute dans les premières semaines de grossesse et se poursuit lors du relais hormonal par le placenta. Vers la fin de la grossesse les cellules sécrètent un liquide riche en protéines : le colostrum. Celui-ci s'accumule dans les cavités alvéolaires. La sécrétion du lait est inhibée par une

hormone hypophysaire, la Prolactine Inhibiting Factor (PIF). Après la délivrance il y a une chute de la PIF induisant la sécrétion de prolactine par l'hypophyse qui entraîne elle-même la production lactée.

2- La lactogenèse (9) (10)

a- La lactogenèse de type I

La lactogenèse de type I débute au milieu de la période de grossesse. La différenciation sécrétoire débute par une augmentation de l'expression de certains ARN messagers codant pour plusieurs protéines du lait et pour plusieurs enzymes impliquées dans la production du lait. C'est alors que les gouttelettes graisseuses présentes dans les cellules mammaires augmentent en taille jusqu'à en occuper une majeure partie du volume. Le glande mammaire se met ensuite au repos jusqu'à l'accouchement où la chute brutale du taux de progestérone circulante déclenche la lactogenèse de type II.

b- La lactogenèse de type II

La lactogenèse de type II est déclenchée lors de l'accouchement par la chute du taux de progestérone circulant dans le sang de la mère grâce à l'expulsion du placenta. Cette chute du taux de progestérone permet de lever l'action inhibitrice que cette hormone exerçait sur la prolactine. La production de prolactine permet de déclencher la sécrétion du lait. Cette phase de la lactation sera maintenue tant qu'il y aura production de prolactine (hormone de la production du lait) et une évacuation mécanique du lait du sein.

3- Les premiers jours de la lactation (10)

Lors de la première semaine de lactation on observe une grande modification de la production du lait en termes de quantité et de qualité. Le premier jour post-partum la production lactée n'est que d'environ 100mL mais la quantité de lait produit devient très importante à partir de la 36^{ème} heure après l'accouchement et se stabilise au 4^{ème} jour après l'accouchement autour de 500mL par jour. Cette augmentation rapide de la production de lait se déroulant aux alentours du 3^{ème} jour après l'accouchement est appelée montée laiteuse.

Le lait subit aussi une modification qualitative importante lors de cette première semaine après l'accouchement avec une diminution de la concentration en chlorure et en sodium associée à une augmentation de la concentration en lactose très rapide. Durant les deux premiers jours après l'accouchement le lait maternel est appelé colostrum. Ce colostrum de couleur jaune orangée et de consistance épaisse est donc sécrété en petite quantité avant la montée laiteuse. Il présente une concentration élevée en immunoglobulines A, en lactoferrine et en oligosaccharides. Ces molécules contenues en grandes quantités dans le colostrum lui confèrent des propriétés protectrices contre les infections. Ce colostrum possède néanmoins une faible valeur nutritive en raison de la faible quantité produite et transmise au nouveau-né.

4- Mécanismes, régulation et production de lait

a- Mécanismes endocrines (11)

La succion du mamelon et de l'aréole, richement innervés, par le nouveau-né ou bien l'action d'un tire-lait déclenche des stimuli nerveux en direction d'une structure du cerveau, l'hypothalamus. Cette stimulation hypothalamique entraîne la

sécrétion de deux hormones à partir de l'hypophyse : la prolactine et l'ocytocine. C'est l'action concomitante de ces deux hormones qui permet une éjection du lait après un temps de latence, temps nécessaire pour obtenir une réponse du cerveau. Lorsque l'allaitement est bien mis en place il peut arriver qu'à l'entente seule des cris de l'enfant aux heures des repas la mère ressent le déclenchement de la production du lait et son éjection sans avoir eu besoin de stimuli physiques. D'autre part, il faut signaler que la sécrétion de prolactine est proportionnelle à la stimulation du mamelon et de l'aréole.

La prolactine est à l'origine de la fabrication du lait par l'intermédiaire des cellules sécrétrices du lait contenues dans les alvéoles. Les mécanismes de régulation de la synthèse et de la sécrétion de cette hormone seront abordés dans un paragraphe suivant.

L'ocytocine agit sur la contraction des cellules myoépithéliales entourant les alvéoles. Cette action contractile provoque une éjection du lait.

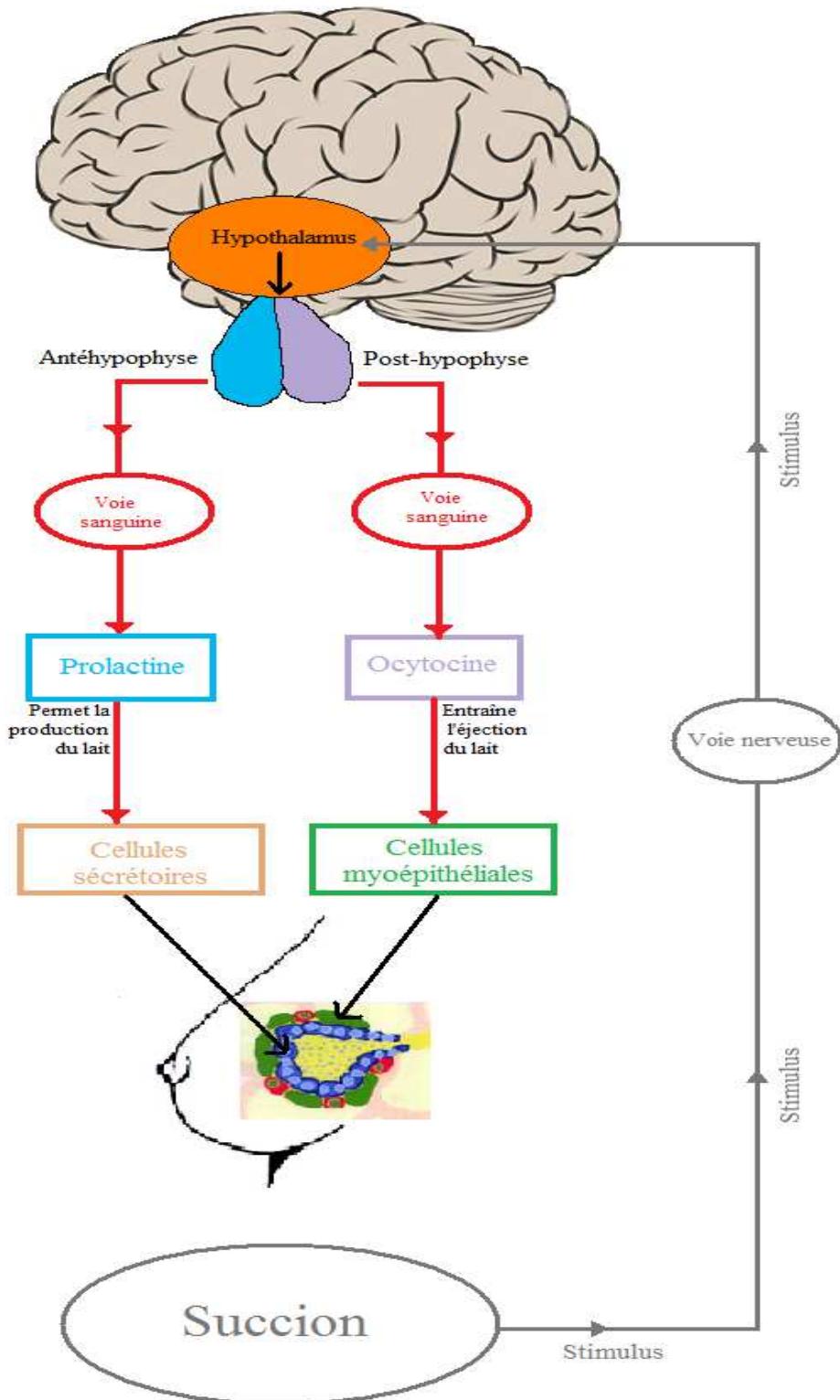


Figure 5 : Schémas général représentant les mécanismes de la production du lait.

b- Mécanismes autocrines

Une protéine contenue dans le lait permet la régulation autocrine de la production du lait. En effet lorsque les alvéoles sont remplies de lait maternel, la protéine FIL (Feedback Inhibitor of Lactation) présente dans le lait permet de freiner la production de ce lait. L'action combinée des alvéoles remplies de lait et de l'arrêt de la stimulation du mamelon par le nouveau-né permet donc l'arrêt de la production du lait. On peut aussi effectuer un parallèle avec l'engorgement mammaire lorsqu'une femme n'allait pas. Dans cette situation le sein gorgé de lait réduit la production de lait jusqu'à l'arrêt total de cette sécrétion.

5- La prolactine (12) (13)

La prolactine est une hormone importante puisqu'elle est à l'origine de la fabrication du lait. Nous allons approfondir les mécanismes de fonctionnement de cette hormone puisque ce sont ces mêmes mécanismes qui seront la cible des dérivés de l'ergot de seigle dans le traitement de l'inhibition de la lactation lors de la période du post-partum. Les dérivés de l'ergot de seigle seront abordés dans une autre partie.

a- La synthèse de prolactine

Les cellules qui produisent la prolactine, appelées cellules lactotropes, occupent 20 % à 50 % de la population cellulaire de l'hypophyse et sont majoritairement localisées dans l'antéhypophyse. Les rôles principaux de cette hormone de 199 acides aminés (23 kDa) sont la stimulation de la croissance de la glande mammaire et la production de lait.

Le gène codant pour la prolactine est situé sur le chromosome 6. Il résulte de la duplication d'un gène ancestral commun à plusieurs hormones apparentées dont

l'hormone de croissance. La prolactine est d'abord produite sous forme de précurseur, la préprolactine permettant son transport dans la cellule lactotrope, puis la prolactine se retrouve rapidement dans la circulation sanguine après un processus d'exocytose. La prolactine n'est pas stockée dans la cellule lactotrope. Plusieurs isoformes résultant d'une protéolyse ont été identifiées. L'isoforme principalement retrouvée dans la circulation sanguine est la prolactine monomérique et oxydée. D'autres isoformes existent notamment en dimérisation ou en assemblage avec des immunoglobulines. Ces isoformes sont également appelées respectivement « big prolactine » ou « big big prolactine ».

Il est à noter qu'il a été établi qu'une partie de la prolactine n'est pas synthétisée par les cellules lactotropes mais par des tissus périphériques tels que la glande mammaire, le cerveau, la prostate chez l'homme ou bien encore les cellules lymphocytaires. Les mécanismes de production et de régulation de cette prolactine produite par des tissus extra-hypophysaire sont encore très mal connus.

b- Régulation de la synthèse et de la sécrétion de la prolactine

Les mécanismes de régulation de la synthèse et de la sécrétion de la prolactine impliquent une structure centrale, l'hypothalamus, et des structures périphériques, les gonades et la thyroïde. Il faut noter qu'il existe un mécanisme de rétrocontrôle de la sécrétion de la prolactine par elle-même par l'intermédiaire d'un mécanisme paracrine.

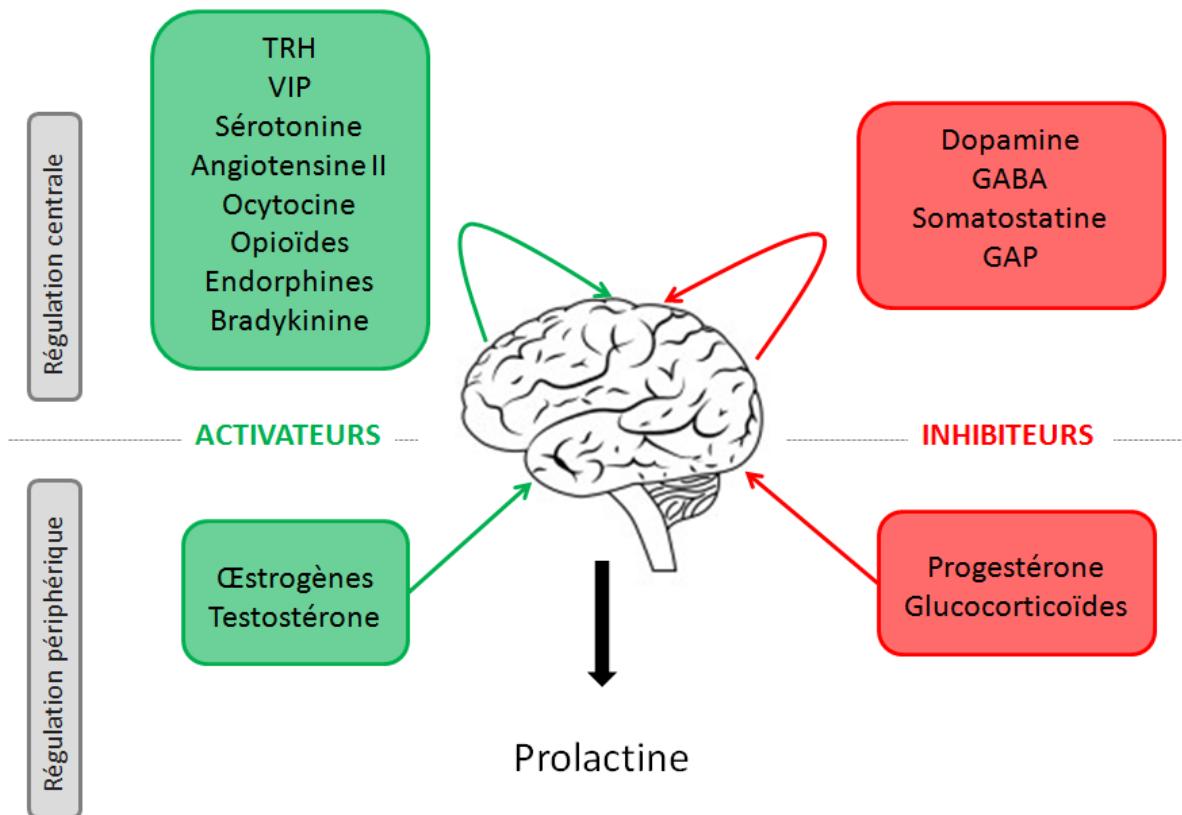


Figure 6 : Les mécanismes de régulation centrale et périphérique de la sécrétion de la prolactine.

Les facteurs inhibiteurs hypothalamiques :

- **La dopamine** joue le rôle de ce qu'on appelait autrefois le Prolactin Inhibiting Factor (PIF). C'est le principal régulateur de la régulation de la sécrétion de la prolactine. Synthétisée au niveau hypothalamique, cette hormone se lie aux récepteurs dopaminergiques de type D2 des cellules lactotropes entraînant une inhibition de la synthèse de prolactine.
- **L'acide gamma-amino-butyrique (GABA)** se fixe sur des récepteurs gabaergiques présents à la surface des cellules lactotropes et inhibe la sécrétion de prolactine.

- La somatostatine est un peptide produit par l'hypothalamus. Il est plus connu pour son action la libération de l'hormone de croissance. Cependant il apparaît qu'il inhibe aussi la libération de la TSH (Thyroïd Stimulating Hormon) et de la prolactine.
- La Gonadotrophin releasing hormone associated peptide (GAP) inhibe la sécrétion de prolactine à des doses très faibles.

Les facteurs stimulateurs hypothalamiques :

- La thyrotropin realising hormone (TRH), principalement connue pour son action sur la libération de la TSH, est un tripeptide hypothalamique ayant une double action sur la prolactine. En effet c'est un puissant activateur de la prolactine qui augmente la sécrétion de la prolactine mais aussi sa synthèse dans les cellules lactotropes. Les récepteurs à la TRH situés sur les cellules lactotropes sont couplés à une phospholipase C qui induit la production d'inositol tri-phosphates entraînant la sortie de Ca^{2+} du reticulum endoplasmique. Cette augmentation de Ca^{2+} aboutit à la libération de prolactine.
- Le vaso-intestinal peptide (VIP) exerce une action sur la libération de prolactine via une stimulation de l'activité d'une enzyme : l'adénylate cyclase.
- La sérotonine stimule la sécrétion de la prolactine.
- L'Angiotensine II stimule la sécrétion de prolactine par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques situés à la surface des cellules lactotropes.

- D'autres facteurs augmentent la sécrétion de prolactine comme par exemple l'ocytocine, les opioïdes, les endorphines ou bien la bradykinine. Les mécanismes de cette régulation sont encore mal connus.

Les facteurs inhibiteurs périphériques

- **La progestérone** jouerait plusieurs rôles sur la prolactine. Ainsi elle supprimerait la formation des récepteurs à la prolactine tout en diminuant le nombre de récepteurs aux œstrogènes stimulateurs. Il en résulte une diminution de la libération de prolactine par les cellules lactotropes. La sécrétion de prolactine augmente donc au cours de la grossesse sous l'action des œstrogènes mais elle reste ralentie par l'action de la progestérone.
- **Les glucocorticoïdes** exercent un effet inhibiteur sur la sécrétion de prolactine de même que la vitamine D3

Les facteurs stimulateurs périphériques :

- **Les œstrogènes** stimulent la sécrétion de prolactine. C'est ainsi que les œstrogènes entraînent chez la femme enceinte une augmentation physiologique de la sécrétion de prolactine pendant la grossesse. L'œstradiol entraîne, par l'intermédiaire d'une action directe au niveau du gène codant pour la prolactine, une augmentation de la production de prolactine et donc une hypertrophie des cellules lactotropes.
- **La testostérone** entraîne une augmentation de la sécrétion de la prolactine par un effet indirect via une aromatisation de la testostérone en œstrogènes.

c- Les rythmes de sécrétion de la prolactine

La sécrétion de la prolactine est pulsatile comme de nombreuses hormones hypophysaires. De plus, cette sécrétion s'effectue selon un rythme circadien. De cette manière la sécrétion augmente 30 minutes à une heure après l'endormissement, atteint un maximum au cours du sommeil et passe par un minimum une à deux heures après le réveil. Par ailleurs le stress provoque des pics de sécrétion de prolactine mais lors de la grossesse le taux de prolactine sanguin devient insensible au stress. D'autres événements peuvent aussi augmenter le taux de prolactine transitoirement comme un rapport sexuel, une hypoglycémie ou un exercice physique.

Chez la femme le taux de prolactine augmente à la puberté. Lorsque la femme est normalement réglée le taux de prolactine reste constant au cours du cycle malgré les variations du taux d'oestrogènes présent dans le sang. Cependant certaines études tendent à montrer qu'il existe une variation minime du taux de prolactine qui est toutefois corrélée avec la variation du taux d'oestrogènes.

Au cours de la grossesse le taux de prolactine commence à augmenter dès le premier trimestre et ce taux s'élève progressivement jusqu'à la fin de la grossesse où ce taux est environ dix fois supérieur à celui obtenu avant la grossesse. Cette augmentation d'activité de l'antéhypophyse s'accompagne d'un doublement du volume de celle-ci.

d- Récepteur et transmission du signal de la prolactine

Le récepteur à la prolactine, appelé aussi récepteur lactogénique, est transmembranaire. Ainsi il possède un domaine extra-cellulaire de 210 acides aminés interagissant avec l'hormone, un domaine transmembranaire de 24 acides

aminés et un domaine intra-cellulaire impliqué dans la transmission du message hormonal à la cellule cible. Ce dernier domaine est composé de 50 à 350 acides aminés selon les isoformes de récepteurs existants.

L'étape de fixation de la prolactine sur le domaine extra-cellulaire de son récepteur s'appelle l'activation du récepteur. Cela entraîne une dimérisation de ce récepteur avec un autre récepteur à la prolactine formant ainsi un homodimère. Interviennent ensuite de nombreuses kinases en intra-cellulaire dont on peut citer les principales : La kinase JAK2 et les MAP kinases. Cette cascade de réaction conduit à l'activation de gènes cibles à l'origine de nombreuses réactions biologiques.

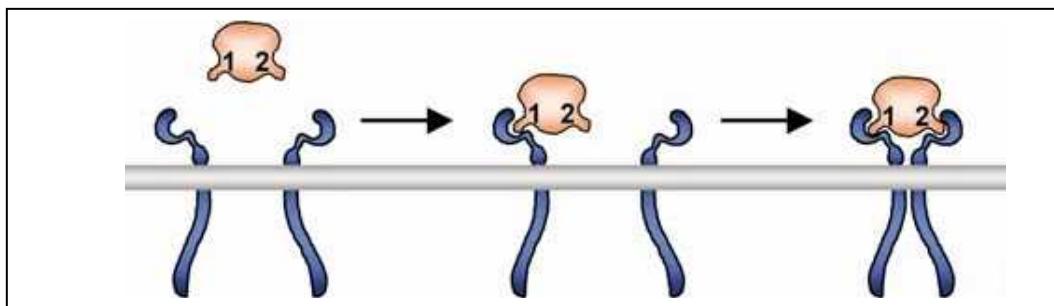


Figure 7 : Dimérisation et activation du récepteur à la prolactine (13)

Les récepteurs à la prolactine sont présents dans de très nombreux tissus. Chez l'Homme on connaît bien leur localisation dans les reins, les ovaires et les glandes mammaires. Certaines études menées *in vitro* chez l'animal ont montré un grand nombre de ces récepteurs au niveau du foie mais aussi au niveau des organes lymphoïdes (thymus, rate, ganglions et moelle osseuse).

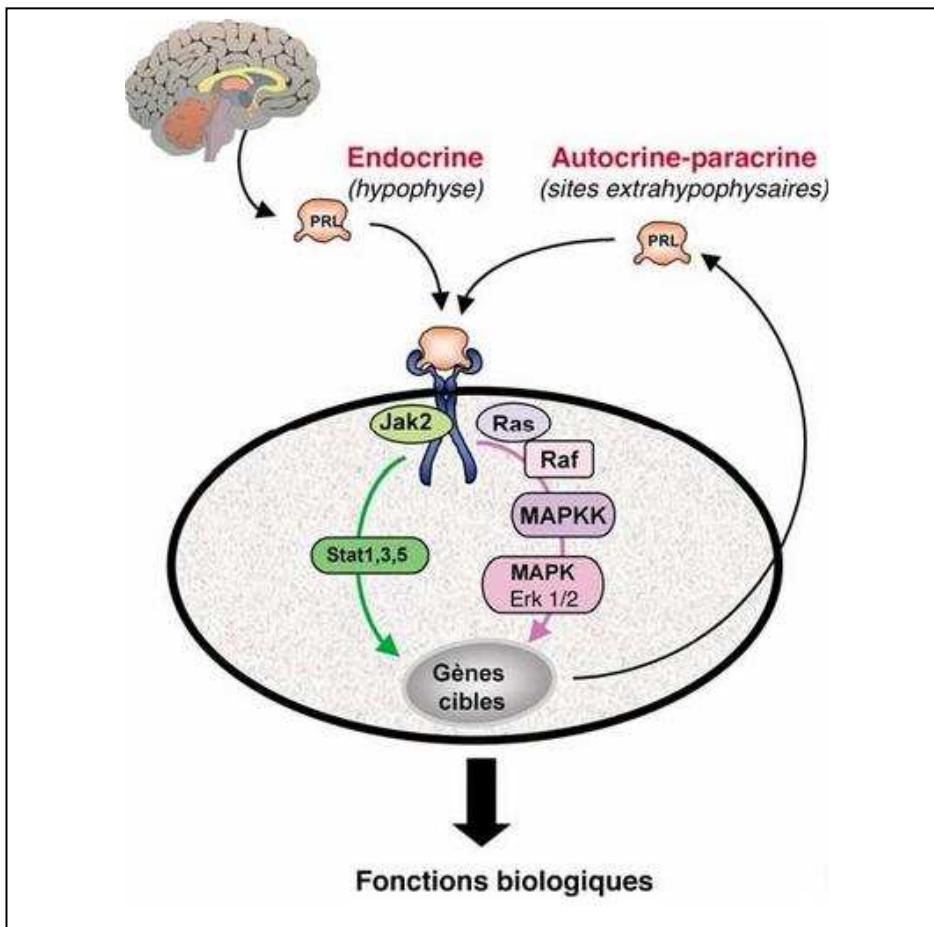


Figure 8 : La cascade de messages intra-cellulaire impliquée lors de l'activation du récepteur de la prolactine (13).

e- Actions biologiques de la prolactine

La lactation :

Au niveau mammaire la prolactine stimule la production des glucides, lipides et protéines du lait et le transport des ions en association avec l'insuline et le cortisol. Parmi les protéines produites les plus importantes, on peut citer la caséine, la β -lactoglobuline et la lactalbumine.

