

La prise en charge de l'inhibition de la lactation du post-partum

Claire Pratelli

▶ **To cite this version:**

Claire Pratelli. La prise en charge de l'inhibition de la lactation du post-partum. Sciences pharmaceutiques. 2014. hal-01732841

HAL Id: hal-01732841
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732841

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2014

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 4 juin 2014, sur un sujet dédié à :

LA PRISE EN CHARGE DE L'INHIBITION DE LA LACTATION DU POST-PARTUM

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Claire PRATELLI

née le 20 septembre 1988

Membres du jury

Président :

Mr François BONNEAUX,	Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie Nancy

Juges :

Mr Franck PERRIN,	Pharmacien Hospitalier, Maternité Régionale Universitaire de Nancy
Mme Marie-Odile DELAPORTE,	Praticien Hospitalier en gynécologie obstétrique, Maternité Régionale Universitaire de Nancy
Mme Ghislaine HUBSCH,	Docteur en Pharmacie.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2013-2014

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Président du Conseil de la Pédagogie
Brigitte LEININGER-MULLER
Président de la Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Président de la Commission Prospective Facultaire
Chantal FINANCE
Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle
Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :	Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la filière Officine :	Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier :	Jean-Michel SIMON
Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :	Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES
Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES
Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES
Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES
Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Faculté de Pharmacie **Présentation**

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Yves JOUZEAU	*80*	*Bioanalyse du médicament*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Biologie cellulaire, Hématologie*
Luc FERRARI ¤	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND ¤	*87*	*Environnement et Santé*
Pierre LABRUDE (retraite 01-11-13)	*86*	*Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Mariette BEAUD	*87*	*Biologie cellulaire*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Caroline GAUCHER	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Christine PERDICAKIS	*86*	*Chimie organique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*
PROFESSEUR ASSOCIE		
Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*
PROFESSEUR AGREGE		
Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

⌑ *En attente de nomination*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé
82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques
85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé
87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ð'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ð'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ðe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon président de thèse, Monsieur François Bonneaux, *maître de conférences et professeur de chimie thérapeutique à la faculté de pharmacie de Nancy*

Pour l'honneur que vous me faites de codiriger cette thèse et de présider ce jury.
Pour votre disponibilité et votre pédagogie, aussi bien dans le cadre de cette thèse que lors de vos enseignements à la faculté.

A mon directeur de thèse, Monsieur Franck Perrin, *pharmacien hospitalier à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy*

Pour avoir accepté de participer à ce projet, pour t'être rendu disponible et à l'écoute.
Merci pour ta patience, tes encouragements et ton humour qui ont rendu agréables les tâches les plus laborieuses.

Aux membres du jury :

Madame Marie-Odile Delaporte, *praticien hospitalier en gynécologie obstétrique à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy*

Pour votre participation à ce projet, et l'intérêt que vous y avez porté.
Merci pour votre pédagogie lors de mon stage à la maternité, c'était une expérience riche qui m'a inspiré le sujet de cette thèse.

Madame Ghislaine Hubsch*, pharmacien d'officine à Laxou*

Merci de m'avoir apporté votre expérience, votre savoir et vos conseils, et ce, depuis mes débuts. Merci pour tout ce que vous m'avez appris.

Mes remerciements s'adressent également :

A Laure-Elia et Claire, *étudiantes à la faculté de pharmacie de Nancy*
Merci pour votre aide précieuse et pour l'intérêt que vous avez porté à ce projet.

A ma mère,

Merci pour ta confiance, ta patience et ton soutien.

Merci de m'avoir supportée au quotidien pendant mes études, malgré mon caractère parfois difficile (mais, comme tu le dis si bien, « les chiens ne font pas des chats »). Tu m'as transmis ta curiosité et ta persévérance. Tu as largement participé à la personne que je suis devenue.

A mon père,

Merci de rester présent malgré tout ce qui a pu nous séparer.

A Jean-Marc et Elisabeth,

Pour avoir été très présents toutes ces années, et pour avoir maintenu un équilibre familial autour de moi.

A ma famille,

Merci pour votre présence aujourd'hui.

Merci pour votre « force tranquille » face à mes fluctuations d'humeur à l'approche de mes examens et de ma soutenance de thèse.

A Marcel,

Dès le départ tu t'es intéressé de près à mon travail et tu étais toujours enthousiaste (parfois pour deux !). Merci pour les paragraphes que tu as lus et relus, pour ton optimisme, ta bonne humeur, et tes attentions.

A mes amies de longue date,

Camille, Cécile, Fanny, Inès, Laurence, Marine, Marthe, merci d'avoir été là, aussi bien dans les fous rires que dans les larmes, et merci d'avoir été vous.