Les fonctions gonadotropes :

Lors de l'allaitement la prolactine inhibe l'ovulation entraînant un effet contraceptif à condition que le nombre de tétées et que leur durée soient suffisants. Chez la femme n'allaitant pas le taux de prolactine retrouve une valeur normale environ trois semaines après l'accouchement permettant une nouvelle ovulation 45 jours après cet accouchement.

III- Evolution en absence d'allaitement (14)

On peut remarquer que l'absence d'allaitement ne s'accompagne pas toujours d'une montée de lait douloureuse pour la patiente. Des études montrent qu'une absence de stimulation des seins et la non présentation du nouveau-né au sein suffit pour inhiber la montée de lait chez 60 à 70 % des femmes. Cependant parmi les femmes présentant une montée de lait certaines peuvent présenter des complications. Ainsi 30 % des femmes qui n'allaitent pas présentent une congestion mammaire, 40 % souffriront de douleurs et 10 % sont atteintes d'une inflammation. La douleur est le symptôme prédominant. Elle peut être prise en charge par de simples antalgiques, des anti-inflammatoires ou par l'application de froid.

1- La congestion mammaire et l'engorgement mammaire

La congestion mammaire intervient environ trois jours après l'accouchement et touche 30 % des femmes n'allaitant pas. Les seins deviennent tendus et durs. La congestion peut faire suite à un engorgement mammaire. Très fréquent, il découle d'une stase vasculaire et lymphatique entraînant un œdème des tissus interstitiels. Les seins sont alors tendus et très douloureux. Ces symptômes interviennent lors de la montée de lait en absence d'allaitement mais aussi lorsqu'un allaitement n'est pas

arrêté progressivement. Seule une évacuation du lait produit permet un soulagement des douleurs liées à l'engorgement mammaire. Cette évacuation peut être permise à l'aide d'application de chaleur sur les seins ou bien d'une douche chaude. Des massages légers des seins favoriseront aussi un drainage du lait mais il faut veiller à ne pas trop manipuler les seins qui s'en trouveraient stimulés, accentuant encore plus le phénomène d'engorgement mammaire. Des anti-inflammatoires peuvent aussi être prescrits.

2- La mastite

La mastite inflammatoire appelée aussi lymphangite provient d'un engorgement mammaire non traité et touche environ 10 % des femmes. Les seins sont alors douloureux de manière uniforme et diffuse. On peut observer une trainée inflammatoire rouge très sensible à la palpation. La patiente est aussi fiévreuse et fatiguée. Dans ce cas le repos et l'alimentation sont prescrits avec des anti-inflammatoires et des antalgiques.

3- L'abcès du sein

L'abcès du sein ou mastite infectieuse reste une complication exceptionnelle qui résulte d'une infection bactérienne. L'abcès du sein fait suite à une mastite inflammatoire non traitée après environ trois jours. Le lait qui peut s'écouler est alors purulent, c'est ce qu'on appelle le signe de Budin. Lors d'un abcès du sein la fièvre est élevée et la douleur très importante est lancinante et insomniante. L'abcès est ressenti à la palpation comme un noyau dur, fluctuant, très sensible à la palpation. Le traitement est alors chirurgical accompagné d'une antibiothérapie adaptée. Le germe le plus souvent responsable est le staphylocoque.

Partie 2 : L'inhibition de la lactation

I- L'inhibition de la lactation est un choix

Le taux d'allaitement en France est en nette augmentation puisque le taux d'allaitement exclusif entrepris à la maternité passe de 40 % en 1995 à 60 % en 2012 (5) (15). En effet l'allaitement est de plus en plus encouragé par les autorités et les mouvements tels que la lecheleague qui compte de plus en plus d'adeptes. C'est dans ce sens que l'OMS et le PNNS en France prônent un allaitement exclusif pendant les six premiers mois de vie de l'enfant (16) (17). Mais le taux d'allaitement français reste l'un des plus bas d'Europe, loin derrière les taux proches de 100% des pays nordiques (5) (18) (19) . De nombreuses femmes françaises font donc le choix de ne pas allaiter.

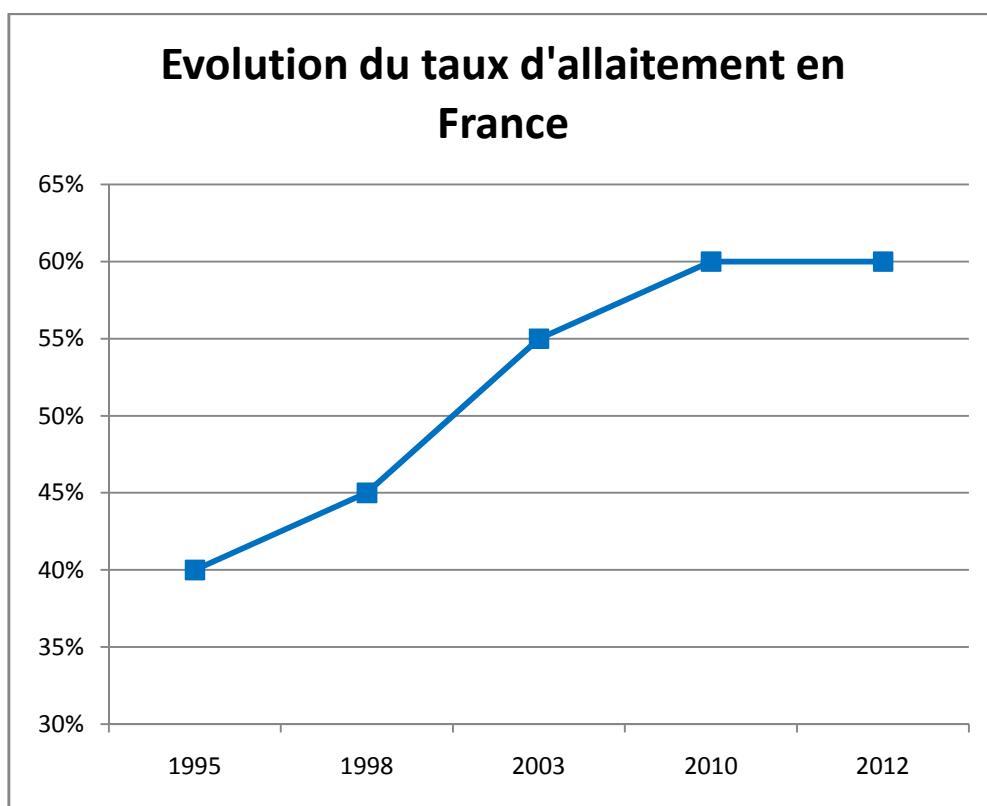


Tableau 1 : Evolution du taux d'allaitement en France entre 1995 et 2012.

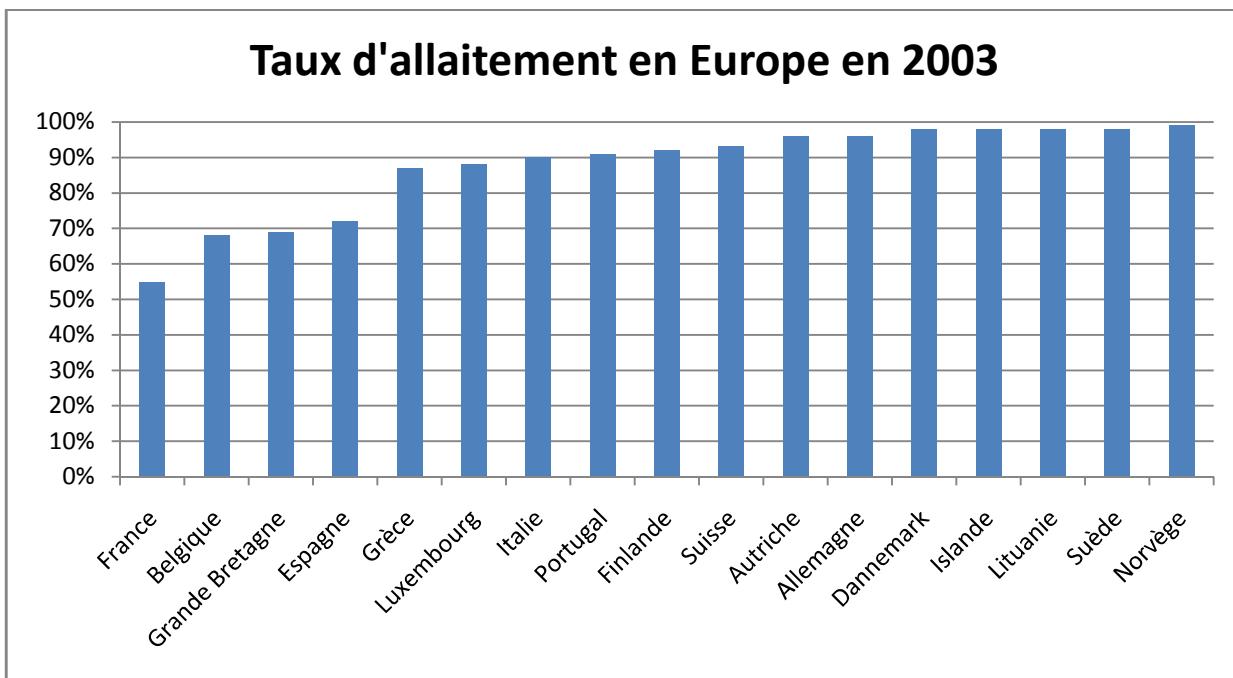


Tableau 2 : Taux d'allaitement en Europe en 2003.

1- Un choix personnel

L'allaitement doit rester un choix personnel devant échapper à la pression sociale. Il convient aux futurs parents de décider eux-mêmes quelle solution sera la meilleure à la fois pour eux et pour leur enfant. De nos jours, l'épanouissement dans le travail et la notion d'indépendance sont de plus en plus prises en compte dans le choix des femmes vis-à-vis du mode d'alimentation du nouveau-né. La décision d'allaiter doit résulter d'une envie du couple et plus particulièrement de la mère pour que le nourrisson se sente bien. Un allaitement mal vécu peut s'avérer délétère pour la mère et l'enfant. Il faut garder à l'esprit que la décision finale des parents ne doit pas être jugée, mais doit être accompagnée. Malheureusement aujourd'hui les mouvements pro-allaitement et une partie du corps médical culpabilisent parfois par leurs discours les femmes n'ayant pas choisi l'allaitement maternel. On peut aussi noter qu'une femme ne désirant pas allaiter peut tout de même effectuer une tétée

d'accueil lors de la naissance de l'enfant. Cette tétée n'aura pas d'influence sur la montée de lait à suivre.

2- De nombreux obstacles culturels, sociologiques et psychologiques à l'allaitement

Il existe de nombreux obstacles à l'allaitement. Les raisons données par les mères pour ne pas allaiter sont diverses. La praticité et la facilité de l'allaitement est leur premier argument. Arrivent en deuxième position la pudeur et la peur de la douleur (20).

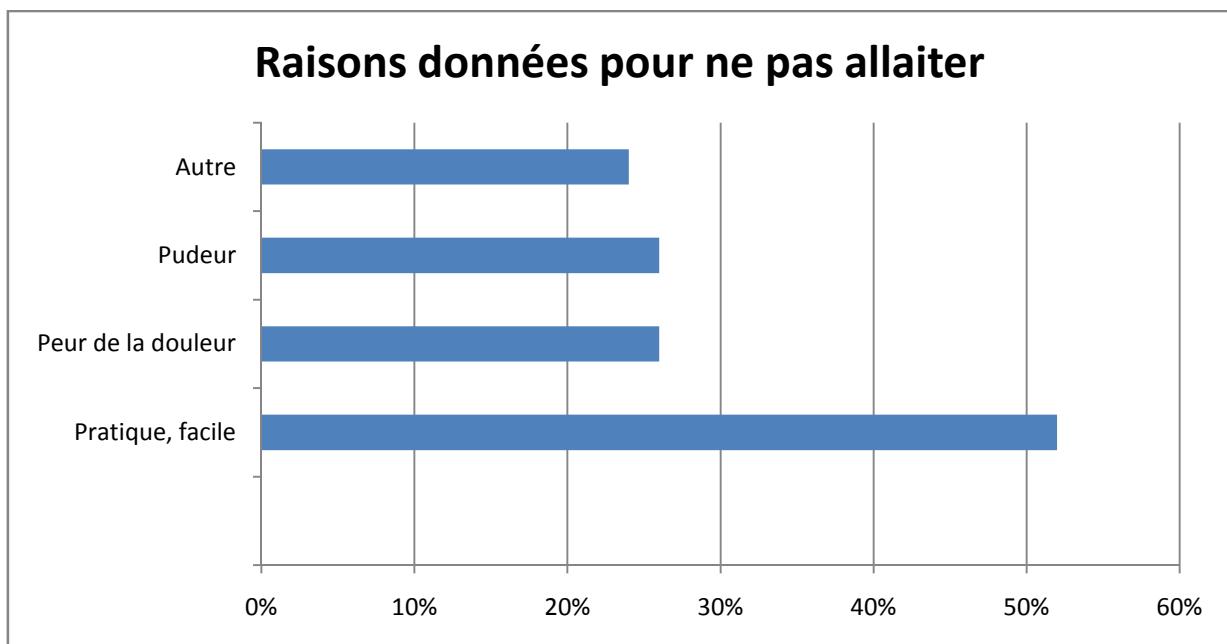


Tableau 3 : Les raisons données par les mères pour ne pas allaiter.

a- Les obstacles culturels (21)

Les femmes françaises restent très pudiques face à l'allaitement. Il est très rare de voir dans les films, publicités, photos, magazines et autres, des femmes en train d'allaiter leur enfant. On verra donc plus souvent une mère nourrir son enfant avec un biberon. On peut aussi souligner que les jouets et poupons pour petites filles

sont le plus souvent associés à un accessoire, le biberon. Le choix d'alimentation du nouveau-né résulte souvent de l'imitation, comme beaucoup d'autres activités humaines. La pudeur constatée face à l'allaitement n'incite donc pas les nouvelles jeunes mères à se tourner vers l'allaitement maternel. On peut aussi évoquer l'érotisation du sein de la femme qui provoque la honte d'allaiter en public et la crainte de se montrer. Ainsi l'érotisation du sein et la pudeur des femmes ne rendent pas l'allaitement maternel naturel aux yeux des femmes françaises.

Un autre obstacle important est représenté par la culture de la beauté du corps. De nombreuses femmes expriment la crainte de seins abîmés par l'allaitement maternel. Cette crainte est notamment accentuée par les médias dont les rares images d'allaitement montrent le plus souvent des femmes africaines aux seins flasques et pendants vivant dans des zones de famine. Cependant les spécialistes reconnaissent que les seins s'abîment le plus souvent en raison des brusques changements de volume au cours de la grossesse. Cet inconvénient peut aussi être atténué par l'utilisation d'un soutien-gorge adapté, de nombreuses tétées les premiers jours de vie de l'enfant et un sevrage en douceur.

b- Les obstacles sociologiques et psychologiques (22)

Une étude a été menée en 2003 auprès de 308 femmes dans le but d'identifier les facteurs qui influencent le mode d'alimentation du nouveau-né choisi par sa mère.

L'étude montre que le mode d'alimentation de la mère elle-même quand elle était bébé a une influence certaine sur son choix d'alimentation pour son enfant. Ainsi 69 % des femmes qui ont été allaitées au sein allaitent elles-mêmes leurs enfants. Par ailleurs, 72 % des femmes qui ont été nourries au biberon choisissent aussi le biberon pour nourrir leurs enfants.

Cette étude montre aussi qu'en fonction de l'âge de la mère il se dégage une tendance dans le choix d'allaiter ou non. 62 % des femmes de moins de 25 ans font le choix de l'alimentation au biberon alors que 71 % des femmes de plus de 35 ans préfèrent l'allaitement maternel pour leur enfant. Entre 25 et 35 ans il y a une égalité entre les deux choix. Cette étude montre donc que plus les mères sont âgées, plus elles se tournent vers l'allaitement.

L'origine géographique de la mère a aussi une importance dans le choix de l'alimentation du nouveau-né puisque 85 % des femmes étrangères (représentées en majorité par des africaines dans cette étude) choisissent l'allaitement maternel.

Le tabagisme a poussé 72 % des mères à choisir un allaitement artificiel. D'autre part, cette étude révèle que plus les femmes ont un emploi chronophage, plus elles préfèrent l'alimentation au biberon.

3- Un choix médical (23)

a- Les causes infectieuses

D'après la HAS, dans la majorité des infections ORL, pulmonaires et digestives courantes il n'y a pas d'indications à interrompre l'allaitement puisque la période de contagiosité maximale se situe avant l'apparition des symptômes. Il faut mieux poursuivre l'allaitement dans le but de transmettre à l'enfant, via le lait maternel, les anticorps produits par la mère. Par ailleurs la fièvre n'est pas non plus une indication à interrompre l'allaitement. Il faut seulement en rechercher la cause qui, elle, peut être une contre-indication à cet allaitement. C'est ainsi que dans de rares cas d'infections il y a contre-indications à l'allaitement maternel. Pour entraîner une contre-indication à l'allaitement l'agent infectieux doit non seulement passer dans le lait maternel mais aussi entraîner une infection via ce mode de contamination. Prenons pour exemple le virus de la rubéole. Celui-ci passe en effet

très bien dans le lait maternel mais n'entraîne qu'une rubéole asymptomatique via ce mode de contamination. Cependant certaines pathologies infectieuses représentent une contre-indication à l'allaitement.

Une étude de cohorte portant sur le risque de transmission du VIH chez les enfants allaités a été réalisée en 2001. Cette étude montre que le risque d'infection par le VIH est en lien avec la durée de l'allaitement. Ainsi, après 6 semaines d'allaitement le risque de transmission du virus est de 14,1 %. Ce risque passe à 19,5 % après 6 mois d'allaitement. C'est pourquoi l'allaitement maternel par des mères séropositives est contre-indiqué dans les pays industrialisés tandis que dans les pays où le niveau économique reste faible et où les conditions d'hygiène sont défavorables, notamment en matière d'eau potable, l'allaitement reste conseillé malgré le risque de transmission existent. En effet, dans ces pays, le risque de mortalité lié à l'alimentation de substitution est plus important que le risque de transmission du VIH (24).

b- Les pathologies et traitements de la mère (25) (26)

Le plus souvent ce n'est pas la pathologie qui contre-indique l'allaitement mais les traitements utilisés chez la mère. Il ne faut pas surévaluer les risques pour ne pas trop réduire les possibilités thérapeutiques. Il ne faut pas non plus sous-évaluer ce risque car cela pourrait porter atteinte au nourrisson.

De manière générale, pour estimer le risque lié à l'utilisation d'une molécule il faut prendre en compte de nombreux facteurs :

- Les facteurs liés à l'enfant tels que sa prématurité, son âge, un petit poids, ses pathologies possibles, l'allaitement exclusif ou non et la quantité de lait ingéré par jour.

- Les données pharmacocinétiques liées à la molécule: le passage d'une molécule dans le lait est d'autant plus important que la molécule est liposoluble, peu liée aux protéines plasmatiques, à demi-vie longue et possède de nombreux métabolites actifs. Il faut aussi prendre en compte la biodisponibilité de la molécule et le fait que la molécule peut être détruite par les enzymes du tube digestif de l'enfant.
- Les données cliniques liées à la molécule: elles sont souvent rares, cependant le fait qu'une molécule soit utilisée en thérapeutique dans la population pédiatrique peut apparaître rassurant quant à l'utilisation de cette molécule pour traiter la mère.
- Les facteurs maternels : la concentration plasmatique sera importante à relever et à mettre en lien avec la posologie. Le mode d'administration de la molécule sera aussi important.

Il est donc important d'évaluer le rapport bénéfices-risques à chaque nouvelle prescription à destination d'une mère allaitante. Toutefois, si la prescription est nécessaire, il est possible de conseiller à la patiente de prendre son traitement juste après une tétée afin de permettre une élimination maximale de la molécule avant la prochaine tétée. Par ailleurs, si certains traitements contre-indiqués avec l'allaitement doivent être utilisés de manière temporaire il faudra conseiller à la mère de tirer son lait afin de conserver les mécanismes de la lactation avant de le jeter.

Dans tous les cas il est possible de contacter les professionnels des CRPV qui se tiennent à la disposition des prescripteurs pour toute question concernant l'utilisation de traitements chez la femme allaitante. Par ailleurs il est aussi possible de consulter le site internet du CRAT qui informe sur les risques potentiels liés à l'utilisation de médicaments chez la femme allaitante.

Une autre situation peut parfois contre-indiquer un allaitement. Il s'agit du cas où la mère est végétalienne. L'alimentation végétalienne exclut tout aliment d'origine animale, y compris les œufs et le lait. Ce régime alimentaire expose la mère, et donc l'enfant, à de nombreuses carences pendant l'allaitement. On peut retenir notamment les carences en vitamine B12, vitamine D, fer, iodé et calcium (27).

c- Les pathologies du nouveau-né (28)

Une seule pathologie chez le nouveau-né contre-indique l'allaitement. Il s'agit d'une maladie métabolique et génétique, la galactosémie congénitale. Lors de cette maladie, le nourrisson présente un déficit en une enzyme : la galactose 1 phosphate uridyl transférase. L'incidence de ce déficit est de 1/40000 à 1/60000 dans les pays occidentaux. Cette anomalie du métabolisme du galactose se traduit par des difficultés alimentaires, un retard de croissance, un état léthargique et un ictere.

d- Les causes locales (29) (30)

L'allaitement ne peut être permis que si le sein reste intègre fonctionnellement. On peut alors se demander quel sera l'impact d'une chirurgie mammaire sur la possibilité future d'allaiter. Il existe peu d'études sur le sujet. Le risque de la chirurgie est la section des canaux laticifères et la section de certains nerfs du système nerveux autonome. Cependant le corps possède une faculté d'autoréparation de ces nerfs et des canaux laticifères. Plus une chirurgie sera effectuée en amont d'un allaitement moins il y aura de problèmes liés à cet allaitement. Il semble que le principal risque de la chirurgie soit une diminution de la lactation ne permettant pas un allaitement exclusif. C'est ainsi que les femmes ayant subi une chirurgie mammaire, toutes chirurgies confondues, ont trois fois plus de risque d'avoir une production de lait inadéquate que les femmes n'ayant pas subi de chirurgie.

Lors d'une chirurgie d'augmentation mammaire il existe plusieurs voies d'abord pour insérer l'implant. Seule la voie périaréolaire, peu pratiquée, peut représenter un risque sur un futur allaitement. Concernant la chirurgie de réduction mammaire, le principal problème qui peut survenir est en lien avec la technique chirurgicale. Un déplacement du mamelon par rapport au sein empêchera un allaitement.

II- Les dérivés de l'ergot de seigle

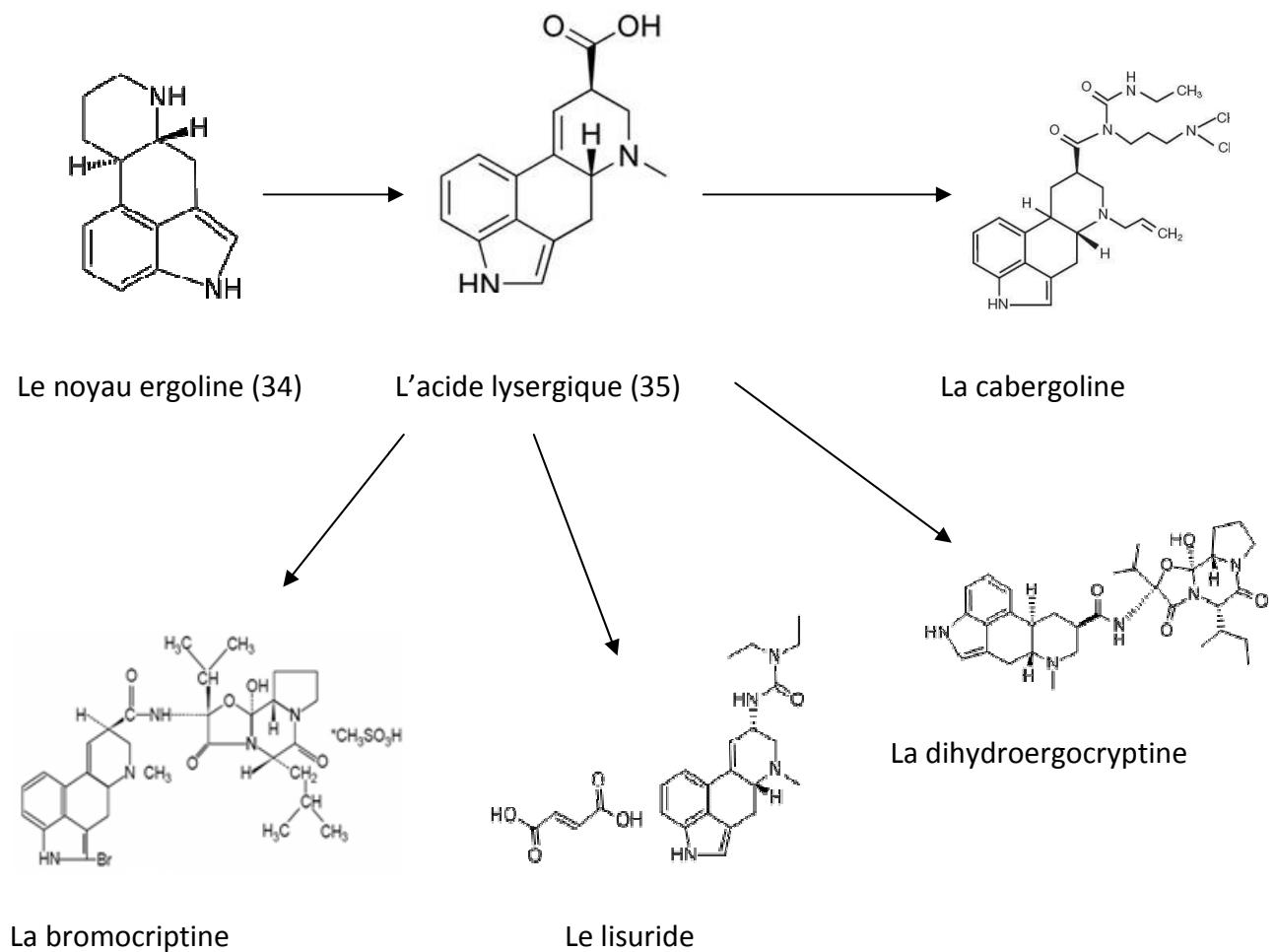
1- Origine des dérivés de l'ergot de seigle

L'ergot de seigle est un champignon microscopique, appelé *Claviceps purpurea*, qui parasite les céréales. Les dérivés synthétiques de l'ergot de seigle comprennent des molécules de type alcaloïdes utilisées en thérapeutique. Les indications des dérivés de l'ergot de seigle sont variées allant de la crise de migraine à la maladie de Parkinson en passant par la galactorrhée, la stérilité, les troubles du cycle menstruel, les hémorragies après un accouchement ou un avortement, l'impuissance chez l'Homme ou bien le traitement des micro ou macro-adénomes (31). L'indication des dérivés de l'ergot de seigle qui nous intéresse dans cet écrit est l'inhibition de la lactation dans le post-partum chez la femme ne souhaitant pas allaiter.

L'ergot de seigle a donné son nom à l'ergotisme, l'intoxication par l'ergot de seigle ou par ses dérivés médicamenteux. L'ergotisme provoque ce qu'on a appelé par le passé des « feux de Saint Antoine » ou « mal des ardents ». Ces expressions sont la traduction d'une vasoconstriction des artères des extrémités entraînant un ralentissement de la circulation sanguine à l'origine de sensations de grande chaleur

et de grand froid en alternance. Cette vasoconstriction peut aller jusqu'à la gangraine (32).

2- Structure générale des dérivés de l'ergot de seigle (33)



Les dérivés de l'ergot de seigle sont des alcaloïdes. Leur formule chimique de base est le noyau ergoline, qui est à l'origine d'une base structurale, l'acide lysergique, qui présente des analogies structurales avec les amines biogènes telles que la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine. Les dérivés de l'ergot de seigle ont donc la propriété de pouvoir se lier aux récepteurs noradrénergiques,

dopaminergiques et sérotoninergiques. Ils produiront des effets de types agonistes ou antagonistes qui seront responsables de l'activité thérapeutique ou bien des effets indésirables. Les récepteurs histaminergiques, béta-adrénergiques et cholinergiques ne semblent pas avoir d'affinité avec les dérivés de l'ergot de seigle.

3- Le mécanisme d'action des dérivés de l'ergot de seigle

a- Action dopaminergique

Les dérivés de l'ergot de seigle sont des agonistes dopaminergique. Ils vont donc se fixer sur les récepteurs à la dopamine et en mimer l'action. Les dérivés de l'ergot de seigle sont plus précisément de puissants agonistes des récepteurs de type D2 et des agonistes partiels des récepteurs D1. Les récepteurs D1 sont postsynaptiques. Leur stimulation induit la formation de l'AMP cyclique grâce à leur couplage à la protéine Gs. Les récepteurs D2 sont pré et postsynaptiques. Ils sont couplés négativement à l'adénylate cyclase induisant une diminution de la formation d'AMP cyclique. La stimulation de ces deux récepteurs situés sur la cellule lactotrope hypophysaire par les dérivés de l'ergot de seigle entraîne une diminution de la production de la prolactine (36). L'action agoniste dopaminergique est aussi responsable de plusieurs effets indésirables comme les nausées et vomissements, le risque de psychose, les insomnies et les hypotensions via une diminution de la rénine.

b- Action sérotoninergique

Par ailleurs, il semble que la bromocriptine soit aussi un agoniste sérotoninergique via les récepteurs 5-HT2B. Cette action entraînerait les effets indésirables tels que des valvulopathies par un mécanisme encore mal connu (37). Cependant ces valvulopathies ne se produisent qu'après une utilisation prolongée

des dérivés de l'ergot de seigle, ce qui n'est pas le cas lors de leur utilisation dans le contexte d'une inhibition de la lactation. Une autre action sérotoninergique, de type antagoniste cette fois, serait responsable d'une vasodilatation à l'origine d'effets indésirables comme les bouffées de chaleur.

c- Action adrénnergique

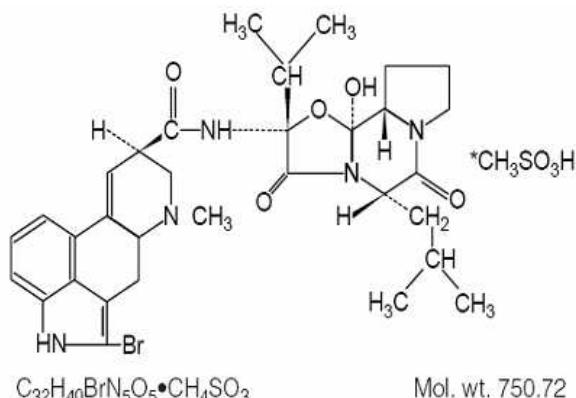
Les dérivées de l'ergot de seigle ont une action agoniste ou antagoniste sur récepteurs α_1 et α_2 adrénnergiques en fonction de leur localisation tissulaire. Ces actions adrénnergiques seraient responsable de la vasoconstriction et donc de l'hypertension. Ainsi ce seraient les mécanismes adrénnergiques qui entraîneraient les effets indésirables cardiovasculaires qui peuvent être la source des décès signalés suite à la prise de bromocriptine.

4- Les molécules dérivées de l'ergot de seigle

Les différentes molécules dérivées de l'ergot de seigle utilisées dans le traitement inhibiteur de la lactation possèdent pour certaines d'entre elles une AMM tandis que les autres sont utilisées en dehors d'une AMM. Nous utiliseront le terme « d'indication » pour citer les spécialités possédant une AMM et le terme « d'utilisation » pour celles qui n'ont pas d'AMM.

a- La bromocriptine (38) (39)

Structure chimique : (40)



Spécialités commercialisées indiquées dans l'inhibition de la lactation :

- PARLODEL 2,5 mg inhibition de la lactation, comprimés sécables, AMM obtenue le 11/06/1992 (39).
- BROMOCRIPTINE ZENTIVA 2,5 mg inhibition de la lactation, comprimés sécables, AMM obtenue le 13/12/1993 (38).

Indications :

Prévention ou inhibition de la lactation physiologique pour raison médicale:

- ✓ Le post-partum immédiat (ablactation)
- ✓ Le post-partum tardif (sevrage)

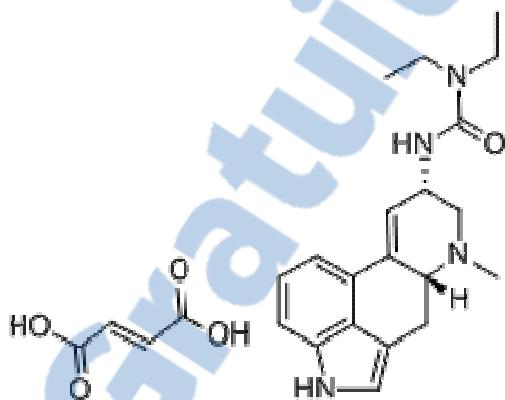
Posologie :

Pour améliorer la tolérance digestive, l'administration du médicament doit toujours se faire au milieu des repas. Le schéma thérapeutique est le suivant: 1/2 comprimé le premier jour, un comprimé le 2^{ème} jour, puis deux comprimés par jour en deux prises pendant 14 jours.

Au cas où une discrète sécrétion lactée réapparaîtrait deux à trois jours après l'arrêt du traitement, celui-ci peut être repris à la même posologie pendant une semaine.

b- *Le lisuride* (41)

Structure chimique : (42)



Spécialité commercialisée indiquée dans l'inhibition de la lactation :

- AROLAC 0,2 mg, comprimés sécables, AMM obtenue le 25/07/1990 (41).

Indications :

- ✓ Période de lactation: inhibition de la montée laiteuse, arrêt de la lactation, engorgement mammaire, symptomatologie mammaire inflammatoire.
- ✓ Conséquences cliniques de l'hyperprolactinémie confirmée biologiquement chez la femme : troubles sévères du cycle menstruel (avec ou sans galactorrhée), stérilité, galactorrhée et chez l'homme : gynécomastie et impuissance.

Posologie dans l'indication d'inhibition de la lactation :

Pour améliorer la tolérance digestive, l'administration du médicament doit toujours se faire au cours des repas. Les comprimés seront avalés sans être croqués avec un grand verre d'eau.

✓ Inhibition de la montée laiteuse

Commencer le traitement aussitôt après l'accouchement, en tout cas dans les premières 24 heures, à raison de deux comprimés par jour, pendant 14 jours.

En cas d'effet rebond après l'interruption d'AROLAC, recommencer le traitement pendant une semaine.

✓ Arrêt de la lactation, symptomatologie mammaire inflammatoire :

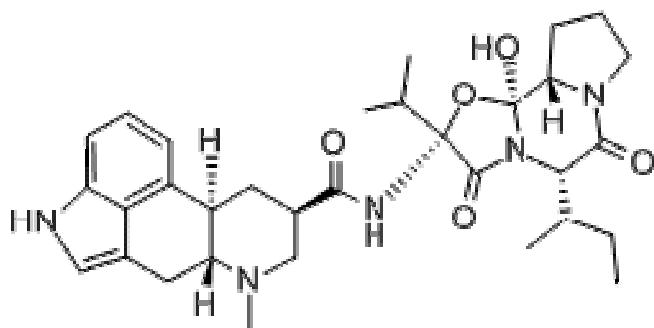
Premier jour de traitement: un comprimé le soir.

Deuxième jour de traitement: un comprimé midi et soir.

On pourra mettre fin au traitement quatre jours après l'arrêt de la sécrétion lactée.

c- La dihydroergocriptine (43)

Structure chimique : (44)



Spécialités auparavant utilisées dans l'inhibition de la lactation :

- VASOBRAL, solution buvable en flacon (utilisation hors AMM), arrêt de commercialisation le 05/11/2013 (43).

Indications :

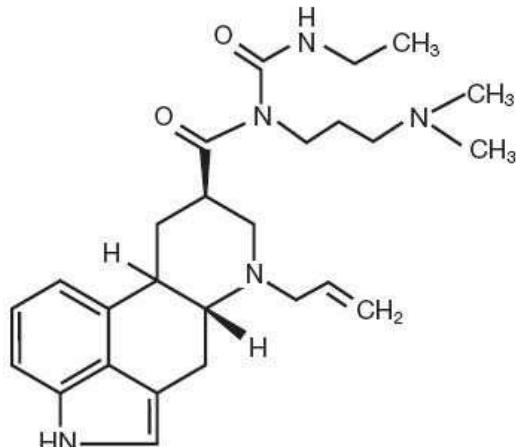
- ✓ Traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences).
- ✓ Traitement d'appoint du syndrome de Raynaud.

Posologie utilisée dans l'inhibition de la lactation :

Le Vasobral® étant utilisé en hors AMM on ne retrouve pas de posologie pour l'inhibition de la lactation dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP). Cependant, en 1997, le Collège national des gynécologues-obstétriciens français (CNGOF) a émis des recommandations posologiques concernant l'utilisation du Vasobral® en hors AMM : 4 mg trois fois par jour, pendant 14 jours (45).

d- La cabergoline (46) (47)

Structure chimique : (48)



Spécialités commercialisées utilisées dans l'inhibition de la lactation :

- CABERGOLINE Sandoz® 0,5 mg, comprimés sécables (AMM obtenue le 20/02/2013) (46).
- DOSTINEX 0,5 mg, comprimés (utilisation hors AMM) (47).
- CABERGOLINE TEVA 0,5 mg, comprimés (utilisation hors AMM) (49).

Indications :

Dostinex ® :

- ✓ Hyperprolactinémie idiopathique.
- ✓ Hyperprolactinémie liée à la présence d'un microadénome ou d'un macroadénome hypophysaire, et leurs manifestations cliniques: chez la femme: galactorrhée, oligo- ou aménorrhée, infertilité; chez l'homme: gynécomastie, impuissance.

Cabergoline Sandoz ® :

- ✓ Inhibition de la lactation due à des causes médicales
- ✓ Troubles hyperprolactinémiques
- ✓ Adénome hypophysaire secrétant de la prolactine

- ✓ Hyperprolactinémie idiopathique

Cabergoline Teva® :

- ✓ Troubles hyperprolactinémiques : hyperprolactinémie liée à un adénome hypophysaire et hyperprolactinémie idiopathique

Le traitement doit être instauré par un spécialiste ou après consultation d'un spécialiste.

Posologie utilisées dans l'inhibition de la lactation :

La posologie conseillée par le CNGOF pour l'utilisation du Dostinex® en hors AMM et la posologie présente dans le RCP de la Cabergoline Sandoz® dans l'indication de l'inhibition de la lactation sont les mêmes : La cabergoline doit être administrée dans les premières 24 heures post-partum. La dose recommandée de cabergoline est de 1 mg en une seule prise soit deux comprimés (45).

En ce qui concerne la Cabergoline Teva®, on ne retrouve pas de posologie dans le RCP du fait de l'utilisation hors AMM. Les recommandations du CNGOF ne citent pas la spécialité Cabergoline Teva® mais seulement son principe, le Dostinex®, qui est dosé de manière identique. On peut donc penser que le schéma posologique de l'utilisation de la Cabergoline Teva® dans le traitement inhibiteur de la lactation est le même que celui du Dostinex® soit 1 mg en prise unique dans les 24 heures suivant l'accouchement.

5- Les données d'efficacité

a- Les données d'efficacité concernant la bromocriptine

Plusieurs études anciennes ont montré l'efficacité de la bromocriptine dans l'inhibition de la lactation. Une étude en double aveugle menée en 1981 a comparé l'efficacité d'un traitement par la bromocriptine 2,5mg deux fois par jour pendant 14 jours par rapport à l'utilisation d'un placebo. Les résultats ont montré significativement une sécrétion mammaire moindre, un engorgement moindre et des douleurs moindres pour le groupe traité par la bromocriptine (50).

b- Les données d'efficacité concernant la dihydroergocryptine

Une première étude réalisée en 1988 sur un échantillon de seulement 12 patientes a été réalisée. Le taux de prolactine mesuré dans le sang et une observation clinique ont été mis en place après l'initiation d'un traitement inhibiteur de la montée laiteuse par dihydroergocryptine. Les auteurs ont relevé une efficacité biologique et clinique comparable à l'efficacité de la bromocriptine constatée dans la littérature. Les conclusions de cette étude sont à relativiser en raison du petit nombre de patientes incluses dans l'étude et en l'absence d'un groupe témoin (51).

Une deuxième étude réalisée en 1993 a permis de tester l'utilisation de la dihydroergocryptine sur un groupe de 90 femmes (étude contrôlée versus placebo) (52). Le traitement inhibiteur a été testé à différents dosages au cours de cette étude qui comparait les résultats obtenus à un groupe de femmes témoins ne recevant aucun traitement inhibiteur. Les résultats de l'étude montrent qu'une suppression efficace de la lactation a pu être obtenue avec une administration quotidienne de 15

mg de dihydroergocryptine sur 7 jours. Les conclusions de l'étude ne mentionnent aucun effet indésirable constaté.

c- Les données d'efficacité concernant la cabergoline

Il existe plusieurs études qui ont montré l'intérêt de la cabergoline dans l'inhibition de la lactation. Ainsi une étude européenne multicentrique, randomisée, en double aveugle à mis en évidence qu'une dose unique de 1mg de cabergoline était aussi efficace que la bromocriptine utilisée à la posologie de 2,5mg deux fois par jour pendant 14 jours. De plus l'utilisation de la cabergoline permet de diminuer l'effet rebond par rapport à la bromocriptine (53).

Une autre étude comparative et prospective menée au sein des maternités de Necker et de Port-Royal auprès de 99 femmes a cherché à comparer l'efficacité, la tolérance et les effets indésirables de la bromocriptine et de la cabergoline (54). Le premier groupe de 52 femmes prenait de la bromocriptine à la dose de deux fois 2,5mg par jour pendant 21 jours. Le second groupe de 47 femmes prenait une dose unique de 1mg de cabergoline après l'accouchement. Le taux d'événements indésirables relevés était plus élevé dans le groupe bromocriptine (36 % des femmes) par rapport au groupe cabergoline (17 % des femmes). Parallèlement l'efficacité totale de l'inhibition de la lactation était meilleure dans le groupe cabergoline (85 %) comparé au groupe bromocriptine (78 %). En revanche l'effet rebond après le traitement était le même dans les deux groupes, soit 4% des effectifs.

	Bromocriptine 2,5 mg 2 fois par jour pendant 21 jours (n = 52)	Cabergoline 1 dose de 1 mg dans les 24 heures suivant l'accouchement (n = 47)
Taux d'efficacité totale sur l'inhibition de la montée de lait	78 %	85 %
Taux d'effets indésirables	36 % (19/52)	17 % (8/52)
Taux d'effet rebond	4 %	4 %

Tableau 5 : Résultats de l'étude bromocriptine contre cabergoline.

Il semble donc qu'une dose unique de cabergoline soit au moins aussi efficace qu'un traitement de 21 jours par de la bromocriptine, tout en ayant des effets indésirables moindres. On peut aussi souligner l'intérêt d'une prise unique pour assurer une meilleure observance du traitement.

d- Les données d'efficacité concernant le lisuride

Une étude comparative datant de 1981 menée auprès de 50 femmes en Hollande s'est intéressée à la comparaison d'efficacité des traitements par lisuride et bromocriptine (55). Dans un premier groupe 26 femmes prenaient un traitement à partir de lisuride 0,2 mg deux fois par jour pendant 14 jours en commençant 24 heures après l'accouchement. Dans le deuxième groupe 24 femmes prenaient de la bromocriptine 2,5 mg deux fois par jour pendant 14 jours en commençant aussi 24 heures après l'accouchement. Les auteurs de l'étude ont relevés quotidiennement jusqu'à 7 jours après la fin du traitement des données sur la production de lait, la congestion et la douleur ressentie par les femmes.

Les résultats concernant les effets indésirables ne sont pas interprétables car certaines femmes ont été retirées de l'étude avant la fin de celle-ci en raison de ces effets indésirables. Cependant, concernant les critères d'efficacité de l'inhibition de la lactation, de la congestion et de la douleur on remarque des différences très significatives en faveur de la bromocriptine. En revanche à l'arrêt des traitements on constate un effet rebond significativement plus important avec la bromocriptine par rapport au lisuride. Les auteurs concluent qu'il semble donc préférable d'utiliser la bromocriptine par rapport au lisuride en termes d'efficacité sans pour autant conclure sur les effets indésirables probables.

6- Les effets indésirables

Par soucis de clarté ne seront retenus dans cet écrit que les effets indésirables très fréquents ($>1/10$), fréquents ($>1/100$ et $\leq 1/10$), peu fréquents ($>1/1000$ et $\leq 1/100$) ainsi que les effets indésirables plus rares mais graves. De plus, ne seront retenus que les effets indésirables liés à une courte durée d'utilisation, tel qu'est indiqué le traitement pour l'inhibition de la lactation. Ces effets indésirables seront classés selon une synthèse globale de l'ensemble des effets indésirables constatés dans les RCP de chacune des spécialités contenant des dérivés de l'ergot de seigle.

Effets indésirables très fréquents :

- Etourdissements, vertiges

Effets indésirables fréquents :

- Céphalées, sensations vertigineuses, assoupissement
- Hypotension, hypotension orthostatique
- Congestion nasale

Effets indésirables peu fréquents :

- Confusion, agitation psychomotrice, hallucinations, délires
- Dyskinésies
- Vasospasme digital, perte de connaissance
- Dyspnée
- Sécheresse de la bouche
- Perte des cheveux, urticaire, eczéma, éruption maculo-papuleuse, éruption érythémateuse
- Crampes au niveau des jambes
- Œdème périphérique

Effets indésirables rares mais graves :

- Troubles psychotiques
- Somnolence diurne excessive, accès de sommeil d'apparition soudaine, convulsions

7- Les contre-indications médicales

Pour toutes les molécules :

- ✓ Hypersensibilité à la substance active, à d'autres alcaloïdes de l'ergot de seigle ou à l'un des excipients.
- ✓ Pour le traitement à long terme: signe de valvulopathie cardiaque décelé lors d'une échocardiographie réalisée avant le traitement.

Pour la bromocriptine, le lisuride et la cabergoline :

- ✓ Toxémie gravidique, hypertension du post-partum ou puerpérale.

- ✓ Patients ayant des troubles psychiques sévères (et/ou des antécédents psychiatriques) présentant des facteurs de risque vasculaire ou une artériopathie périphérique

Pour la bromocriptine et le lisuride :

- ✓ Insuffisance coronaire

Pour la cabergoline :

- ✓ Pré-éclampsie, éclampsie
- ✓ Antécédents de fibroses pulmonaires, péricardiques et rétro péritonéales

	Bromocriptine	Dihydro - ergocryptine	Lisuride	Cabergoline
Hypersensibilité à la substance active, à d'autres alcaloïdes de l'ergot de seigle ou à l'un des excipients				
Toxémie gravidique, hypertension du post-partum ou puerpérale				
Patients ayant des troubles psychiques sévères (et/ou des antécédents psychiatriques) présentant des facteurs de risque vasculaire ou une artériopathie périphérique				
Insuffisance coronaire				
Pré-éclampsie, éclampsie				
Antécédents de fibroses pulmonaires, péricardiques et rétro péritonéales				

Tableau 6 : Les contre-indications à l'utilisation des dérivés de l'ergot de seigle.

8- Les interactions médicamenteuses

Les dérivés de l'ergot de seigle sont métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome P450 3A4. Ainsi toutes les molécules modifiant l'activité de ce cytochrome vont provoquer des interactions médicamenteuses avec les dérivés de l'ergot de seigle.

Les inducteurs du cytochrome 3A4 vont accélérer le métabolisme et la dégradation des dérivés de l'ergot de seigle diminuant ainsi leur efficacité. En revanche, les inhibiteurs du cytochrome 3A4 vont ralentir le métabolisme et la dégradation des dérivés de l'ergot de seigle augmentant ainsi leur concentration dans le sang, leur efficacité et leurs effets indésirables.

Substrat CYP 3A4	Inhibiteurs CYP 3A4	Inducteurs CYP 3A4
Dérivés de l'ergot de seigle	<ul style="list-style-type: none"> - Jus de pamplemousse - Amiodarone - Diltiazem, Vérapamil - Disulfirame - Cimetidine - IMAO - Ciclosporines - Antifongiques azolés - Antiprotéases - Macrolides 	<ul style="list-style-type: none"> - Alcool en prise chronique - Tabac - Millepertuis - Anti-épileptiques - Anti-bactériens (rifampicine, rifabutine et griséofulvine) - Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse - Modafinil - Bosentan

Tableau 7 : Les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques du Cytochrome P450 3A4

a- Contre-indications médicamenteuses

Ici sont recensées toutes les associations contre-indiquées avec les dérivés de l'ergot de seigle se trouvant dans le thésaurus de l'ANSM :

+ Neuroleptiques antiémétiques (alizapride, métoclopramide et métropimazine)

Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.

+ Phénylpropanolamine

Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives

b- Associations déconseillées

Ici sont recensées toutes les associations déconseillées avec les dérivés de l'ergot de seigle se trouvant dans le thésaurus de l'ANSM :

+ **Neuroleptiques antipsychotiques** (sauf clozapine) (chez les patients parkinsoniens)

Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. L'agoniste dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques.

Remarque : cette association est contre-indiquée avec le lisuride.

+ **Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs** (ergotamine, dihydroergotamine, méthylergométrine)

Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

+ **Macrolides** (sauf spiramycine)

Augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de l'activité ou apparition de signes de surdosage.

+ **Sympathomimétiques indirects** (sauf phénylpropanolamine)

Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

+ **Sympathomimétique alpha** (voies orale et/ou nasale)

Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

c- Association faisant l'objet de précaution d'emploi

Ici sont recensées toutes les associations faisant l'objet de précautions d'emploi avec les dérivés de l'ergot de seigle se trouvant dans le thésaurus de l'ANSM :

+ Antiparkinsoniens anticholinergiques

Risque de majoration des troubles neuropsychiques.

Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

+ Les médicaments provoquant une réaction antabuse avec l'alcool (uniquement pour le Vasobral® qui contient de l'alcool)

Effet antabuse: (chaleur, rougeur, vomissement, tachycardie), disulfirame, céfamandole, céfopérazone, latamoxef (antibactériens-céphalosporines), chloramphénicol (antibactérien-phénicolé), chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide (antidiabétiques-sulfamides hypoglycémiants), griséofulvine (antifongique), nitro-5-imidazolés (métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole), kéroconazole, procarbazine (cytostatique).

9- Les précautions d'emploi

La pression artérielle sera soigneusement contrôlée notamment pendant les premiers jours du traitement. La prudence est recommandée chez les femmes récemment traitées ou traitées conjointement par des médicaments susceptibles d'élever ou d'abaisser la pression artérielle. La survenue d'une hypertension, de céphalées persistantes ou de tout autre signe neurologique ou cérébrovasculaire impose l'arrêt du traitement.

10- Recommandations du CNGOF⁽⁵⁶⁾

En 2007 le CNGOF a établi un protocole de prise en charge de l'inhibition de la lactation par l'utilisation des dérivés de l'ergot de seigle.

	Bromocriptine Bromokin® Cp 2,5mg	Lisuride Dopergine® Cp. 0,2mg	Lisuride Arolac® Cp. 0,2mg	Dihydroergo- cryptine Vasobral®	Cabergoline Dostinex® Cp. 0,5mg
Inhibition de la montée laiteuse	½ cp le 1 ^{er} jour 1 cp le 2 ^{ème} jour 1 cp x 2 pendant 14 jours	½ cp matin ½ cp midi 1 cp le soir pendant 14 jours	1 cp x 2/jour (à débuter les 24 premières heures) pendant 14 jours	2 pipettes x 3/jour pendant 14 jours au moment des repas	2 cp en une seule prise
Arrêt de la montée laiteuse	½ cp le 1 ^{er} jour 1 cp le 2 ^{ème} jour 1 cp x 2 pendant 14 jours	-	1 cp le 1 ^{er} jour 1 cp x 2/jour à partir du 2 ^{ème} jour Arrêt 4 jours après l'arrêt de la sécrétion (max. 14 jours)	-	-
Réapparition des signes après l'arrêt	1 semaine aux mêmes doses	-	1 semaine aux mêmes doses	-	-
AMM	Oui	Non	Oui	Non	Non
Contre-indications	-Hypersensibilité aux alcaloïdes de l'ergot de seigle - HTA gravidique - HTA -Insuffisance coronarienne - Neuroleptiques (dont anti-émétiques)	- Hypersensibilité aux alcaloïdes de l'ergot de seigle - HTA gravidique - Insuffisance coronarienne	- Hyper-sensibilité au produit	Association aux neuroleptiques	
Usage déconseillé	- Troubles psychiatriques ou antécédents - Facteurs de risque cardiovasculaires (tabac, cholestérol, diabète...)	- Troubles psychiatriques ou antécédents - Facteurs de risque cardiovasculaires (tabac, cholestérol, diabète...) - Artériopathie périphérique	- Association aux alcaloïdes de l'ergot de seigle		

Tableau 8 : Protocole d'inhibition de la lactation proposé par le CNGOF en 2007.

La bromocriptine reste proposée en première intention. La dihydroergocryptine est proposée en seconde intention si la patiente présente des facteurs de risques liés à l'utilisation de la bromocriptine, autrement dit en cas d'intolérance ou de pathologie vasculaire ou à risque vasculaire. La cabergoline reste préconisée en cas de mort in utero ou d'interruption médicale de grossesse après 17 semaines d'aménorrhée.

Notons que dans ce protocole, le CNGOF rajoute des contre-indications et des utilisations déconseillées. Ce protocole établi en 2007 sera repris à l'identique en 2012 et est toujours d'actualité en 2014.

III- Les autres méthodes médicamenteuses

1- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (45)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont largement utilisés pour leur action purement symptomatique, anti-inflammatoire et antalgique. La principale spécialité utilisée dans cette indication est l'Apranax® (Naproxène) à raison de deux comprimés dosés à 550mg par jour pendant cinq jours. Des formes locales d'anti-inflammatoires peuvent également être utilisées seules ou en association avec une forme orale. Ces formes locales doivent être utilisées en léger massage sur les seins jusqu'à trois fois par jour.

Les spécialités locales utilisées sont :

- Antiphlogisitine® pâte (association de kaolin lourd et d'acide salicylique)
- Nifluril® pommade (acide niflumique)
- Niflugel®

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont une action antalgique, anti-oedémateuse et anti-inflammatoire.

2- Les diurétiques (45)

Dès le début des années 1960 un diurétique a été proposé aux femmes ne souhaitant pas allaiter : le Lasilix® (Furosémide), un diurétique de l'anse. Le principe des diurétiques dans cette indication repose sur une perte et donc indirectement une restriction hydrique. Il en résulte un déficit en eau disponible pour l'élaboration du lait.

Le diurétique le plus prescrit dans cette indication était l'Hygroton® (Chlortalidone) dont l'arrêt de commercialisation est intervenu en 2000.

Le rapport bénéfices/risques des diurétiques n'a jamais été évalué et aucune étude d'efficacité des diurétiques dans cette indication n'a été effectuée. Par ailleurs, l'ANSM a rappelé le 25 juillet dernier dans un communiqué de presse qu'il ne fallait pas utiliser de diurétiques dans l'inhibition de la montée de lait (57).

3- La thérapeutique hormonale (45)

La thérapeutique hormonale a été utilisée dans l'inhibition de la lactation avant l'introduction de la bromocriptine sur le marché. L'administration, le plus tôt possible après l'accouchement, d'oestrogènes et de progestérone, permet de masquer la chute hormonale endogène déclenchée par l'expulsion du placenta. Ainsi les hormones maintenues à des taux élevés maintiennent la stimulation de la production de la dopamine (ou PIF). De cette manière la production de prolactine hypophysaire reste inhibée et la montée laiteuse ne s'effectue pas.

Les études menées à l'époque de l'utilisation de ces traitements (années 1970) montrent une efficacité avec l'utilisation d'oestrogènes (quinestrol,

diéthylstibestrol et chlorotrianisène) éventuellement associés à des androgènes. Les traitements sont plus efficaces s'ils sont administrés lors de l'accouchement. Un médicament a possédé une AMM dans l'indication d'inhibition de la lactation : l'Ethinyl-oestradiol ® Roussel (Ethinyl-oestradiol dosé à 50 mg par comprimé) à la posologie de cinq comprimés par jour pendant cinq jours. Les études ont aussi montré une très bonne efficacité en utilisation percutanée. En effet l'application d'oestrogènes directement sur les seins a l'avantage de réguler l'arrivée des oestrogènes dans le sang et diminue donc les effets hépatiques, et notamment les effets sur les facteurs de coagulation. Concernant les progestatifs, la progestérone et la didrogestérone ont été testés dans cette indication mais n'ont pas montré d'efficacité significative dans l'inhibition de la lactation.

Cependant l'utilisation des oestrogènes lors du post-partum n'est pas sans risque et est aujourd'hui proscrite. Les oestrogènes augmentent le risque thromboembolique. Or la grossesse et le post-partum sont des périodes où le risque thromboembolique est déjà élevé (risque de phlébites). Ainsi les oestrogènes ajoutent un risque accru de thrombose. Notons aussi qu'avec une césarienne on ajoute encore un facteur de risque de thrombose supplémentaire. Les oestrogènes possèdent donc un rapport bénéfices/risques défavorable dans l'inhibition de la lactation en post-partum dans cette période de la vie d'une femme où le risque de thrombose est déjà élevé.

4- Les autres méthodes médicamenteuses

De façon anecdotique nous pouvons citer quelques molécules qui ont été testées dans certaines études avec une efficacité contestable :

- Le clomifène
- Le tamoxifène

- La vitamine B6 ou piridoxine a montré un effet en utilisation à fortes doses. La vitamine B6 est un cofacteur des réactions enzymatiques transformant les acides aminés en amines intervenant dans la sécrétion de la prolactine.
- Autres molécules : Clonidine, L-dopa, prostaglandines E2 et dinoprostone.

IV- Les médecines « douces » ou alternatives

1- La phytothérapie

Certaines plantes ont démontré leur efficacité dans la prise en charge de la montée laiteuse alors que d'autres résultats d'un usage traditionnel sont assimilées à des « remèdes de grand-mère ».

Les fleurs de jasmin ont montré un réel intérêt dans le traitement de l'inhibition de la lactation lors d'une étude comparant l'utilisation de la bromocriptine et l'utilisation des fleurs de jasmin. L'application de fleurs de jasmin a permis une diminution significative du taux de prolactine sanguin mais cette diminution reste moins importante qu'avec l'utilisation de la bromocriptine. Concernant la douleur, la congestion et la production de lait, les deux méthodes (bromocriptine et fleurs de jasmin) n'ont pas montré de différences significatives. L'utilisation des fleurs de jasmin dans la prise en charge de la lactation apparaît donc avoir un meilleur rapport bénéfices/risques que la bromocriptine (58). L'utilisation des fleurs de jasmin se fait alors en cataplasme maintenu par des bandes pendant 24 heures. Ce traitement peut s'appliquer pendant cinq jours (45).

Une autre étude utilisant des comprimés contenant **des enzymes protéolytiques issues de végétaux** versus placebo a montré une efficacité. Les comprimés contenaient chacun 50 mg de bromélaïne et 1 mg de trypsine. La posologie utilisée était de 8 comprimés le premier jour puis 4 comprimés les 2^{ème} et 3^{ème} jour après l'accouchement. Les résultats ont indiqués une amélioration de la douleur avec l'utilisation de ce protocole sans montrer d'effets indésirables (45).

D'autres plantes utilisées traditionnellement en tisanes ou en application en cataplasme ont un intérêt probable par une action diurétique mais cet intérêt n'a à ce jour pas été prouvé par des études. Ainsi sont utilisées **en décoction ou en tisanes** des plantes telles que le persil (*Petroselinum crispum*, Apiacée), la menthe (*Mentha piperita*, Lamiacée), la sauge officinale (*Salvia officinalis*, Lamiacée), la pervenche (*Vinca minor*, Apocynacée), le chou (*Brassica oleracea*, Brassicacée), les queues de cerise (*Prunus cerasus*, Rosacée), le cerfeuil (*Anthriscus cerefolium* Apiacée), la verveine (*Verbena officinalis*, Verbénacée) et la mercuriale (*Mercurialis annua*, Euphorbiacée). On peut aussi utiliser des **emplâtres à base de feuilles de chou ou à base de persil** (45). Ces emplâtres sont préparés à partir de feuilles de chou ou de persil broyés. A cette préparation on rajoute de l'eau. Puis on fait bouillir le mélange quelques minutes afin d'évaporer une partie de l'eau pour obtenir une consistance pâteuse que l'on appliquera tiède ou froid directement sur la poitrine. On maintiendra le cataplasme à l'aide d'une bande extensible. Les cataplasmes sont appliqués environ deux heures et leur application peut être renouvelée plusieurs fois par jour.

Notons tout de même que la phytothérapie n'est pas une thérapeutique sans danger et que son utilisation doit être encadrée par les conseils d'un professionnel de santé en raison des effets secondaires et interactions médicamenteuses possibles.

En remarque, hors phytothérapie, l'utilisation traditionnelle rapporte aussi l'usage de cataplasmes d'argile. Cet usage n'a cependant pas montré d'efficacité lors d'études appropriées.

2- L'homéopathie

a- Principes de l'homéopathie (59)(60)

L'homéopathie a été découverte par le médecin Christian Friedrich Samuel Hahnemann en 1796. Elle repose sur trois grands principes fondamentaux : la similitude, l'individualisation et l'infinitésimalité.

- Selon le principe de similitude, « toute substance capable, à doses pondérales, de provoquer des symptômes chez un individu sain peut, à doses infinitésimales, guérir ces mêmes symptômes chez un individu malade ».
- Les sensations ressenties et la réaction face à un même symptôme peut être différente d'un individu à l'autre. C'est ce qu'on appelle l'individualisation.
- L'homéopathie repose sur l'infinitésimalité grâce à l'utilisation de dilutions successives au centièmes appelées centésimales hahnemanniennes (CH) ou au dixième appelées décimales hahnemanniennes (DH). La thérapeutique homéopathique est définie par une dilution minimale de 4 CH (4 dilutions successives au centième) ou 2 DH (2 dilutions successives au dixième).

Le choix des hauteurs de dilution à utiliser en thérapeutique dépendant du ressenti des patients. Ainsi les basses dilutions (4 CH ou 5 CH) sont utilisées pour une action locale, les hautes dilutions (15 CH ou 30 CH) ont fait leurs preuves sur des symptômes psychiques ou comportementaux. Les dilutions intermédiaires, elles, sont utilisées dans le cas d'une atteinte locorégionale.

Chaque substance utilisée en homéopathie appelée « souche homéopathique » pourra donc être utilisée chez un patient à une fréquence et à une dilution qui lui seront particulières selon les symptômes et les sensations qu'il aura décrits auparavant. De cette manière chaque souche est associée à un schéma de Hering répertoriant la localisation des symptômes, les sensations ressenties, des modalités (ce qui aggrave ou ce qui améliore les symptômes) et des symptômes concomitants.

I – La localisation (tissus, stade lésionnel) « Où avez-vous mal? »	II – Les sensations « Comment avez-vous mal? » « Que ressentez-vous? »
IV – Les symptômes concomitants (Effets constatés sans lien particulier avec le problème) « Avec quoi? »	III – Les modalités « Ce qui améliore? » « Ce qui aggrave? » « Notion de latéralité? »

Figure 9 : Le schéma de Hering

L'homéopathie s'appuie donc sur une observation globale et précise du comportement du patient. La souche homéopathique sera choisie en fonction de la description que la patiente fera de ses symptômes. Le schéma de Hering de cette souche devra présenter le maximum d'éléments décrits par cette patiente. Plusieurs patientes présentant le même symptôme somatique pourront le ressentir différemment et se verront prescrire une souche différente pour traiter un même symptôme

Conseils à associer à la prise de médicaments homéopathiques :

- La prise doit toujours s'effectuer en dehors des repas (30 minutes avant ou 2 heures après le repas),
- Laisser les granules ou globules fondre sous la langue,
- Ne pas utiliser de dentifrice à base de menthe au risque d'empêcher l'action du médicament homéopathique.

b- Schémas homéopathiques proposés dans l'inhibition de la lactation (45) (61) (62)(63)

Ricinus communis

Une souche homéopathique est connue pour agir sur les sécrétions de l'organisme, notamment sur la sécrétion de lait : Ricinus communis. Le ricin ou « plante d'huile de castor » d'origine africaine est une Euphorbiacées dont la teinture mère est préparée à partir de graines séchées. Cette drogue contient notamment un alcaloïde, la ricine, connue pour son action diurétique et son action sur la galactopoïèse. En basses dilutions cette souche stimule les sécrétions et est utilisée pour stimuler l'allaitement. En revanche, avec des dilutions élevées à 15 ou 30 CH RICINUS diminue les sécrétions et donc la montée laiteuse. La posologie généralement utilisée est de cinq granules quatre à huit fois par jour pendant une semaine.

Lac caninum

Lac caninum est issu du lait de chienne recueilli quinze jours après la mise bas. Des études ont montré que ce lait contient des dérivés hormonaux et notamment de la prolactine et de l'ocytocine produisant une diminution de la douleur liée à l'engorgement mammaire et une diminution de la production de lait. Les

modalités principales de lac caninum sont une aggravation par le toucher et une amélioration par le port d'un soutien-gorge serré. On retrouve aussi une alternance de la latéralité dans les symptômes. La posologie utilisée est de cinq granules quatre à huit fois par jour à des dilutions allant de 7 à 15 CH selon les patientes pendant une semaine. Remarquons que, tout comme Ricinus communis, l'utilisation de basses dilutions à 4 ou 5 CH augmente la sécrétion de lait. Les basses dilutions sont donc à proscrire dans l'inhibition de la lactation. Selon les sources, un autre schéma de prise peut être proposé avec une dose unique de globules le jour de l'accouchement poursuivie par des granules dès le lendemain à la posologie de cinq granules trois fois par jour. Il a été noté un intérêt lors de l'utilisation en alternance de Lac caninum et Ricinus communis (utilisé en haute dilution).

Pulsatilla

La souche Pulsatilla est préparée à partir d'une plante de la famille des renonculacées, l'anémone pulsatille. La sensation de frissons liée à Pulsatilla est améliorée par l'air frais et le mouvement tandis que les sensations sont aggravées par la chaleur. Pulsatilla est donc utilisée pour diminuer l'engorgement mammaire en échelle de dilution allant de 15 à 30 CH à la posologie d'une dose de globule par jour pendant quatre jours en complément des deux souches citées précédemment (Ricinus communis et Lac caninum).

Phytolacca decandra

L'action de Phytolacca varie en fonction de la dilution utilisée. L'utilisation de basses dilutions diminue la lactation. Ainsi une dilution à 1 DH, ce qui n'est pas de l'homéopathie car la dilution est trop faible, stoppe la lactation. En 4 DH la diminution de la lactation s'effectue en douceur. Phytolacca est généralement utilisée en dilutions 7 CH ou 9 CH en cas d'induration locale à la posologie de cinq granules

trois fois par jour. Les hautes dilutions ne doivent pas être utilisées dans cette indication au risque de stimuler la montée laiteuse. Les signes concomitants sont un syndrome grippal, de la fièvre et des frissons. Les sensations de la patiente se manifestent par des meurtrissures avec un besoin de remuer. La douleur est aggravée par le mouvement paradoxalement au besoin de remuer et améliorée par le repos.

Souche homéopathique	Sensations	Symptômes concomitants	Modalités	Dilution et posologie
Ricinus communis	Tension mammaire			15 ou 30 CH 5 granules 4 à 8 fois par jour pendant 1 semaine
Lac caninum	Hypersensibilité douloureuse des seins au contact	Alternance de la latéralité	Amélioration par le port d'un soutien-gorge serré Aggravation par le toucher	7 à 15 CH 5 granules 4 à 8 fois par jour pendant 1 semaine <u>Ou</u> 1 dose le jour de l'accouchement puis 5 granules 3 fois par jour
Pulsatilla	Frissons Peau d'aspect marbré	Désir de glaces et de mets assaisonnés	Amélioration par l'air frais et le mouvement Aggravation par la chaleur	15 à 30 CH 1 dose de globules par jour pendant 4 jours
Phytolacca	Sensation de meurtrissures avec un besoin de remuer	Syndrome grippal, fièvre et frissons	Amélioration par le repos Aggravation par le mouvement	7 ou 9 CH 5 granules 3 fois par jour

Tableau 9 : Médicaments homéopathiques utilisés dans l'inhibition de la montée laiteuse

c- Schémas homéopathiques proposés dans le traitement des symptômes liés à la montée laiteuse

Apis mellifica et Bryonia alba

Une étude a été menée au CHU de Toulouse en 2001 (64). 71 femmes ne souhaitant ou ne pouvant pas allaiter ont été incluses dans un protocole en double aveugle incluant une association de deux souches homéopathiques : Apis mellifica 9 CH et Bryonia 9 CH à la posologie de cinq granules trois fois par jour. Par ailleurs toutes ces femmes étaient traitées en parallèle par Apranax® (Naproxène), un anti-inflammatoire, et étaient soumises à une restriction hydrique (500mL de liquide par jour en dehors des repas). La douleur, parmi d'autres critères, était le principal paramètre étudié. Les résultats montrent sans ambiguïté une diminution de la douleur liée à la montée laiteuse dès le 2^{ème} jour après l'accouchement et ce, jusqu'au 4^{ème} jour chez les femmes recevant une association Apis mellifica 9 CH et Bryonia 9 CH. De même, l'étude montre une diminution de la tension mammaire et de l'écoulement du lait de manière significative chez ces mêmes femmes. En revanche, l'étude ne montre pas de différences significatives sur l'hypervasculisation locale, la rougeur locale, l'évolution du tour de poitrine et la fièvre.

Apis mellifica est préparé à partie d'une macération d'abeilles vivantes dans de l'alcool. La teinture-mère contient de nombreuses molécules responsables d'une réaction inflammatoire. Cette souche est donc utilisée quand les seins sont gonflés, que la peau est œdémateuse, rouge, chaude, brûlante et que la douleur piquante est améliorée par l'utilisation du froid en local. Parmi les autres modalités et signes concomitants caractéristiques on retrouve une brutalité d'apparition des symptômes, et une absence de soif avec une alternance d'épisodes de transpiration. La littérature indique qu'il ne faut jamais utiliser de dilutions inférieures à 9 CH. L'action

du médicament est rapide mais courte pouvant nécessiter de nombreuses prises par jour. Ainsi dans un état subaigu comme dans l'inhibition de la lactation on pourra utiliser *Apis mellifica* 9 ou 15 CH à la posologie de cinq granules toutes les heures en espaçant les prises à l'amélioration des symptômes.

La souche homéopathique *Bryonia alba* est produite à partir d'une plante de la famille des Cucurbitacées, la bryone blanche. *Bryonia* est utilisé principalement quand les seins sont blancs et que la douleur est localisée en un point fixe. Contrairement à *Apis mellifica*, *Bryonia* sera préférentiellement utilisée lorsque les symptômes sont associés à une grande soif. Parmi les modalités de *Bryonia* on peut identifier une aggravation par le mouvement et la chaleur et une amélioration par le repos et une pression forte comme le port d'un soutien-gorge serré. La posologie utilisée est de cinq granules toutes les heures en 7 ou 9 CH, puis espacer les prises en fonction de la diminution de l'intensité des symptômes.

Belladonna

Belladonna est issu d'une plante de la famille des solanacées, *Atropa belladonna*. Cette plante contient des alcaloides toxiques comme l'atropine ou l'hyoscamine ayant une activité parasympathicolytique qui explique la pathogénésie. *Belladonna* est utilisée en cas de placard rouge, chaud et douloureux avec une sensation pulsatile correspondant à une inflammation. La douleur et l'inflammation d'apparition brutale sont aggravées par le toucher et améliorées par le repos. Dans notre indication *Belladonna* peut être utilisée en dilution 9 CH à la posologie de cinq granules toutes les heures. Les prises pourront être ensuite espacées avec l'amélioration des symptômes.

Souche homéopathique	Sensations	Symptômes concomitants	Modalités	Dilution et posologie
Apis mellifica	Seins gonflés Peau rouge, chaude, œdémateuse Douleur piquante et lancinante	Absence de soif Brutalité d'apparition Alternance d'épisodes de transpiration	Amélioration par le froid Aggravation par la chaleur	9 à 15 CH 5 granules toutes les heures Puis espacer selon l'amélioration
Bryonia	Seins blancs Douleur aigue en point fixe	Soif intense	Amélioration par le port d'un soutien-gorge serré et le repos Aggravation par le mouvement et la chaleur	7 ou 9 CH 5 granules toutes les heures Puis espacer selon l'amélioration
Belladonna	Placard rouge, chaud et douloureux avec une sensation pulsatile	Apparition brutale	Amélioration par le repos Aggravation par le toucher	9 CH 5 granules toutes les heures puis espacer selon l'amélioration

Tableau 10 : Médicaments homéopathiques utilisés dans le traitement des symptômes liés à la montée de lait.

3- L'acuponcture chinoise (45) (65)

L'acupuncture s'appuie sur une théorie des énergies. Tout corps possède deux aspects : la matière solide et une énergie ou champ énergétique qui l'entoure. Le corps énergétique est constitué de la somme des champs d'énergie de chaque cellule, tissu et organes qui fonctionnent ensemble. Il reflète alors l'activité du corps physique, des pensées et des émotions. Les points d'acupuncture sont vus comme une interface entre le corps énergétique et le corps physique. Les centres d'énergie sont des zones essentielles pour la coordination des flux d'énergie à l'intérieur du corps énergétique. Les principaux centres d'énergies se situent le long de l'axe vertical du corps et chacun d'entre eux est généralement associé à une glande endocrine, un ensemble de nerfs spinaux et un plexus du système nerveux

autonome. Autrement dit les centres d'énergie sont en lien avec l'organisation segmentaire du corps. En acupuncture on utilise le plus souvent une association de points.

L'acupuncture est plus souvent utilisée pour stimuler la montée de lait que dans son inhibition. Dans le cas de l'inhibition deux points sont essentiellement utilisés :

- VB 37 (*Guangming*): pointe de la malléole externe près du bord antérieur de la fibula,
- Et VB 41 (*Sulinqi*) : en avant du point de jonction du 4^{ème} et 5^{ème} métatarsien.

Deux autres points peuvent être associés :

- E 36 (*Zusanli*) : sous l'œil externe de la rotule à un travers de doigt en dehors de la crête tibiale,
- et VB 21 (*Jianjing*) : au milieu de l'espace situé entre la clavicule et le bord antérieur du muscle trapèze.

Les aiguilles doivent être posées à raison d'une séance de 30 minutes par jour.

La plupart des études réalisées sur le sujet sont en langue chinoise et donc non interprétables. On peut tout de même voir que les protocoles utilisés dans les différentes études sont très hétérogènes.

Deux études concernant l'engorgement mammaire et l'utilisation de l'acupuncture ont été menées en Suède. Aucune de ces deux études n'a montré de résultats significatifs en raison d'un trop petit nombre de patientes incluses dans l'étude. Par ailleurs il existait un autre biais en raison de l'absence d'un groupe placebo.

V- Les méthodes complémentaires (45)

Les méthodes complémentaires citées ci-après n'ont pas montré de réels intérêts pour inhiber la montée laiteuse. Cependant les applications froides ou chaudes permettent d'améliorer le confort des femmes dans leurs indications respectives de diminution de la douleur et de diminution de la congestion.

1- La restriction hydrique et le bandage des seins

La restriction hydrique a pour but de diminuer la quantité d'eau disponible pour l'élaboration du lait. La production de lait s'en trouve réduite. Le bandage des seins à l'aide d'une bande non élastique, par une compression du tissu mammaire s'oppose à la lactogénèse et accélère le phénomène de régression de la glande mammaire. Le bandage des seins est très inconfortable pour les femmes. Il faut donc mieux proposer en alternative un soutien-gorge adapté qui permettra un bon maintien des seins et donc une diminution de la stimulation et une diminution de la sensation de pesanteur liée à la montée laiteuse. Ces deux méthodes ne sont aujourd'hui pas recommandées par l'ANSM et le CNGOF (57).

2- Les applications chaudes

Les applications chaudes avec des compresses humidifiées à l'eau chaude ou bien à l'aide d'un jet d'eau chaude sur le mamelon permettent l'évacuation du lait sans stimulation mécanique. Cette évacuation du lait entraîne une diminution de la congestion améliorant le confort de la femme.

3- Les applications froides

Les applications froides et glacées permettent de diminuer l'inflammation et la douleur liée à la montée laiteuse.

4- Les purges

Les purges, effectuées par des laxatifs salins, ont pour objectif une élimination d'eau afin de réduire la production lactée en quantité.

VI- Les conseils de base à dispenser à une femme qui choisit de ne pas allaiter

Plusieurs conseils de base peuvent être donnés à toute femme qui ne peut pas ou ne veut pas allaiter :

- Expliquer que la montée laiteuse n'est pas systématique et qu'il existe des moyens pour l'éviter ou de diminuer son ampleur.
- Expliquer que les traitements allopathiques inhibiteurs de la montée de lait sont actuellement déconseillés en raison d'un rapport bénéfices/risques défavorable.
- La non présentation du sein à l'enfant et la non stimulation physique des seins suffit le plus souvent à éviter la montée laiteuse.
- Porter un soutien gorge adapté qui permet un bon maintien des seins sans les comprimer. La compression augmente l'inconfort.
- Appliquer du chaud ou du froid selon ce qui soulage le mieux.
- Apprendre à évacuer du lait si la congestion et la douleur sont trop importantes grâce à un jet d'eau chaude sous la douche.

- Soulager la douleur si nécessaire à l'aide du paracétamol ou d'un anti-inflammatoire tel que l'ibuprofène.
- Consulter un médecin si les seins sont tuméfiés, rouges, très douloureux ou bien si une fièvre supérieure à 38°C apparaît.
- Expliquer que généralement les symptômes ne durent que quelques jours et que des thérapeutiques telles que l'homéopathie ou la phytothérapie peuvent permettre d'améliorer le confort.

Au mois de décembre 2012, en collaboration avec le médecin responsable des suites de couches de la maternité du CHU d'Angers, le Dr Mercier, nous avons réalisé une plaquette informative sur l'inhibition de la lactation. Cette plaquette destinée à être présentée aux femmes ne souhaitant pas allaiter reprend toutes les informations et conseils basiques pouvant être dispensés à ces femmes : reconnaissance des signes de la congestion mammaire, conseils pour diminuer la congestion, automédication de première intention (paracétamol et ibuprofène), phytothérapie et homéopathie. Cette plaquette se trouve en annexe (Annexe 1).

VII- Alimentation, médicaments et diminution de la lactation

L'alimentation et la médication de la mère peut avoir une influence sur la production de lait. Lorsque la mère exprime la volonté de ne pas allaiter on peut l'inciter à éviter les aliments et médicaments galactogogues.

Les médicaments à éviter sont donc les antagonistes dopaminergiques. Les deux molécules principales à retenir sont la dompéridone (Motilium®) et le métoclopramide (Primpéran®). Ces deux médicaments ont une AMM comme anti-nauséaux et anti-vomitif (66).

Les aliments galactogogues à éviter sont principalement des plantes dont les deux principales à retenir sont le fenugrec (*Trigonella foenum-graecum*, Fabacée) et le chardon-marie (*Silybum marianum*, Astéracée). Le fenugrec est une épice très utilisée en Inde. Ces deux plantes ont une utilisation traditionnelle dans les troubles hépatobiliaires comme hépato protecteur (67).

D'autre part, on peut rappeler une plante aromatique alimentaire utilisée dans la phytothérapie inhibitrice de la montée de lait. Il s'agit du persil (*Petroselinum crispum*, Apiacée). Cependant il ne faut pas moins d'un bouquet entier de persil par repas pour obtenir une diminution de la lactation. L'utilisation du persil dans cette indication reste donc anecdotique puisqu'une telle consommation est peu probable dans l'alimentation traditionnelle (68).

On peut citer un aliment majeur inhibant la montée de lait : le chou (*Brassica oleracea*, Brassicacée). Par une action diurétique il permet de diminuer la production de lait.

Partie 3 : Les pratiques et la pharmacovigilance concernant les dérivés de l'ergot de seigle

I- Etat des lieux des pratiques en France (69)

Une étude sur l'état des pratiques de prescription des dérivés de l'ergot de seigle dans l'inhibition de la lactation en France a été réalisée en 2011.

1- Les pratiques jusqu'en 1994

Cette étude montre que la bromocriptine était largement utilisée jusqu'en 1994, date à laquelle les Etats-Unis ont retiré l'indication d'inhibition de la lactation à cette molécule suite à des problèmes de pharmacovigilance. Cette information a poussé les autorités de santé à renforcer les informations du Résumé des Caractéristiques du Produit relatives aux précautions d'emploi et respect des contre-indications. Cependant son utilisation n'a pas été remise en cause en France à cette date.

2- La recherche d'alternatives après 1994

Les notifications régulières d'effets indésirables ont amené les praticiens à rechercher des thérapeutiques alternatives. On se tourne alors vers une autre molécule possédant une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication, le lisuride (Arolac®). Apparaît aussi la prescription en hors AMM d'autres molécules telles que la dihydroergocryptine associée à la caféine (Vasobral®) ou la cabergoline (Dostinex®). D'autres thérapeutiques dites de « petits moyens » sont employées de façon marginalisée comme la phytothérapie ou l'homéopathie. En 1997, les recommandations du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) proposent deux solutions pour prendre en charge l'inhibition de la lactation : la première est la prescription systématique de bromocriptine et la seconde

est l'utilisation de « petits moyens » et une prise en charge psychologique. Dans ce second l'utilisation de la bromocriptine est possible en cas de difficultés persistantes.

3- Un protocole proposé par le CNGOF en 2007

En 2007 un protocole a été proposé par le CNGOF. La bromocriptine reste proposée en première intention chez les femmes sans facteurs de risques. Le lisuride est cité comme ayant une AMM dans cette indication. La nouveauté est l'apparition de protocoles concernant deux autres molécules n'ayant pas d'AMM dans l'indication de l'inhibition de la lactation : la dihydroergocryptine associée à la caféine et la cabergoline. La dihydroergocryptine-caféine est conseillée en cas d'intolérance à la bromocriptine ou de facteurs cardio-vasculaires à raison de 4 mg, trois fois par jour, pendant 14 jours. La cabergoline est préconisée à la dose de deux comprimés à 0,5 mg en prise unique en cas de mort fœtale in utero ou d'interruption médicale de grossesse après 17 semaines d'aménorrhée

Reprendons les éléments essentiels du protocole proposé par le CNGOF en 2007 :

- La bromocriptine est utilisée en première intention,
- En cas d'intolérance ou de pathologie cardiovasculaire ou à risque vasculaire on utilisera la dihydroergocryptine (Vasobral®),
- La cabergoline (Dostinex®) présente un intérêt en cas de fausse couche ou d'interruption médicale de grossesse après la 17^{ème} semaine d'aménorrhée.

Ce protocole est toujours en vigueur aujourd'hui.

4- Etat des pratiques en 2011 (69)

Lors de cette étude 40 % des services de maternités ont déclarés avoir un protocole d'inhibition de la lactation. Parmi ces services 95 % disent avoir en première intention la prescription d'une spécialité pharmaceutique. La place des thérapeutiques alternatives apparaît donc avoir une place peu importante pour les établissements de santé puisque seulement 3 % d'entre eux utilisent l'homéopathie en première intention et 18,9 % en seconde intention. Concernant les méthodes physiques comme le bandage des seins, la restriction hydrique ou l'utilisation de glaçons, 1,6 % des services de maternité les utilisent en première intention et 15,5 % en seconde intention. La phytothérapie n'est citée que ponctuellement en seconde intention.

La méthode médicamenteuse est donc la méthode la plus utilisée en 2011 par les services de maternité en France. Parmi les quatre molécules dérivées de l'ergot de seigle la bromocriptine est la plus utilisée, suivie par l'autre molécule qui possède aussi une AMM dans cette indication, la dihydroergocryptine. Il est important que la bromocriptine est utilisée en première intention dans 89 % des cas et n'est jamais utilisée dans seulement 4,9 % des cas. Cependant l'utilisation du hors AMM représente un part non négligeable dans cet arsenal médicamenteux.

	Bromocriptine	Lisuride	Dihydroergocryptine	Cabergoline
1^{ère} intention	89 %	0 %	7,1 %	3,3 %
2^{ème} intention	3,7 %	5 %	39,4 %	24 %
Dernière intention	2,4 %	4,5 %	11,9 %	17,2 %
Jamais	4,9 %	90,5 %	41,6 %	55,5 %

Tableau 11 : Le choix de la méthode médicamenteuse d'inhibition de la lactation par les services de maternité français en 2011.

En parallèle, cette étude s'est intéressée à l'évolution des remboursements des dérivés de l'ergot de seigle en région Rhône-Alpes entre le début de l'année 2008 et le début de l'année 2009. Cela a permis de constater une tendance de l'évolution des prescriptions. En effet l'utilisation de la bromocriptine a régressé passant de 62,6 % à 54,3 % des prescriptions au profit de la dihydroergocryptine qui est passé de 37,4 % à 45,7 % des remboursements. Par ailleurs, les spécialités à base de bromocriptine sont prescrites respectivement à 62, 86, 69 % par des gynécologues-obstétriciens libéraux, des médecins et des sage-femmes exerçant en milieu privé ou libéral tandis que les spécialités à base de dihydroergocryptine sont prescrites à 61% par des hospitaliers. L'étude montre aussi que les patientes traitées par la bromocriptine ont moins de médicaments psychotropes ou cardiotropes associés sur leur ordonnance par rapport aux patientes traitées par le dihydroergocryptine. Ceci indique que les prescripteurs respectent les précautions d'emplois liées à la bromocriptine en se reportant vers la dihydroergocryptine.

5- L'exemple du CHU de Toulouse : une nouvelle prise en charge (70)

Depuis 2008, au CHU de Toulouse on axe la prise en charge des femmes qui n'allaitent pas autour de l'information, de l'évaluation et du traitement de la douleur. Une étude prospective réalisée sur un groupe de cent femmes n'ayant aucune contre-indication à la bromocriptine a été réalisée. Toutes ont reçu le jour de leur accouchement les informations et explications sur la montée de lait et les traitements existants. Elles ont bénéficié si besoin de traitements de la douleur et celles qui le souhaitaient ont bénéficié d'un accompagnement homéopathique. Un questionnaire de satisfaction leur a ensuite remis au 3^{ème} jour du post-partum.

Seulement 8 % des femmes ont choisi le traitement par bromocriptine. 93 % des femmes ont reçu un traitement antalgique. Parmi elles 75 % ont reçu uniquement

du paracétamol, les autres ayant reçu une association paracétamol – ibuprofène. Le score de la douleur évalué selon l'échelle de visuelle analogique allant de 1 à 10 (EVA) était de 2,2 en moyenne. Dans le groupe des femmes non traitées par la bromocriptine la moyenne de la douleur se situe à 2,4/10 seulement. Dans ce même groupe, seulement 13% des femmes ont exprimé une douleur supérieure à 6/10 alors qu'aucune femme n'a eu de douleur supérieure à 6/10 dans le groupe traité par la bromocriptine. Deux tiers des femmes ayant reçu une note écrite se déclarent avoir été influencées par cette note. Ces femmes se déclarent d'ailleurs plus satisfaites de la prise en charge comparé à celles qui n'ont pas reçu la note écrite. Enfin la moyenne de la satisfaction de la prise en charge exprimée par l'ensemble des femmes s'élève à 8,7/10 avec une valeur semblable dans les deux groupes différents.

	Ensemble du groupe (n = 100)	Groupe ayant choisi le traitement par bromocriptine (n = 8)	Groupe ayant choisi la prise en charge de la douleur uniquement (n = 92)
Prise d'antalgiques	n = 93	n = 1	n = 92 paracétamol uniquement n = 23 paracétamol + ibuprofène n = 69
Score de la douleur (EVA cotée de 0 à 10)	2,2 / 10	Non renseigné Score supérieur à 6 / 10 : n = 0	2,4 / 10 Score supérieur à 6 / 10 : n = 13
Note d'information écrite remise	n = 62 Ces femmes sont significativement plus satisfaites de l'information par rapport aux autres		
Score de satisfaction	8,7 / 10		

Tableau 12 : Résultats obtenus au CHU de Toulouse sur la nouvelle prise en charge des femmes qui n'allaitent pas

A travers l'exemple du CHU de Toulouse on constate que la satisfaction des femmes est davantage liée à un accompagnement et une explication de ce qu'est la montée de lait et ses traitements possibles. Ainsi, une simple prescription d'un traitement inhibiteur sans autre accompagnement ne semble pas suffisant aujourd'hui. Grâce à une prise en charge globale et à l'information des patientes on peut donc réussir à diminuer la prescription de dérivés de l'ergot de seigle et donc diminuer le nombre d'effets indésirables liés à leur utilisation.

II- Pratiques professionnelles à l'étranger

L'inhibition de la montée laiteuse est davantage une préoccupation des pays industrialisés très médicalisés. En effet, dans les pays peu médicalisés, où l'eau potable disponible pour la reconstitution du lait maternisé est rare, les femmes allaitent le plus souvent. Dans le cas où elles n'allaitent pas, l'inhibition de la montée de lait sera prise en charge par des moyens locaux simples, et non pas par des traitements.

Aux Etats-Unis la bromocriptine n'est plus utilisée dans l'inhibition de la lactation depuis 1994. Depuis cette date les méthodes non médicamenteuses sont préconisées en première intention (69).

Au Canada les méthodes non médicamenteuses sont privilégiées encourageant le port d'un soutien-gorge adapté et l'utilisation de glace et d'antalgiques si nécessaire. La bromocriptine n'est plus utilisée dans l'indication d'inhibition de la lactation depuis 1994, cependant, la cabergoline, rarement utilisée, peut être prescrite dans le post-partum immédiat (47) (71).

Au Royaume-Uni les méthodes non médicamenteuses sont privilégiées : port d'un soutien-gorge adapté et restriction hydrique. En revanche si ces méthodes se révèlent insuffisantes ou bien que la femme a perdu son bébé après la 17^{ème} semaine d'aménorrhée on propose une méthode médicamenteuse. La bromocriptine et la cabergoline sont utilisées (72).

En Australie on préfère les méthodes non médicamenteuses. La cabergoline peut être utilisée en cas de décès périnatal (73).

Nous manquons de données en ce qui concerne les pratiques dans les autres pays.

III- Cas notifiés au CRPV d'Angers

1- Méthodologie

a- Sélection des cas et appréciation de l'indication

Pour réaliser cette étude rétrospective des cas de pharmacovigilance notifiés au CRPV d'Angers concernant les dérivés de l'ergot de seigle dans l'indication de l'inhibition de la lactation, il a été réalisé une interrogation de la base nationale de pharmacovigilance. Plusieurs critères ont été retenus avant d'entreprendre cette interrogation de la base. Le premier critère concerne l'âge des patientes (âge de la procréation) et leur sexe : des femmes de 15 à 50 ans. En second critère nous avons retenu uniquement les cas notifiés au CRPV d'Angers pour des raisons d'autorisation d'utilisation des données non demandées aux autres CRPV de France. Enfin, tout en incluant l'ensemble des critères cités précédemment, nous avons interrogé la base avec chacune des molécules dérivées de l'ergot de seigle suivantes : La

bromocriptine, la dihydroergocryptine, le lisuride et la cabergoline. Nous avons alors obtenu :

- 17 cas concernant la bromocriptine,
- 1 cas concernant la dihydroergocryptine,
- Aucun cas concernant le lisuride ou la cabergoline.

Cependant, parmi les cas retrouvés, certains n'étaient pas en lien avec l'inhibition de la lactation. Nous avons donc effectué un tri en cherchant à apprécier l'indication. Le traitement de l'inhibition de la lactation étant de durée courte, seuls les cas concernant une prescription d'une durée inférieure à un mois ont été retenus dans ce second temps. Après ce deuxième tri nous avons finalement obtenu :

- 12 cas de pharmacovigilance en lien avec la bromocriptine,
- aucun cas de pharmacovigilance concernant les autres molécules.

b- Appréciation de la gravité

La gravité a été appréciée selon les critères du CRPV. Un effet grave est donc défini par les conséquences engendrées par l'effet indésirable telles qu'une hospitalisation, une prolongation d'hospitalisation, une incapacité ou une invalidité, une mise en jeu du pronostic vital ou un décès. Les effets indésirables n'ayant entraînés aucune de ces conséquences ont été qualifiés de non graves.

c- Appréciation de l'imputabilité du médicament

L'imputabilité est l'analyse au cas par cas du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable présumé. Aujourd'hui le système national de pharmacovigilance utilise une méthode française publiée en

1985 dans la revue Thérapie. Cette méthode sur un algorithme qui combine trois critères : des critères chronologiques, sémiologiques et bibliographiques (Annexe 2).

d- Définition des utilisations non conformes au RCP

Les utilisations non conformes au RCP ou mésusages ont été définis selon les critères suivants :

- Non respect des conditions d'utilisation : absence d'AMM pour la spécialité, durée de prescription supérieure à 3 semaines, absence d'augmentation progressive des doses.
- Non respect des précautions d'emploi : Absence de contrôle tensionnel pendant le traitement, absence d'arrêt du traitement en cas d'apparition de céphalées ou autre signe neurologique.
- Non prises en compte des associations médicamenteuses contre-indiquées : association aux neuroleptiques anti-hémétiques ou à la phénylpropanolamine.
- Non prise en compte des associations médicamenteuses déconseillées ou nécessitant des précautions d'emploi : Neuroleptiques antipsychotiques, autres molécules dérivées de l'ergot de seigle, macrolides, sympathomimétiques indirects, sympathomimétiques alpha ou antiparkinsoniens anticholinergiques.
- Présence de facteurs de risque à l'origine de contre-indications :
 - Facteurs de risque cardiovasculaires : hypertension artérielle, tabagisme, obésité.
 - Troubles psychiques ou antécédents psychiatriques.
 - Hypersensibilité à la molécule ou à une autre molécule dérivée de l'ergot de seigle.

2- Résultats

Douze cas ont été retrouvés, tous concernant la bromocriptine. Parmi ces cas on recense 7 cas graves et 5 cas non graves. Cependant il faut garder à l'esprit qu'il existe une très probable sous-notification des effets indésirables dans la communauté médicale, notamment en ce qui concerne les effets indésirables non graves.

a- Description générale des cas

La moyenne d'âge des patientes dans l'ensemble des cas retrouvés est de 28,2 ans et cette moyenne d'âge est plus élevée dans le groupe des cas graves (30,3 ans)

La durée de traitement moyenne est de 5 jours. Cependant on remarque que la durée de traitement n'a pas pu être retrouvée dans 4 cas sur les 12 cas. La durée du traitement est en moyenne plus longue pour le groupe des cas graves (6,5 jours) par rapport au groupe des cas non graves (4,5 jours).

Le délai moyen de survenue de l'effet indésirable est de 5,0 jours. Ce délai augmente à 7,0 jours dans le groupe des cas graves tandis que ce délai est de seulement 3,6 jours pour le groupe des cas non graves.

Les événements indésirables s'étant produits dans le groupe des cas non graves sont d'ordres psychiatriques et dermatologiques. En revanche les événements indésirables survenus dans le groupe des cas graves sont plus diversifiés et interviennent au niveau du système cardio-vasculaire, du système nerveux, de la psychiatrie et de l'hématologie.

Concernant le groupe des cas graves, deux des sept cas ont entraînés une mise en jeu du pronostic vital des patientes. Les cinq autres cas sont à l'origine d'une hospitalisation ou d'une prolongation d'hospitalisation.

Dans le groupe des cas non graves toutes les patientes ont bénéficié d'une guérison sans séquelles alors que dans le groupe des cas graves quatre des sept femmes ont gardé des séquelles suite à l'événement indésirable.

	Ensemble des cas n = 12	Cas non graves n = 5	Cas graves n = 7
Age moyen des patientes	28,2 ans	25,2 ans	30,3 ans
Durée moyenne du traitement	5,7 jours	4,5 jours	6,5 jours
Délai moyen de survenue l'effet indésirable après le début du traitement	5,0 jours	3,6 jours	7,0 jours
Nombre de cas par types d'effet			
Cardiovasculaire	3 cas	-	3 cas
Système nerveux	1 cas	-	1 cas
Psychiatrie	3 cas	1 cas	2 cas
Peau	4 cas	4 cas	-
Hématologie	1 cas	-	1 cas
Critères de gravité	-	-	- Hospitalisation: 5 cas - Mise en jeu du pronostic vital : 2 cas
Evolutions	-	Guérison sans séquelles : 5 cas	- Guérison avec séquelles : 3 cas - Guérison sans séquelles : 4 cas

Tableau 13 : Description générale des cas de pharmacovigilance liés aux dérivés de l'ergot de seigle dans l'indication d'inhibition de la lactation notifiés au CRPV d'Angers.

b- Description des deux cas graves survenus à l'été 2012.

Le premier cas concerne une femme de 40 ans avec des antécédents d'obésité ancienne et ayant accouché de son 5^{ème} enfant le 22 août sans complications. Un traitement par bromocriptine est initié le jour de l'accouchement pour inhiber la montée laiteuse de cette femme qui ne souhaitait pas allaiter. Les jours suivants la patiente décrit des céphalées diffuses et fluctuantes sans retentissement sur sa vie quotidienne. Dans la nuit du 27 au 28 août elle présente des céphalées intenses latéralisées à gauche. Au matin, elle est alors retrouvée aphasic avec une hémiplégie droite. L'IRM réalisée par la suite révèlera un hématome cérébral volumineux, conséquence d'une hémorragie cérébrale. Son état neurologique s'est dégradé dans la nuit suivante suite à une majoration de l'hématome ayant entraîné un engagement cérébral. Cette patiente a subi deux interventions neurochirurgicales afin d'évacuer l'hématome cérébral. Le 7 septembre l'examen neurologique révèle une paralysie faciale gauche, une incapacité d'ouverture des paupières, une hé miparésie droite avec une absence de mobilisation des membres inférieurs. Des troubles de la déglutition nécessitent une trachéotomie le 12 septembre tandis qu'une alimentation par sonde de jéjunostomie est mise en place le 25 septembre. Lors de la sortie de la patiente du centre de rééducation le 20 novembre il y a persistance de l'hémiplégie droite avec spasticité du membre inférieur et des troubles phasiques. La patiente peut seulement répondre oui ou non de la tête. L'alimentation par sonde et la trachéotomie sont toujours présentes.

Le second cas concerne une jeune femme de 27 ans ayant donné naissance à son premier enfant par césarienne le 25 août sans incidents particuliers. Dans la nuit du 27 au 28 août, avec son bébé dans les bras, elle présente un malaise avec des bouffées de chaleur et une sensation de faiblesse généralisée. Elle se souvient être tombée du lit puis a perdu connaissance. Elle est réveillée quelques heures plus

tard par les pleurs de son enfant et prévient les soignants. Elle présente alors une amnésie des faits associée à une tétraparésie prédominant à gauche ainsi qu'une perte de l'acuité visuelle, la patiente ne distinguant que la perception lumineuse. L'examen neurologique effectué dans les heures suivantes révèle une hémiplégie gauche épargnant la face, un flou visuel persistant. L'IRM cérébrale montre des lésions ischémiques diffuses, signe d'une souffrance cérébrale. L'ECG indique un aspect de nécrose myocardique tandis que l'IRM myocardique donne des arguments en faveur d'un infarctus myocardique. Le 31 août on constate un début de récupération neurologique, une rééducation est alors organisée.

c- Description et discussion autour de l'imputabilité

L'imputabilité obtenue donne un score I1 correspondant à une imputabilité douteuse pour onze des douze cas relevés. Un dernier cas obtient un score I2 qui correspond à une imputabilité plausible. L'imputabilité n'apparaît donc pas très élevée. Cependant il faut la rapprocher des critères bibliographiques, non pris en compte dans le calcul de l'imputabilité. On remarque alors que la majorité des cas (8 cas) ont un score bibliographique maximal égal à B3. D'autre part, deux cas ont un score bibliographique B2 et deux autres cas ont un score B1. Les effets indésirables relevés sont donc relativement bien décrits dans la littérature avec des scores d'imputabilité pas très élevés. Il existe une explication aux scores d'imputabilité peu élevés en raison des critères chronologiques et sémiologiques. En effet, il n'existe pas d'examens de laboratoires spécifiques et fiables pour affirmer la sémiologie des effets indésirables suspectés. Ainsi le score des critères sémiologiques s'en trouve probablement sous-estimé. Il en est de même avec les critères chronologiques puisqu'il n'y a jamais eu de réintroduction de la bromocriptine chez nos douze patientes.

d- Descriptions des utilisations non conformes au RCP

Il est difficile d'identifier la totalité des utilisations non conformes au RCP en raison du manque de données ou de données incomplètes associées à un certain nombre de cas. Par exemple, il n'a pas été possible de contrôler le respect des précautions d'emploi puisque le contrôle tensionnel n'est pas renseigné dans les dossiers de pharmacovigilance. Nous avons tout de même réussi à identifier plusieurs utilisations non conforme au RCP. Dans neuf cas sur douze, soit 75 % des cas on observe une utilisation non conforme au RCP. Dans ces neuf cas cette utilisation non conforme résulte du non respect de la posologie et du schéma posologique proposé par le CNGOF en 2007. Parmi ces neuf cas on peut aussi retrouver une association d'une deuxième utilisation non conforme au RCP ou l'association d'un facteur de risque pour trois d'entre eux.

Les utilisations non conformes au RCP retrouvées au CRPV d'Angers sont :

- Une utilisation en l'absence d'AMM dans l'indication de l'inhibition de la lactation.
- Un cas de posologie trop élevée.
- 8 cas de non respect du schéma posologique.
- Un cas de non respect des précautions d'emploi avec un traitement inhibiteur non stoppé à l'apparition des symptômes.

Une utilisation en présence d'un facteur de risque a été identifiée. Il s'agit d'une utilisation d'un traitement inhibiteur chez une femme tabagique.

Par ailleurs on peut noter un autre cas pouvant être associé à un facteur de risque psychiatrique. Cependant les problèmes psychiatriques de cette patiente n'ont été diagnostiqués que quelques mois après l'épisode d'effet indésirable

psychiatrique déclenché lors de la prise de bromocriptine. Il n'était donc pas possible d'identifier ce facteur de risque à l'époque. Le sérieux des professionnels de santé ne peut donc pas être remis en cause sur ce point. Nous n'avons donc pas retenu ce cas comme non prise en compte des facteurs de risque.

e- Description des effets indésirables observés

Les effets indésirables constatés ont été regroupés en catégories selon le type d'affections : affections cardiovasculaires, affections psychiatriques, affections du système nerveux, affections hématologiques et affection cutanées.

Affections cardiovasculaires:

Les trois cas d'affections cardiovasculaires constatés au CHU d'Angers ont tous été graves et ont laissés des séquelles sur les patientes. Ainsi on a retrouvé deux cas d'accidents vasculaires cérébraux de type hémorragies cérébrales. Concernant le dernier cas, la patiente a souffert d'un infarctus du myocarde associé à une lésion ischémique cérébrale. Ces accidents sont intervenus dans un délai allant de trois à sept jours après l'initiation du traitement par la bromocriptine. Les conséquences neurologiques de ces affections cardio-vasculaires, de types atteintes motrices, sensitives ou oculaires n'ont pas totalement régressées après une rééducation.

Affections psychiatriques :

Trois cas d'affections psychiatriques ont été retrouvés au CRPV de Angers dont deux cas graves et un cas non graves. Cependant, pour un des deux cas graves, la patiente a rechuté l'année suivante laissant penser que la bromocriptine pourrait être étrangère à la bouffée délirante de cette patiente. Toutefois on peut comprendre que cette patiente avait un état psychiatrique borderline sous-jacent et

que la bromocriptine pourrait être à l'origine du déclenchement des symptômes. Parmi les autres effets identifiés on retrouve de l'anxiété, des hallucinations, de l'insomnie, de l'agitation et une manie aigüe. Ces effets indésirables ont eu une durée très variable allant de un jour à un mois et ont régressés après l'arrêt de la bromocriptine et la mise en place d'un traitement symptomatique sans laisser de séquelles.

Affections du système nerveux :

Un seul cas, grave, a été identifié au CRPV de Angers. Il s'agit de céphalées associées à un syndrome confusionnel suivi de deux crises convulsives s'étant déclarées quatre jours après la mise en place du traitement par bromocriptine. Il n'y a pas eu de nouvelles crises convulsives suite à l'arrêt de la bromocriptine et l'initiation d'un traitement anticonvulsivant pendant deux jours. Cet effet indésirable peut cependant être classé dans les effets cardiovasculaires car il résulterait d'une angiopathie cérébrale à l'origine des crises convulsives.

Affections hématologiques :

Un cas grave de neutropénie sévère a été constaté après la mise en place d'un traitement par bromocriptine chez une patiente atteinte par le VIH. La neutropénie a été corrigée à l'arrêt de la bromocriptine et après la mise en place d'un traitement symptomatique.

Affections cutanées:

Quatre cas, tous non graves, d'affections cutanées et sous-cutanées ont été identifiés lors de notre recherche. Les effets indésirables se sont déclarés dans les heures suivantes jusqu'à quatre jours après la première administration de bromocriptine. Parmi ces effets on retrouve un érythème, du prurit, des éruptions

pétéchiales, des éruptions maculo-papuleuses et des œdèmes. Ces effets indésirables ont régressés en moins d'une semaine après la mise en place d'un traitement symptomatique par antihistaminique et/ou l'arrêt de la bromocriptine pour l'ensemble des cas à l'exception d'un cas. Ce cas d'œdème généralisé et d'œdème était associé à une atteinte articulaire de type polyarthrite qui a disparue en deux semaines.

3- Conclusion

Après une lecture approfondie des cas de pharmacovigilance retrouvés au CRPV d'Angers on peut retenir plusieurs éléments importants. Tout d'abord on relève moins d'effets indésirables non graves que d'effets indésirables graves pouvant laisser supposer une sous-notification des effets indésirables non graves de la part du corps médical. Par ailleurs, la majorité des effets indésirables sont intervenus dans des situations où les recommandations du RCP n'étaient pas respectées notamment en termes de contre-indications, précautions d'emploi et posologies. D'autre part, les effets indésirables graves interviennent dans des délais supérieurs aux effets indésirables non graves. Les effets indésirables graves sont majoritairement représentés par des accidents cardiovasculaires et psychiatriques. Les accidents cardio-vasculaires laissent le plus souvent des séquelles pouvant être importantes et entraîner des handicaps lourds.

IV- Les cas retrouvés dans la littérature

Il existe de très nombreux cas rapportés d'effets indésirables graves des dérivés de l'ergot de seigle dans le post-partum dans la littérature. La majorité de ces cas sont en lien avec la bromocriptine, molécule la plus utilisée pour inhiber la montée de lait. Nos recherches ont permis d'obtenir des cas rapportés détaillés

datant des deux dernières décennies. Il est difficile de retrouver des cas rapportés antérieurs en raison du réseau internet et de l'informatisation insuffisamment développés à l'époque.

Parmi les cas détaillés retrouvés en lien avec une utilisation de bromocriptine dans le post-partum on note :

- A Valenciennes, en 2008, un cas d'**ischémie digitale** est survenu au 11^{ème} jour du post-partum chez une femme de 28 ans sous bromocriptine ne présentant aucun facteur de risque. Une évolution progressivement favorable est remarquée à l'arrêt du traitement (74).
- Un cas d'**épisode maniaque** à caractéristiques psychotiques après l'administration de bromocriptine. Il s'est avéré après interrogatoire de la patiente qu'elle avait des antécédents de troubles bipolaires. Les auteurs de l'article scientifique soulignent l'importance d'une recherche précise des facteurs de risque avant toute prescription de bromocriptine (75).
- L'hôpital d'instruction des Armées de Lyon rapporte en 2002 un cas d'**angiopathie cérébrale** associant des migraines et des convulsions tonico-cloniques chez une femme de 21 ans tabagique. L'incident est survenu au 6^{ème} jour du post-partum au cours d'un traitement par bromocriptine. La récupération a été totale après l'arrêt du traitement (76).
- Un cas d'**infarctus du myocarde** est survenu chez une femme de 28 ans lors de la reprise d'une activité tabagique alors qu'elle recevait un traitement par la bromocriptine. Les auteurs insistent sur le fait de prendre en compte le tabagisme comme un important facteur de risque (77).

- En Australie on signale en 1998 un cas de **décès maternel** suite à un **infarctus du myocarde** consécutivement à la prise de bromocriptine. Aucun facteur de risque n'a été identifié chez cette patiente (78).
- En 1998, une femme de 35 ans est **décédée d'un infarctus du myocarde** à la suite d'un traitement par bromocriptine lors du post-partum. Les auteurs s'inquiètent alors du manque d'investigations scientifiques sur le sujet (79).
- Aux Etats-Unis, durant les deux dernières années de commercialisation de la bromocriptine (1993 et 1994), trois cas d'**infarctus du myocarde** sont rapportés. Ces accidents se sont produits respectivement au 6^{ème}, 10^{ème} et 12^{ème} jour de traitement. Dans un des trois cas la victime est décédée rapidement (80).
- En 1996, trois cas d'**hémorragies cérébrales** survenus entre le 10^{ème} et le 17^{ème} jour du post-partum sont signalés chez des femmes prenant de la bromocriptine. Dans les trois cas il avait été remarqué une hypertension artérielle au préalable (81).
- Au Canada, en 1996, une femme de 34 ans a souffert d'un **infarctus du myocarde** au 10^{ème} jour du post-partum alors qu'elle bénéficiait d'un traitement par bromocriptine. Cette femme avait comme seul facteur de risque une hypercholestérolémie modérée. Deux mois après l'accident elle présentait toujours des séquelles (82).
- En Israël, en 1996, on rapporte trois cas d'**accidents vasculaires cérébraux** survenus entre le 6^{ème} et le 14^{ème} jour du post-partum chez des femmes traitées par bromocriptine et n'ayant aucun facteur de risque cardiovasculaire. Ans les trois cas les femmes ont gardé des séquelles neurologiques de leur accident (83).

- Un cas d'hémorragie cérébrale signalé en 1996 décrit des céphalées, une hypertension et des troubles de la parole chez une femme de 30 ans qui prenait de la bromocriptine lors de son post-partum (84).

Dans la littérature on ne retrouve qu'un seul cas d'effet indésirable lié au lisuride dans le cadre du post-partum. Ce cas rapporté par l'hôpital universitaire national de Séoul en 1998 décrit un cas d'hémorragie cérébrale chez une femme prenant du lisuride pendant son post-partum.

Enfin, la revue de la littérature n'a pas permis de retrouver de cas d'effets indésirables imputables à la dihydroergocryptine et à la cabergoline.

V- Etat actuel de la pharmacovigilance en France et en Europe (85)

En 2011 la commission de suivi du rapport bénéfices/risques des produits de santé de l'ANSM, devant une persistance des effets indésirables cardio-vasculaires depuis une première enquête effectuée en 1993, décide d'effectuer une nouvelle enquête confiée au CRPV de Lyon. Cette enquête a débouché sur la réévaluation de la bromocriptine qui a débuté en juillet 2012. **L'enquête a relevé 228 cas d'effets indésirables au total.** Parmi eux on retrouve 92 cas liés à des effets indésirables cardio-vasculaires et 66 cas liés à des effets psychiatriques. Ces effets indésirables surviennent en moyenne 6 jours après l'accouchement et 5,3 jours après le début du traitement inhibiteur. Parmi les effets indésirables notifiés on peut remarquer :

- 11 infarctus du myocarde dont un décès,
- 34 AVC dont un décès
- 2 accidents ischémiques autres,

- 17 cas d'hypertensions artérielles sévères,
- 4 convulsions,
- 3 épisodes d'hallucinations,
- 1 épisode maniaque.

Toujours d'après cette même enquête, une utilisation non conforme au RCP a été retrouvée dans 70 % des cas d'effets indésirables cardio-vasculaires, dans 40 % des cas d'effets indésirables neurologiques et dans 78% des cas d'effets indésirables psychiatriques.

Lors de la réévaluation de la bromocriptine en juillet 2012, 10 cas supplémentaires d'effets indésirables ont été rajoutés à ceux recensés lors de l'enquête de 2011.

Il a aussi été remarqué que les autres molécules dérivées de l'ergot de seigle ne sont pas très utilisées malgré une AMM disponible pour le Lisuride et une AMM nouvellement obtenue pour la Cabergoline. La dihydroergocryptine est utilisée hors AMM dans de nombreux hôpitaux, cependant il faut retenir que les instances européennes (EMA) sont en train de réévaluer cette molécule et qu'on ne sait pas encore si cette molécule restera sur le marché.

La bromocriptine a une indication d'inhibition de la montée laiteuse dans la majorité des pays membres de l'Union Européenne. Dix Etats membres utilisent la cabergoline avec une AMM pour l'inhibition de la lactation (86).

- Autriche	- France	- Pologne
- Belgique	- Allemagne	- Portugal
- Bulgarie	- Grèce	- Roumanie
- Croatie	- Hongrie	- Slovaquie
- Chypre	- Irlande	- Slovénie
- République tchèque	- Italie	- Espagne
- Danemark	- Lituanie	- Suède
- Estonie	- Luxembourg	- Royaume-Uni
- Finlande	- Hollande	

Tableau 14 : Liste des pays européens utilisant la bromocriptine avec une AMM dans l'inhibition de la lactation.

Le dossier de réévaluation de la bromocriptine a été soumis au groupe de travail thérapeutique diabétologie, endocrinologie et gynécologie au sein de l'ANSM. Ce groupe de travail a jugé défavorable le rapport bénéfices/risques de la bromocriptine dans l'indication de l'inhibition de la montée de montée de lait. La commission d'évaluation du rapport bénéfices/risques des produits de santé, suite à ces nouvelles informations, n'a pas décidé d'une suspension immédiate confiant le dossier à un arbitrage européen.

L'ANSM, le Collège national des gynécologues obstétriciens français (CNGOF) et le Collège national des sages-femmes de France (CNSF) ont collaboré ensemble à la publication d'un communiqué de presse le 25 juillet 2013 pour expliquer le nouveau rapport bénéfice/risque défavorable de la bromocriptine. Dans ce communiqué ils soulignent que l'utilisation d'un médicament inhibant la montée de lait ne doit pas être systématique. Ils reprennent aussi les « petits-moyens » disponibles pour atténuer les symptômes de la montée de lait. Ils soulignent aussi l'existence d'autres molécules possédant une AMM dans cette indication : le Lisuride

et la Cabergoline insistant sur le fait que ces molécules n'ont pas montré d'effets indésirables graves pour le moment (57).

Le 6 septembre 2013 l'EMA annonce qu'elle débute une réévaluation du rapport bénéfices/risques des spécialités à base de bromocriptine dans l'indication de l'inhibition de la lactation au niveau européen sur demande de la France. Cette procédure s'effectue selon l'article 31 de la directive européenne 2001/83/CE. Cette évaluation a été confiée au comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) au sein de l'EMA. Le PRAC, à la fin de son évaluation, émettra des recommandations qui seront transmises au Groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées - humain (CMDh), qui adoptera une position définitive. Le CMDh est un organisme de réglementation des médicaments, représentant les États membres de l'UE (86).

VI- La pharmacovigilance en dehors de l'Union Européenne

Aux Etats-Unis un scandale éclate en 1988 lorsqu'une association de consommateurs américaine, nommée Public Citizen, annonce qu'elle a répertorié 13 décès imputables à la bromocriptine utilisée dans l'indication de l'inhibition de la lactation. La Food and Drug Administration demande alors aux laboratoires Sandoz commercialisant la bromocriptine sous le nom de Parlodel® de retirer l'indication d'inhibition de la lactation en 1989 suite à des effets indésirables graves tels que des accidents vasculaires cérébraux, des infarctus du myocarde et hypertension artérielle gravidique. Ce n'est qu'en 1994 que les laboratoires Sandoz retireront cette indication aux Etats-Unis après avoir repérés 9 nouveaux décès liés à la bromocriptine (45).

Nous manquons de données sur la pharmacovigilance associée aux dérivés de l'ergot de seigle dans les autres pays.

Conclusion

L'utilisation des dérivés de l'ergot de seigle, pour inhiber la lactation des femmes ne souhaitant pas allaiter, a été largement répandue dans les pays industrialisés. Cependant le système de pharmacovigilance américain fut le premier à identifier des effets indésirables cardio-vasculaires rares mais graves. C'est alors, en 1994, que les professionnels de santé commencent à rechercher des alternatives aux dérivés de l'ergot de seigle.

D'autres pays comme le Canada suivent les Etats-Unis en émettant de nouvelles recommandations d'utilisation des dérivés de l'ergot de seigle. La France, quant à elle, continue à employer largement ces molécules, notamment la bromocriptine, jusqu'en 2011, malgré un premier rapport de pharmacovigilance défavorable rédigé en 1993. Suite aux deux événements indésirables cardiovasculaires graves survenus au CHU d'Angers, il est décidé de ne plus utiliser les dérivés de l'ergot de seigle au CHU d'Angers en 2012. Dès lors, alertée par le service de pharmacovigilance angevin, l'ANSM réévalue le rapport bénéfices/risques de la bromocriptine, qui sera jugé défavorable.

Le CHU de Toulouse a réalisé en 2011 une étude qui propose des conclusions bouleversant la prise en charge des femmes ne souhaitant pas allaiter. Leur travail montre que l'information auprès des femmes est primordiale pour obtenir leur satisfaction. L'utilisation de l'homéopathie et d'antidouleurs, comme le paracétamol ou l'ibuprofène, permettent à eux seuls de satisfaire les jeunes mamans. Par ailleurs, la remise d'une note écrite augmente le degré de satisfaction de ces femmes. Il semble donc, aujourd'hui, que les femmes préfèrent être au centre de leur prise en charge, tout en ayant le choix des moyens utilisés (antidouleurs, homéopathie, acuponcture, phytothérapie...).

La rareté des risques cardio-vasculaires graves permet-elle aujourd’hui de justifier l’utilisation des dérivés de l’ergot de seigle ? L’expérience montre désormais qu’il est possible de s’en passer sans pour autant porter atteinte au confort des femmes.

Notons que le système de pharmacovigilance français a bien fonctionné, malgré une réaction tardive comparée à celle des Etats-Unis. Cependant le système français trouve là ces limites. Le retrait d’indication d’inhibition de la lactation de la bromocriptine nécessite une décision européenne. Or l’Union Européenne compte 29 pays n’ayant pas le même système de pharmacovigilance, et n’utilisant pas forcément les mêmes thérapeutiques. Le désintérêt de certains pays pour cette affaire concernant la bromocriptine ne permet pas aujourd’hui d’obtenir une décision européenne en faveur de la position française.

Au niveau français, il semble que les seules mesures qui peuvent être prises en faveur des patientes, sont l’information et l’émission de nouvelles recommandations par le CNGOF, telles que l’utilisation des « petits moyens ». Ces mesures permettront sans doute une modification des pratiques limitant l’utilisation des dérivés de l’ergot de seigle dans l’indication de l’inhibition de la lactation. Dès lors on devrait observer une diminution des déclarations d’effets indésirables graves sur le territoire français.

Bibliographie

1. **ANSM : Agence nationale de sécurité des médicaments et produits de santé.** Vasobral, solution buvable en flacon - Chiesi SA - Retrait de lot, [en ligne], [http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/Vasobral-solution-buvable-en-flacon-Chiesi-SA-Retrait-de-lot/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/Vasobral-solution-buvable-en-flacon-Chiesi-SA-Retrait-de-lot/(language)/fre-FR), consulté le 22 janvier 2014.
2. **Bamberger N.** Allaiter votre bébé: pour un harmonieux développement physique et psychique. Paris : Retz, 1979. Chapitre 4, Les laits de remplacement. Allaiter votre bébé: pour un harmonieux développement physique et psychique, p. 75-91.
3. **Le MorvandiauPat.** Les Nourrices du Morvan, [en ligne], <http://lemorvandiaupat.free.fr/nourrices.html>, consulté le 11 février 2014.
4. **Une Histoire de biberons.** Buvards publicitaires pour le Bib 49 - Années 50, [en ligne], <http://www.histoire-du-biberon.com/biberons/Pub/bib49buvard.htm>, consulté le 21 janvier 2014.
5. **INVS : Institut de veille sanitaire.** BEH n°34/2012, [en ligne], <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2012/BEH-n-34-2012>, consulté le 21 janvier 2014.
6. **Fawcett DW, Jersh RR.** Histologie : l'essentiel. France, Editions Maloine, 2002. Chapitre 23, L'appareil génital féminin, p. 413-438.
7. **ACCES (Actualisation Continue des Connaissances des Enseignants en Sciences).** La glande mammaire et sa cicatrisation, [en ligne], http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/sante/epidemiologie/cancersein/glandemammaire/glande_mamm_cancerisation, consulté le 5 février 2014.
8. **Jones E, Spencer SA.** The physiology of lactation. Pediatrics and Child Health, 2007, volume n°17, p. 244-248
9. **Neville M, Morton J.** Symposium: Human Lactogenesis II: Mechanisms, Determinants and Consequences : Physiology and Endocrine Changes Underlying Human Lactogenesis II. The American Society for Nutritional Sciences, 2001, volume n°131, p. 3005-3008.
10. **Ebrahim G-J.** Breast feeding: the biological option. Hong-Kong : Macmillan Tropical Community Health Manuals, 1978. Chapitre 1, Breast-feeding and the mother: The physiology of Lactation, p. 1-14.
11. **Guénard H.** Physiologie humaine. 3ème éd. Rueil-Malmaison : Editions Pradel, 2001. 607 p.
12. **Touraine P, Goffin V.** Physiologie de la prolactine. EMC Endocrinologie-Nutrition, 2005. Article 10-017-M-10, p. 1-19.
13. **SAM : Santé et allaitement maternel.** Données statistiques : En 2002, en France, le taux d'allaitement à la naissance a atteint 54,6% contre 45,6% en 1995, [en ligne],

http://www.santeallaitementmaternel.com/s_informer/suivre_actualite/donnees_statistiques/dodonne_statistiques.php, consulté le 22 janvier 2014.

14. **Berrebi A, Gassita L, Cohen M, et al.** Inhibition de la lactation : Mise à jour en Gynécologie et Obstétrique, CNGOF . Paris : Vigot ;1997 p 295-307.
15. **Ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille.** Allaitement maternel : Les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère. 2005. 67 p.
16. **OMS : Organisation Mondiale de la Santé.** Thème de santé : allaitement, [en ligne], <http://www.who.int/topics/breastfeeding/fr/>, consulté le 22 janvier 2014.
17. **Blondel B, Kermarrec M (INSERM).** Enquête nationale périnatale 2010 : Les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003. 2001. 127 p.
18. **CERDAM : le centre de ressource documentaire sur l'allaitement maternel.** Info allaitement en Europe, [en ligne], <http://www.info-allaitement.org/europe/>, consulté le 22 janvier 2014.
19. **CERDAM : le centre de ressource documentaire sur l'allaitement maternel.** Info allaitement : Etudes sociologiques en France, [en ligne], <http://www.info-allaitement.org/etude-en-france.html> , consulté le 22 janvier 2014.
20. **La leche league.** AA16 : Obstacles culturels à l'allaitement, [en ligne], <http://www.lllfrance.org/Allaiter-Aujourd-hui/AA-16-Obstacles-culturels-a-l-allaitement.html>, consulté le 23 décembre 2013.
21. **Fanello S, Moreau-Gout I, Continat JP et al.** Critères de choix concernant l'alimentation du nouveau-né : une enquête auprès de 308 femmes. Archives de Pédiatrie, 2003, volume n°10, p. 19-24.
22. **ANAES : Agence Nationale d'accréditation et d'évaluation en santé.** Allaitement maternel : mise en œuvre et poursuite dans les 6 premiers mois de vie de l'enfant. Paris. 2002. 177 p.
23. **Coovadia H, Rollins N, Bland R, et al.** Mother-to-child transmission of HIV-1 infection during exclusive breastfeeding in the first 6 months of life: an intervention cohort study. The lancet, 2007, Volume n° 369, p 1107-1116.
24. **Damase-Michel C, Rolland M, Assouline C, et al.** Médicaments et allaitement maternel. EMC-Médecine, 2004, Volume n°1, p. 417-432.
25. **Unité de Renseignements « Médicaments, Grossesse et Allaitement » Service de Pharmacologie Clinique du CHU de Toulouse.** Médicaments et allaitement : Quelques règles simples... Toulouse. 4 p.
26. **INPES : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé.** Le guide de l'allaitement maternel. 2009. 66 p.
27. **INSERM.** Orphanet : the portal for rare diseases and orphan drugs. Galactosémie, [en ligne], http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=352, consulté le 14 janvier 2014.
28. **National Research Center for Women and Families.** Breast Surgery Likely to Cause Breastfeeding Problems, [en ligne], <http://center4research.org/child-teen-health/infants->

and-breast-feeding/breast-surgery-likely-to-cause-breastfeeding-problems/, consulté le 5 février 2014.

29. **La leche league.** AA 57 : Allaitement et chirurgie mammaire, [en ligne], <http://www.lllfrance.org/Allaiter-Aujourd-hui/AA-57-Allaitement-et-chirurgie-mammaire.html>, consulté le 5 février 2013.
30. **Dictionnaire Larousse Médical.** Ergot de seigle (dérivés de l'). 6ème éd. Editions Larousse, 2006. 1099 p.
31. **AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments.** Appui Scientifique et Technique de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à la contamination de céréales destinées à l'alimentation humaine par de l'ergot, [en ligne], <http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/RCCP2008sa0047.pdf>, consulté le 22 janvier 2014.
32. **De Groot MJ, Bijloo GJ, Van Acker FA, et al.** Extension of a predictive substrate for human cytochrome P4502D6. Xenobiotica, 1997, Volume n° 27, p. 357-368.
33. **Academic.** Ergoline, [en ligne], <http://fr.academic.ru/dic.nsf/frwiki/589294>, consulté le 5 février 2014.
34. **Futura -sciences.** Céréales : le seigle, du pain au LSD, [en ligne], <http://www.futura-sciences.com/magazines/nature/infos/dossiers/d/botanique-cereales-seigle-pain-lsd-959/page/8/>, consulté le 5 février 2014.
35. **Meunier J-M, Shvaloff A.** Dopamine. Neurotransmetteurs: bases neurobiologiques et pharmacologiques. 2ème éd. Paris : Masson, 1995. 260 p.
36. **EMA : European Medicine Agency.** Annex II : Scientific cocclusions and grounds for amendment of the summaries of product characteristics and package leaflets presented by the EMEA, [en ligne], http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Ergot_derived_dopamine_agonists_31/WC500011459.pdf, consulté le 11 février 2014.
37. **ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé.** Résumé des caractéristiques du produit : BROMOCRIPTINE ZENTIVA 2,5 mg INHIBITION DE LA LACTATION, comprimé sécable, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62504128&typedoc=R&ref=R0234164.htm>, consulté le 14 janvier 2014.
38. **ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé.** Résumé des caractéristiques du produit : PARLODEL 2,5 mg inhibition de la lactation, comprimé sécable, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=65539814&typedoc=R&ref=R0231749.htm>, consulté le 14 janvier 2014.
39. **Drugs.com.** Bromocriptine, [en ligne], <http://www.drugs.com/pro/bromocriptine.html#indications>, consulté le 14 janvier 2014.
40. **ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé.** Résumé des caractéristiques du produit : AROLAC 0,2 mg, comprimé sécable, [en ligne],

<http://agence-prd.anmsante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61674405&typedoc=R&ref=R0231747.htm>, consulté le 14 janvier 2014.

41. **Chemical Book.** R-(+)-Lisuride hydrogen maleate, [en ligne], http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB7338975.htm, consulté le 14 janvier 2014.
42. **ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé.** Résumé des caractéristiques du produit : DOPERGINE 0,2 mg, comprimé sécable, [en ligne], <http://agence-prd.anmsante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66775276&typedoc=R&ref=R0208884.htm>, consulté le 14 janvier 2014.
43. **ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé.** Résumé des caractéristiques du produit : VASOBRAL, solution buvable en flacon, [en ligne], <http://agence-prd.anmsante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=63019971&typedoc=R&ref=R0161082.htm>, consulté le 14 janvier 2014.
44. **Chemical Book.** Dihydroergocryptine, [en ligne], http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_CN_CB6887209.htm, consulté le 14 janvier 2014.
45. **Collège national des gynécologues et obstétriciens français.** Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique. Tome XXI. Paris : 1997, p 295-307.
46. **ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé.** Résumé des caractéristiques du produit : CABERGOLINE SANDOZ 0,5 mg, comprimé sécable, [en ligne], <http://agence-prd.anmsante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68105965&typedoc=R&ref=R0227490.htm>, consulté le 14 janvier 2014.
47. **ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé.** Résumé des caractéristiques du produit : DOSTINEX 0,5 mg, comprimé, [en ligne], <http://agence-prd.anmsante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69671845&typedoc=R&ref=R0220687.htm>, consulté le 14 janvier 2014.
48. **Drugs.com.** Cabergoline, [en ligne], <http://www.drugs.com/pro/cabergoline.html>, consulté le 14 janvier 2014.
49. **ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé.** Résumé des caractéristiques du produit : CABERGOLINE TEVA 0,5 mg, comprimé, [en ligne], <http://agence-prd.anmsante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=6498691>, consulté le 14 avril 2014.
50. **Hutchison P, Sill H.** Lactation suppression with bromocriptine. The New Zealand medical journal, 1981, volume n° 28, p. 309-310.
51. **Elsener M, Ferrafiat M, De bruyn M, et al.** Inhibition of post-partum physiological milk secretion by caffeine dihydroergocryptine and dihydroergotoxine. Revue française de gynécologie Obstétrique, 1988, Volume n° 11, p. 697-701.

52. **Nappi C, Colace G, Di Carlo C, et al.** Effect of dihydroergocriptine on serum prolactin levels and milk secretion in puerperal women. *Gynecological endocrinology*, 1993, Volume n° 7, p. 129-133.
53. **European Multicentre Study Group for Cabergoline en Laxtation Inhibition.** Single ose cabergoline versus bromocriptine in inhibition of puerperal lactation : randomised, double blind, multicentre study. *British Medical Journal*, 1991, volume n° 302, p 1367-1371.
54. **Galouzeau de Villepin B, Magne S, Lemetayer-Dartois MF, et al.** Inhibition de la lactation dans le post-partum : bromocriptine versus cabergoline. *La Revue Sage-Femme*, 2012, Volume n° 11, p. 166-173.
55. **Rolland R, Van Dam L-J.** Lactation-inhibiting and prolactin-lowering effect of lisuride and bromocriptine: a comparative study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 1981, Volume n°12, p. 323-330.
56. **Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français.** Protocoles en gynécologie - Obstétrique. Issy-les-Moulineaux : Masson, 2007. Inhibition de la lactation, p. 76-77.
57. **ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** Bromocriptine (Parlodel® et Bromocriptine Zentiva®) : le rapport bénéfice/risque n'est plus favorable dans l'inhibition de la lactation - Point d'information, [en ligne], <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Bromocriptine-Parlodel-R-et-Bromocriptine-Zentiva-R-le-rapport-benefice-risque-n'est-plus-favorable-dans-l-inhibition-de-la-lactation-Point-d-information>, consulté le 14 janvier 2014.
58. **Shrivastav P, George K, Balasubramaniam N, et al.** Suppression of Puerperal Lactation Using Jasmine Flowers (*Jasminum Sambac*). *The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2008, Volume n° 28, p. 68-71.
59. **Crapanne J-B, Dancer H, Jouanny J, et al.** Thérapeutique homéopathique. 3ème éd. Chaponost : Boiron, 2000. Chapitre 4, Deuxième originalité: "semblable souffrance, p. 61-71.
60. **Crapanne J-B, Dancer H, Jouanny J, et al.** Thérapeutique homéopathique. 3ème éd. Chaponost : Boiron, 2000. Chapitre 6, Troisième originalité: la dose infinitésimale, p. 83-98.
61. **Demarque D, Jouanny J, Poitevin B, et al.** Pharmacologie et matière médicale homéopathique. 3ème éd. CEDH, 2003. Sevrage de l'allaitement maternel, 944 p.
62. **Horvilleur A, Pigeot C-A, Rérolle F.** Homéopathie: connaissances et perspectives. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2012. Chapitre 14, endocrinologie, p. 171-194.
63. **Horvilleur A, Pigeot C-A, Rérolle F.** Homéopathie: connaissances et perspectives. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2012. Chapitre 21, Obstétrique, p. 331-354.
64. **Berrebi A, Parant O, Ferval F, et al.** Traitement de la douleur de la montée laiteuse non souhaitée par l'homéopathie dans le post partum immédiat. *Journal de gynécologie obstétrique et de biologie de la reproduction*, 2001, Volume n° 30, p. 353-357.
65. **Ross J.** Associations de points: la clé du succès en acupuncture. Bruxelles : SATAS, 2000. 523 p.

66. **Osadchy A, Moretti ME, Koren G.** Effect of Domperidone on Insufficient Lactation in Puerperal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Obstetrics and Gynecology International*, 2012, Volume n° 2012, 7 p.
67. **Mortel M, Mehta SD.** Systematic review of the efficacy of herbal galactagogues. *Journal of human lactation*, 2013, Volume n° 29, p. 154-162.
68. **Darmangeat V.** L'allaitement malin. Leduc S. Editions, 2013. 223 p.
69. **Mirkou A, Suchovsky D, Gouraud A.** Prescription of ergot derivatives for lactation inhibition in France: Current practices. *Journal de gynécologie Obstétrique et biologie de la reproduction*, 2012, Volume n° 41, p. 167-173.
70. **Collège national des gynécologues obstétriciens français** et groupe de : abstracts des communications libres et des posters, 2008. 60 p.
71. **Alberta Périnatal Health Program.** Lactation suppression : Medication safety concern, [en ligne], http://www.aphp.ca/pdf/Lactation_suppression.pdf, consulté le 11 février 2014.
72. **Health Evidence Bulletins.** Maternal and early child health, [en ligne], <http://hebw.cf.ac.uk/maternal/chapter17.html>, consulté le 11 février 2014.
73. **Women and Newborn health service : King Edward Memorial Hospital.** Clinical guidelines, [en ligne], http://kemh.health.wa.gov.au/development/manuals/O&G_guidelines/sectionb/8/b8.4.pdf, consulté le 11 février 2014.
74. **Mekinian A, Kyndt, Girard-Buttaz I, et al.** Ischémie digitale sous bromocriptine. *La revue de médecine interne*, 2008, Volume n° 29, p. 805-807.
75. **Misdrahi D, Chalard R, Verdoux H.** Épisode maniaque induit par la Bromocriptine en post-partum. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 2006, Volume n° 35, p. 79-81.
76. **Buckard E, Patrigeon RG, Felten D, et al.** Crises convulsives révélant une angiopathie cérébrale du post-partum par prise de bromocriptine. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 2003, Volume n° 22, p. 46-49.
77. **Pop C, Metz D, Matei M, et al.** Postpartum myocardial infarction induced by Parlodel. *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux*, 1998, Volume n° 91, p. 1171-1174.
78. **Dutt S, Wong F, Spurway JH.** Fatal myocardial infarction associated with bromocriptine for postpartum lactation suppression. *The Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology*, 1998, Volume n° 38, p. 116-117.
79. **Loewe C, Dragovic LJ.** Acute coronary artery thrombosis in a postpartum woman receiving bromocriptine. *The American journal of forensic medicine and pathology*, 1998, Volume n° 19, p. 258-260.
80. **Hopp L, Haider B, Iffy L.** Myocardial infarction postpartum in patients taking bromocriptine for the prevention of breast engorgement. *International Journal of Cardiology*, 1998 Volume n° 57, p. 227-232.

81. **Iffy L, McArdle JJ, Ganesh V.** Intracerebral hemorrhage in normotensive mothers using bromocriptine postpartum. Zentralblatt für Gynäkologie, 1996, Volume n° 118, p. 392-395.
82. **Hopp L, Weisse AB, Iffy L.** A Acute myocardial infarction in a healthy mother using bromocriptine for milk suppression. The Canadian Journal of cardiology, 1996, Volume n° 12, p. 415-418.
83. **Iffy L, Lindenthal J, Mcardle JJ, et al.** Severe cerebral accidents postpartum in patients taking bromocriptine for milk suppression. Israel journal of medical sciences, 1996, Volume n° 32, p. 309-312.
84. **Comabelle M, Alvarez-Sabin J, Rovira A, et al.** Bromocriptine and postpartum cerebral angiopathy: a causal relationship. Neurology, 1996, Volume n° 46, p. 1754-1756.
85. **ANSM : Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé.** Commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé: compte-rendu de la séance du 30 avril 2013. 17 p.
86. **European medicines agency.** Start of review of bromocriptine in preventing or suppressing lactation. 2013. 2 p.

Annexes

Annexe 1

Plaquette informative à destination des femmes ne souhaitant pas allaiter.

Annexe 2

La méthode d'imputabilité française publiée dans Thérapie en 1985.

Annexe 3

Tableau de description des effets indésirables liés aux dérivés de l'ergot de seigle signalés au CRPV d'Angers.

Annexe 4

Extrait du compte-rendu de la séance n°2 du 30 avril 2013 de la commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé de l'ANSM.

Annexe 5

Communiqué à propos du nouveau rapport bénéfice/risque de la bromocriptine publié par l'ANSM sur son site internet le 25 juillet 2013 à destination du public.

Annexe 1 : Plaquette informative à destination des femmes ne souhaitant pas allaiter

La phytothérapie

Les cataplasmes d'argiles ou les emplâtres à base de feuille de chou vert ou de persil à raison de 2 applications de 20 minutes par jour sont décongestionnantes.

On peut aussi utiliser dans l'alimentation des plantes vasodilatrices, diurétiques et décongestionnantes telles que : les fleurs de jasmin en cataplasme, le persil, la sauge, le cerfeuil, la menthe poivrée, la pervenche. Ces plantes réduisent la production de lait.

La prise en charge de la montée laiteuse chez la femme n'allaitant pas



L'homéopathie

Contre la douleur et l'inflammation:

Bryonia 5CH et Apis mellifica 9CH
3 granules 3 fois par jour

Contre la fièvre:

Belladonna 9CH
3 granules 3 fois par jour

Pour arrêter ou éviter la montée de lait:

Phytolacca 4CH et Lac caninum 15CH
3 granules toutes les 3h

CHU d'Angers
Pôle femme - mère - enfant

Reconnaître les symptômes de la montée de lait

Les symptômes (plus ou moins gênants) caractérisant une montée de lait sont :

- la tension des seins,
- la douleur et une sensibilité accrue des seins,
- la congestion mammaire (ou engorgement des seins),
- une légère fièvre possible ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$)

La lactation s'interrompt d'elle-même si vous n'alliez pas.

Il est possible que vous n'ayez pas pu bénéficier d'un traitement médicamenteux (en raison de contre-indications) pour diminuer la montée de lait.

Quelques conseils simples

- Ne pas stimuler les seins et porter un soutien-gorge adapté, confortable, maintenant les seins en évitant toute stimulation.
- Appliquer le froid sous forme de compresse glacée afin de diminuer l'inflammation
- La douche chaude sur les seins permet de vidanger le sein et ainsi de diminuer la congestion et la douleur

L'automédication

L'utilisation des antalgiques et anti-inflammatoires est possible lors du retour à la maison après avis médical.

Commencer par **le paracétamol**

(Doliprane®, Efferalgan®, Dafalgan®) qui va agir contre la douleur et l'état fébrile.
Modalités de prise :

- **1g par prise** (à partir de 50kg)
- Toutes les 6h**
- Maximum 4 comprimés de 1g / J

Si le paracétamol ne suffit pas il est possible de prendre en plus de **l'ibuprofène** (Nurofène®, Spedifén®) qui est un anti-inflammatoire ayant une action contre la douleur, la fièvre et la congestion).

Modalités de prise :

- action antalgique, antipyrrétique et anti-inflammatoire à **400mg par prise, 3 fois par jour, au milieu des repas**
- Maximum 3 comprimés à 400mg/J ou 6 comprimés à 200mg/J

Si après 48H d'automédication vous n'observez pas d'amélioration, veuillez consulter votre médecin ou votre sage-femme.

Annexe 2 : La méthode d'imputabilité française publiée dans Thérapie en 1985.

Les critères chronologiques :

Pour l'évaluation des critères chronologiques on se base sur un délai d'apparition des symptômes qui peut être soit très suggestif, soit seulement compatible, ou soit incompatible. Les critères chronologiques tiennent aussi compte de l'évolution de l'effet indésirable lors de l'arrêt du médicament mis en cause : évolution suggestive, non concluante ou bien non suggestive. Enfin, si une réadministration du médicament suspecté a été effectuée, la réapparition de l'effet indésirable (appelée R+ dans le tableau suivant) ou la non réapparition de l'effet indésirable (appelée R- dans le tableau suivant) est prise en compte comme critère chronologique.

La prise en compte de tous ces critères donne un score situé entre C0 et C3. Plus le score chronologique est important plus l'imputabilité du médicament est importante à travers les critères chronologiques.

Administration	Délai d'apparition						
	Très suggestif		Compatible			Incompatible	
Arrêt	Réadministration						
	R+	R0	R-	R+	R0	R-	
Evolution suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
Evolution non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Evolution non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

R+ : Réapparition de l'effet indésirable suspecté lors de la réadministration du médicament suspect

R- : Non réapparition de l'effet indésirable suspecté lors de la réadministration du médicament suspect

R0 : Absence de réadministration du médicament suspect

Tableau 15: Table de décision combinant les critères chronologiques.

Les critères sémiologiques :

Les critères sémiologiques prennent en compte trois critères. Tout d'abord on cherche à savoir si la sémiologie clinique et paraclinique de l'effet indésirable est possible, absente ou si elle résulte d'une autre explication non médicamenteuse. Puis on identifie la sémiologie comme étant évocatrice du rôle du médicament (ou facteur favorisant bien validé) ou non. Enfin on prend en compte les résultats d'examens complémentaires spécifiques et fiables s'ils ont été réalisés. L'évaluation de tous ces critères sémiologiques aboutit à un score allant de S1 à S3. Plus il est important plus l'imputabilité du médicament suspecté est importante d'après ces critères sémiologiques.

Sémiologie (clinique et paraclinique)	Evocatrice du rôle du médicament (et/ou facteur favorisant)			Autres éventualités sémiologiques		
Autre explication non médicamenteuse	Examen(s) complémentaire(s) spécifique(s) et fiable(s)					
	L+	L0	L-	L+	L0	L-0
Absente	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Possible	S3	S2	S1	S3	S1	S1

L+ : Examens complémentaires positifs

L- : Examens complémentaires négatifs

L0 : Pas de réalisation d'examens complémentaires

Tableau 16: Table de décision combinant les critères sémiologiques.

Les critères bibliographiques :

Le score bibliographique noté de B0 à B3 est calculé à partir des recherches bibliographiques effectuées concernant l'effet indésirable suspecté associé au médicament suspect. Les recherches consistent en une revue de la littérature : RCP du médicament, Meyler's Side Effect, Martindale, et articles de revues scientifiques. Plus le score obtenu est important, plus l'imputabilité du médicament suspect dans l'effet indésirable est importante du point de vue des critères bibliographiques.

Score bibliographique		
B3	Effet notoire	Effet décrit : - Dictionnaire des médicaments - Vidal, Martindale - Meyler's Side Effect
B2	Effet non notoire	Effet publié 1 ou 2 fois avec une sémiologie relativement différente ou rapporté avec un médicament voisin dans les ouvrages cités pour B3
B1	Effet non décrit	Effet décrit uniquement dans des articles scientifiques
B0	Effet nouveau jamais publié	Effet paraissant tout à fait nouveau après une recherche bibliographique exhaustive

Tableau 17: Table de décision du score bibliographique.

L'imputabilité :

L'imputabilité notée I, telle qu'elle est calculée avec la méthode française de 1985 prend en compte uniquement les critères chronologiques et sémiologiques. Elle donne un score allant de I0 à I4. Plus ce chiffre est élevé, plus l'imputabilité du médicament suspect est importante.

Chronologie	Sémiologie		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

I0 = Imputabilité incompatible ; I1 = Imputabilité douteuse ; I2 = Imputabilité plausible ; I3 = Imputabilité vraisemblable ; I4 = Imputabilité très vraisemblable

Tableau 18: Table de décision combinant les critères chronologiques et sémiologiques.

Annexe 3 : Tableau de description des effets indésirables liés aux dérivés de l'ergot de seigle signalés au CRPV d'Angers.

Age de la patiente	Antécédents	Médicament	Posologie	Délai de survenue	Effet décrit	Durée de l'effet	Examens complémentaires	Evolution et traitement	Gravité	Imputabilité
35 ans		Bromo-Kin® 2,5mg (Bromocryptine)	1 le soir pendant 9 jours	9 jours	Anxiété et hallucinations	1 jour	Avis psychiatrique: épisode confuso-onirique du post-partum à thématique mystique	Régression de l'épisode délirant après traitement par Tercian® sans séquelles.	Grave	Suspect C2 S1 B3 I1 = Douteuse
30 ans	Abus tabagique (1 paquet par jour)	Bromo-Kin® (Bromocryptine)	Pendant 7 jours	7 jours	Installation brutale d'une aphasic avec hémiplégie droite complète avec aggravation de l'état général (somnolence et mydriase)		D-dimères positifs TDM cérébral IRM cérébrale: Ictus et hémorragie cérébrale	Evolution favorable avec une bonne récupération motrice et présence de séquelles (difficultés d'écriture, trouble de l'attention et manque de mots).	Grave	Suspect C1 S1 B3 I1 = Douteuse
23 ans		Bromo-Kin® 2,5mg (Bromocryptine)	1 par jour pendant 5 jours	quelques heures	Prurit, éruption pétéchiale des membres supérieurs et du tronc et éruption maculopapuleuse	1 semaine		Arrêt du Bromo-kin® et remplacement par Vasobral®. Guérison après quelques jours.	Non grave	Suspect C2 S1 B1 I1 = Douteuse
29 ans		Bromo-Kin® 10mg (Bromocryptine)			Bouffée délirante aiguë (psychose puerpérale). Persistance d'un état hyper-aigu pendant une quinzaine de jours.	1 mois		Traitements par Dépakine® et Zyprexa® et régression des symptômes en un mois. Rechute l'année suivante sans traitement par Bromo-Kin®.	Grave	Suspect C1 S1 B3 I1 = Douteuse
27 ans		Parlodel® 2,5mg (Bromocryptine)	1 par jour pendant 1 jour	quelques heures	Prurit généralisé avec œdème des paupières, des mains et des pieds et urticaire généralisé. Articulations douloureuses, œdémateuses et érythémateuses au	2 semaines	Avis rhumatologique: arthralgie rentrant dans le cadre de l'urticaire.	Evolution favorable des symptômes dermatologiques en 2 à 3 jours avec traitement par Atarax® et Polaramine®. La polyarthrite a duré 2	Non grave	Suspect C1 S1 B3 I1 = Douteuse

40 ans	Obésité ancienne	Bromocriptine 2,5mg	1/2 le matin et le midi, 1 le soir	5 jours	Paralysie faciale gauche, hémiplégie droite sans mobilisation de la main. Perte de la motricité du membre inférieur gauche. Troubles de la déglutition nécessitant une trachéotomie.		D-dimères positifs IRM et TDM: Accident vasculaire cérébral hémorragique et sténose artérielle.	Deux passages au bloc opératoire pour réduire l'hématome. Nombreuses séquelles: hémiplégie droite, troubles phasiques, spasticité du membre supérieur droit, trachéotomie et alimentation entérale.	Grave	Suspect C1 S2 B3 I1=Douteuse
27 ans		Parlodel® 2,5mg (Bromocriptine)	2 cps 1 fois par jour pendant 3 jours	3 jours	Perte de connaissance d'origine cardiaque sur SCA ST+ avec tétraparésie et perte de l'acuité visuelle		IRM cérébrale: signes de lésions ischémiques diffuses de souffrance corticale. ECG: Aspect d'ondes Q de nécrose en territoire inférieur. EEG: tracé lent avec signes de souffrance cérébrale	Début de récupération neurologique après trois jours. Organisation d'une rééducation. Mise en place d'un traitement par Kardegec® et Bisoprolol.	Grave	Suspect C1 S2 B3 I1=Douteuse
26 ans	VIH	Bromocriptine	Pendant 15 jours	14 jours	Neutropénie sévère à 376/mm3 (4400/mm3 avant la prise de bromocriptine)			Arrêt de la bromocriptine et traitement par facteur de croissance. Guérison sans séquelles.	grave	Suspect C1 S1 B2 I1=Douteuse
22 ans		Parlodel® 2,5mg (Bromocriptine)	2 cps 1 fois par jour pendant 11 jours		Agitation, insomnie, manie aigüe				Non grave	Suspect C2 S2 B3 I2=Plausible
24 ans		Parlodel® 2,5mg (Bromocriptine)		4 jours	Petite éruption aux avant-bras, poignets et démangeaisons sur le ventre et le dos. Eruption s'étendant aux jambes et aux pieds.	3 jours		Arrêt des démangeaisons après un traitement par Clarytine®	Non grave	Suspect C1 S1 B1 I1=Douteuse
25 ans	Diabète et œdème de grossesse	Parlodel® 2,5mg (Bromocriptine)	5 cps en prise unique pendant 4 jours	4 jours	Céphalées, syndrome confusionnel suivi de deux crises convulsives.	1 jour	Pas de désordres électrolytiques, scanner cérébral normal.	Pas de répétition des crises après l'arrêt du Parlodel® et la mise en place d'un traitement anticonvulsivant pendant 48 heures.	Grave	Suspect C2 S1 B3 I1=Douteuse
30 ans		Bromo-Kin® (Bromocriptine)	2 cps 1 fois par jour	3 jours	Erythème et œdème de la face			Nette amélioration dans les trois heures suivant l'administration de Clarytine® et Atarax®.	Non grave	Suspect C1 S1 B2 I1=Douteuse

Annexe 4 : Extrait du compte-rendu de la séance n°2 du 30 avril 2013 de la commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé de l'ANSM

4. Réévaluation du rapport bénéfice/risque de médicaments et autres produits de Santé

4.1 Spécialités à base de bromocriptine dans l'inhibition de la lactation : (pour avis)

- **Parlodel, 2,5 mg, inhibition de la lactation, comprimé sécable**
- **Bromocriptine zentiva, 2,5 mg, inhibition de la lactation, comprimé sécable**

Les résultats de la réévaluation relative à la Bromocriptine dans l'inhibition de la lactation sont présentés aux membres de la commission. Ce dérivé alcaloïde de l'ergot de seigle est commercialisé depuis 1978 en France. Il se lie principalement aux récepteurs dopaminergiques (agoniste D2 et agoniste partiel D1) et inhibe la sécrétion de la prolactine par l'hypophyse. Par ailleurs, cette molécule a également une action alpha stimulante (agoniste des récepteurs alpha 1 adrénergiques), à l'origine d'un effet vasoconstricteur et hypertenseur dans le post-partum. En France, les spécialités concernées de Bromocriptine dans l'inhibition de la lactation sont les suivantes :

- PARLODEL 2,5 mg, inhibition de la lactation, comprimé sécable, produit par le laboratoire MEDA PHARMA et dont l'AMM a été délivrée le 11 juin 1992 ;
- BROMOCRIPTINE ZENTIVA 2,5 mg, inhibition de la lactation, comprimé sécable produite par le laboratoire SANOFI AVENTIS France et dont l'AMM a été délivrée le 13 décembre 1993.

Dans les deux cas, l'indication est la prévention ou inhibition de la lactation physiologique pour raison médicale, dans le post-partum immédiat (ablactation) et le post-partum tardif (sevrage). Pour ces deux spécialités la posologie est progressive avec 1/2 comprimé le premier jour, 1 comprimé le 2^{ème} jour, puis 2 comprimés par jour en 2 prises pendant 14 jours.

En 1993, des cas d'hypertension, infarctus du myocarde (IDM) et accident vasculaire cérébral (AVC) sous Parlodel chez des femmes traitées pour inhibition de la lactation ont été recensés aux Etats-Unis et ont conduit à confier une première enquête de pharmacovigilance au CRPV de Toulouse, suite au retrait de l'indication sur le sol américain. L'enquête a été présentée à la commission nationale de pharmacovigilance en décembre 1993 qui a proposé un rectificatif d'AMM pour renforcer les informations sur le risque cardio-vasculaire (« contre-indications », « mise en garde », « précautions d'emploi », « interaction médicamenteuse » et « effets indésirables »). Une deuxième enquête a été diligentée par le CRPV de Lyon en 2011 du fait de la persistance des effets indésirables graves cardio-vasculaires. La réévaluation a pu débuter en juillet 2012 sur la base des données présentées par les deux laboratoires titulaires.

D'après les données d'expositions dont nous disposons pour la France, environ 30% des femmes ayant accouché en 2011 ont pris de la bromocriptine, ce qui représente 70 % des femmes ne souhaitant pas allaiter. Par ailleurs, il convient de noter que les ventes de Bromocriptine ont chuté de 14 % entre 2005 et 2009.

S'agissant des données d'efficacité, il apparaît que les essais sont peu nombreux. La méta-analyse Oladapo menée en 2012 conclut que par rapport à un placebo, la bromocriptine réduit significativement le pourcentage de femmes ayant encore du lait 7 jours après l'accouchement, avec un risque relatif de 0,36([IC 95% 0.24 – 0.54]). A 14 jours post-partum, la bromocriptine ne fait pas mieux que le placebo dans deux essais. Il n'existe pas de données concernant l'inhibition de la lactation par la bromocriptine dans le post-partum tardif. D'un point de vue pharmacologique, cette utilisation en post-partum tardif n'est pas pertinente, la prolactine revenant à un taux basal 3 à 4 semaines après l'accouchement.

Pour les données de sécurité d'emploi, il convient de noter que l'enquête de pharmacovigilance réalisée en 1993 recensait 115 cas d'effets indésirables dont 53 cas d'effets indésirables cardiovasculaires (thromboses artérielles, IDM, AVC, hyper tension artérielle sévère) et 36 cas d'effets indésirables neuropsychiatriques (hallucinations, convulsions, tentative de suicide). 2 décès sont rapportés : l'un lié à une thrombose de l'artère carotide et l'autre à un suicide.

La suite se trouve à la page suivante.

L'enquête de pharmacovigilance de 2011 recense 228 cas d'effets indésirables au total dont 92 cas d'effets indésirables cardiovasculaires et 66 cas d'effets indésirables neuropsychiatriques. Le traitement est donné dans le post-partum immédiat dans 89% des cas. Le délai moyen de survenu de l'effet indésirable est de 5,3 jours après le début du traitement et de 6 jours après l'accouchement.

Parmi les effets indésirables graves sont recensés :

- 11 infarctus du myocarde ;
- 34 AVC ;
- 2 accidents ischémiques autres ;
- 17 cas d'HTA sévères ;
- 4 convulsions ;
- 3 épisodes d'hallucinations ;
- 1 épisode maniaque.

2 décès sont également dénombrés (1 infarctus et 1 AVC ischémique). D'après l'enquête de 2011, une utilisation non conforme au RCP est présente dans plus de 70% des cas d'effets indésirables cardiovasculaires, dans 40% des cas d'effets indésirables neurologiques et dans 78% des cas d'effets indésirables psychiatriques. Les utilisations non conformes peuvent être réparties en deux catégories. Il s'agit soit de la présence d'un facteur de risque vasculaire ou psychiatrique, soit d'un mésusage (dosage inadapté ou traitement trop long, absence d'arrêt rapide du traitement en cas de signes vasculaires ou neurologiques, association à un neuroleptique ou à un sympathomimétique, augmentation progressive de la posologie non respectée). L'actualisation des données de pharmacovigilance pour la période 2011-2012 a permis de mettre en évidence 10 cas supplémentaires d'effets indésirables retrouvés dans la BNPV, dont 5 cas d'effets indésirables vasculaires dont un AVC hémorragique et un infarctus du myocarde et 2 cas d'effets indésirables psychiatriques (2 épisodes psychotiques).

Il existe d'autres méthodes médicamenteuses de prise en charge de l'inhibition de la lactation en France. Le lisuride qui dispose d'une AMM nationale (Arolac) est très peu utilisé. La cabergoline a une AMM récente en France mais est autorisée depuis plus de 10 ans dans cette indication en Europe et au Canada sans effets indésirables graves associés. Une utilisation hors AMM de la dihydroergocryptine dans certains hôpitaux est également rapportée, il faut cependant noter qu'une réévaluation européenne du bénéfice/risque de la dihydroergocryptine dans les indications de son AMM est en cours. L'homéopathie peut également être citée bien que son efficacité ne soit pas démontrée dans ce type d'indication. Enfin, des méthodes non médicamenteuses fonctionnent également. La lactation étant un processus physiologique, la non présentation de l'enfant au sein permet en général une interruption de la lactation en 1 à 2 semaines. En cas de douleurs ou d'engorgement, le paracétamol est l'antalgique de choix. La plupart des pays européens, les Etats-Unis et le Canada préconisent en première intention ces méthodes non médicamenteuses. La phytothérapie et l'acupuncture sont également citées dans la littérature sans efficacité démontrée. Le bandage des seins est déconseillé car il augmente l'inconfort.

S'agissant de la prise en charge de l'inhibition de la lactation en Europe, une enquête menée par la France montre que la bromocriptine est indiquée dans l'inhibition de la lactation dans tous les étatsmembres qui ont répondu à l'enquête. 10 états-membres disposent en outre de la cabergoline indiquée dans l'inhibition de la lactation. La bromocriptine n'est plus utilisée aux USA et au Canada depuis 1994 dans l'inhibition de la lactation. La cabergoline est autorisée au Canada dans l'inhibition de la lactation dans le post-partum immédiat.

Le dossier a été soumis au groupe de travail thérapeutique diabétologie, endocrinologie et gynécologie au mois de mars. Ce dernier a jugé le rapport bénéfice/risque de la bromocriptine défavorable dans la prévention ou l'inhibition de la lactation physiologique dans le post-partum immédiat et tardif.

Si la commission conclut à un bénéfice/risque défavorable, l'Agence n'envisage pas d'engager une procédure de suspension immédiate. Un arbitrage européen de type article 31 pourra en revanche être déclenché par la France. L'Agence communiquera sur le rapport bénéfice risque défavorable de la bromocriptine dans l'inhibition de la lactation et rappellera les règles de bon usage de ce médicament, dans l'attente des résultats de l'arbitrage. Un rappel des modalités de prise en charge de l'inhibition de la lactation sera effectué dans cette communication, en partenariat avec les sociétés savantes. Des contacts ont d'ores et déjà été pris avec le collège national des gynécologues obstétriciens et le collège national des sages-femmes. (...)

Annexe 5 : Communiqué à propos du nouveau rapport bénéfice/risque de la bromocriptine publié par l'ANSM sur son site internet le 25 juillet 2013 à destination du public

Bromocriptine (Parlodel® et Bromocriptine Zentiva®) : le rapport bénéfice/risque n'est plus favorable dans l'inhibition de la lactation - Point d'information



25/07/2013



Les médicaments à base de bromocriptine (Parlodel® et Bromocriptine Zentiva®), utilisés à la dose de 2,5 mg afin d'inhiber ou de prévenir la lactation après un accouchement ou une interruption de grossesse, ont fait l'objet d'une réévaluation de leur rapport bénéfice-risque par l'ANSM. Cette réévaluation a été initiée à la suite de signalements d'effets indésirables graves cardiovasculaires et neuropsychiatriques.

Compte tenu de l'ensemble des données disponibles, l'ANSM souhaite porter ce dossier au niveau européen car elle estime que le rapport bénéfice/risque de ces médicaments n'est plus favorable dans la prévention ou l'inhibition de la lactation physiologique. Dans cette indication des alternatives thérapeutiques sont disponibles. Cette évaluation ne remet pas en cause les autres indications thérapeutiques de la bromocriptine.

Cette communication est faite en coopération avec le Collège National des Gynécologues Obstétriciens (CNGOF) et le Collège National des Sages-Femmes de France (CNSF).

La bromocriptine est un agoniste dopaminergique utilisé dans différentes indications en neurologie et en endocrinologie, notamment pour prévenir et inhiber la lactation physiologique¹. Elle freine la libération par l'hypophyse d'une hormone qui intervient dans la montée de lait après l'accouchement ; la prolactine.

L'utilisation de la bromocriptine a été associée à la survenue d'effets indésirables rares mais parfois graves, cardiovasculaires (notamment accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde et hypertension artérielle), neurologiques (principalement convulsions) et psychiatriques (hallucinations, confusion mentale), chez des femmes prenant ces médicaments pour prévenir ou interrompre la montée laiteuse après un accouchement ou une interruption de grossesse.

Ces effets indésirables sont connus et mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) depuis 1994 en France, avec notamment la présence de contre-indications et de précautions d'emploi ayant pour but de sécuriser l'utilisation de la bromocriptine dans cette indication. Malgré ces mises en garde, en 2012, une nouvelle enquête de pharmacovigilance a confirmé la persistance de ces effets indésirables graves, souvent associés à une utilisation non conforme au RCP des médicaments à base de bromocriptine (notamment non respect de la posologie ou des contre-indications). Par conséquent, à l'initiative de l'ANSM, ce dossier sera également évalué au niveau européen.

La suite se trouve à la page suivante.

Ces effets indésirables sont connus et mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) depuis 1994 en France, avec notamment la présence de contre-indications et de précautions d'emploi ayant pour but de sécuriser l'utilisation de la bromocriptine dans cette indication. Malgré ces mises en garde, en 2012, une nouvelle enquête de pharmacovigilance a confirmé la persistance de ces effets indésirables graves, souvent associés à une utilisation non conforme au RCP des médicaments à base de bromocriptine (notamment non respect de la posologie ou des contre-indications). Par conséquent, à l'initiative de l'ANSM, ce dossier sera également évalué au niveau européen.

L'ANSM rappelle que l'utilisation d'un médicament inhibant la lactation doit être réservée aux situations où l'inhibition de la lactation est souhaitée pour raison médicale. La prise systématique d'un médicament inhibant la lactation pour prévenir ou traiter l'inconfort ou l'engorgement pouvant survenir lors de la montée laiteuse n'est pas recommandée.

De plus, il n'y a pas de justification à utiliser des médicaments dans le sevrage de l'allaitement au-delà de un mois après l'accouchement. En effet, la glande mammaire devient progressivement autonome et le taux de prolactine retourne à son niveau de base. Les médicaments qui freinent la libération de prolactine n'ont donc plus d'utilité. Le sevrage du nouveau-né se fait pour sa part progressivement en diminuant et en espaçant les tétées.

Lorsque l'inhibition médicamenteuse de la lactation est souhaitée, d'autres spécialités sont autorisées dans cette indication : le lisuride (Arolac® 0,2 mg, comprimé sécable) et la cabergoline (Cabergoline Sandoz® 0,5 mg, comprimé sécable, non encore commercialisée²). Bien que ces deux médicaments soient également des agonistes dopaminergiques, les données de pharmacovigilance et de la littérature ne montrent pas d'effets indésirables graves cardiovasculaires ou neuropsychiatriques lors de leur utilisation après un accouchement ou une interruption de grossesse, contrairement à la bromocriptine.

Par ailleurs, la dihydroergocryptine (Vasobral®), utilisée hors AMM, n'est pas indiquée dans l'inhibition de la lactation et ne doit donc pas être utilisée. De même, l'utilisation des diurétiques est à proscrire.

Le bandage des seins n'est pas recommandé car l'inconfort engendré peut être plus important que celui lié à la montée laiteuse. Si la montée laiteuse occasionne un inconfort trop important, il est possible d'utiliser un antalgique comme le paracétamol. Lorsqu'un engorgement survient, il peut être traité par un anti-inflammatoire.

Par ailleurs, l'ANSM rappelle que le rapport bénéfice risque n'a été jugé défavorable que dans l'indication de l'inhibition ou de la prévention de la lactation. Les bénéfices attendus dans ses autres indications, notamment dans le traitement de la maladie de Parkinson, restent toujours supérieurs aux risques. Aussi, les patients souffrant de cette pathologie et bénéficiant de ce médicament doivent continuer à le prendre. Il n'est pas nécessaire non plus pour eux de consulter spécialement leur médecin traitant ou un neurologue.

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement et dont les coordonnées sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr)

Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance.

[1] Deux spécialités contenant de la bromocriptine sont autorisées en France dans la prévention ou l'inhibition de la lactation physiologique pour raison médicale : Parlodel® 2,5 mg, inhibition de la lactation, comprimé sécable et Bromocriptine Zentiva®

RÉSUMÉ

Suite à des événements indésirables cardiovasculaires graves survenus au CHU de Angers après l'utilisation de la bromocriptine pour inhiber la lactation en postpartum, le système de pharmacovigilance français a réévalué le rapport bénéfices/risque des dérivés de l'ergot de seigle. Ce rapport jugé défavorable a amené les sociétés savantes à recommander une nouvelle prise en charge. Cette prise en charge comprend l'information des patientes, et l'utilisation de « petits moyens » tels que l'homéopathie, la phytothérapie, l'acupuncture, etc. Le dossier est aujourd'hui transmis à l'agence européenne du médicament (EMA) qui doit statuer prochainement sur l'avenir de la bromocriptine dans l'indication d'inhibition de la lactation.

Mots-clés : Inhibition de la lactation, pharmacovigilance, dérivés de l'ergot de seigle, bromocriptine, dihydroergocryptine, lisuride, cabergoline, post-partum.

ABSTRACT

Following serious cardiovascular adverse events that occurred at the University Hospital of Angers after using bromocriptine to inhibit lactation postpartum, the French pharmacovigilance system has reassessed the benefit / risk rate of ergot. The report considered unfavorable led the learned societies to recommend a new medical management. This support includes patient education, and the use of "small ways" such as homeopathy, herbal medicine, acupuncture, etc. The file is now transferred to the European Medicines Agency (EMA) to rule soon on the future of bromocriptine in the indication of inhibition of lactation.

Keywords : Lactation inhibition, pharmacovigilance, ergot-type medication, bromocriptine, dihydroergocryptine, lisuride, cabergoline, post-partum.

Céline Lelièvre