A l'équipe de la pharmacie Hubsch,

Pour toutes les choses que vous m'avez apportées durant mes années d'étude. Ce fut un plaisir d'apprendre à vos côtés, vous m'avez donné goût au métier.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations :....3
I. Introduction....4
II. Physiologie de la lactation....6
A. Rappels anatomiques....6
1. Le mamelon....7
2. L'aréole....7
3. Le muscle aréolaire ou mamillaire....8
4. La glande mammaire....8
5. Le tissu graisseux....10
B. Evolution des glandes mammaires au cours de la vie....10
C. Lactogenèse....14
1. Le stade I ou phase colostrale....14
2. Le stade II ou phase lactée....15
D. La régulation de la lactation....15
1. Régulation endocrine....15
2. Régulation autocrine....19
III. Les méthodes pour inhiber la montée laiteuse....20
A. Les méthodes non médicamenteuses....20
1. Bandage des seins....20
2. Application de compresses glacées sur la poitrine....20
3. Restriction hydrique....20
4. L'acupuncture....21
5. Phytothérapie....22
B. Les méthodes médicamenteuses....23
1. Estrogènes et progestérone....23
2. Les diurétiques....24
3. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens....24
4. Bromocriptine (PARLODEL® 2,5 mg cp) (23)....25
5. Lisuride (AROLAC® 0,2 mg cp) (23)....28
6. Cabergoline (DOSTINEX® 0,5 mg cp) (23)....29
7. Dihydroergocryptine et caféine (VASOBRAL®)....31
8. Homéopathie....33
C. Conclusion....34
IV. La prise en charge de la douleur liée à la montée laiteuse....35

A. Antalgique 35
B. Anti-inflammatoire non stéroïdien 35
C. Homéopathie 35
D. Les enzymes protéolytiques : bromélaines et trypsine 36
V. Etude clinique : comparaison de la dihydroergocryptine au traitement de référence, la bromocriptine 37
A. Justification de l'étude 37
1. Contexte actuel de la bromocriptine 37
2. Le cas de la dihydroergocryptine. 39
B. Objectifs 39
C. Matériel et méthode 40
1. La population étudiée 40
2. Déroulement de l'étude 40
3. Les données collectées 42
4. Tests statistiques 43
D. Résultats 44
1. Description de la population étudiée 44
E. Discussion 68
VI. Conclusion 76
VII. Bibliographie 78
GLOSSAIRE 82
Table des figures 93
Table des tableaux 95

Liste des abréviations :

AINS : Anti-inflammatoire non stéroidien
AMM : Autorisation de Mise sur le Marcher
ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament
CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France
Ddl: degré de liberté
FDA : « *Food and Drug Administration »*
EVA : Echelle visuelle analogique
FSH : Hormone folliculo-stimulante
GABA : Acide Gamma Aminobutyrique
GH : « Growth Hormon »
GnRH : Gonadoréline
hPL : Hormone placentaire lactogène
LH : Hormone lutéinisante
MFIU : Mort Fœtale In Utero
PAD : Pression artérielle diastolique
PAS : Pression artérielle systolique
PRH : « Prolactin Releasing Hormon »
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SA : Semaines d'aménorrhée
TRH : « *Thyrostimulin Releasing Hormon »*

I. Introduction

L'étude Epiphane (Epidémiologie en France de l'alimentation et de l'état nutritionnel des enfants pendant leur première année de vie) a publié ses résultats dans le Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) du 18 septembre 2012 : le taux moyen d'allaitement maternel en France s'élève à 69% en maternité, dont 9% en association avec du lait artificiel. Un mois après la naissance, seule la moitié des nourrissons sont encore allaités, dont 19% en association avec du lait artificiel (1).

Le taux d'allaitement varie selon certains paramètres, tels que l'âge, le statut marital, le niveau d'étude, le lieu de naissance, l'IMC (Indice de masse corporelle) et le tabagisme pendant la grossesse (1).

En 2013, un tiers des mères ne souhaitent pas ou ne peuvent pas allaiter. Dans ce cas, un traitement inhibiteur de la lactation pourra leur être proposé. La molécule prescrite en première intention était la bromocriptine (Parlodel® 2,5 mg cp) (2). Une molécule de la même famille détient aussi l'indication « inhibition de la lactation », mais celle-ci est alors peu prescrite : le lisuride (Arolac®). L'alternative en cas de contre-indication à la bromocriptine (Parlodel® 2,5 mg cp) est la dihydroergocryptine (Vasobral®), prescrite hors AMM (Autorisation de mise sur le marché). Enfin, une autre molécule de la même famille que la bromocriptine (Parlodel® 2,5 mg cp) et le lisuride (Arolac®) peut être utilisée dans des indications précises : la cabergoline (Dostinex® 0,5 mg cp). En juillet 2013, l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) rend un avis mentionnant un rapport bénéfice-risque défavorable pour la bromocriptine dans la prise en charge de l'inhibition de la lactation, impliquant une remise en question de la prise en charge globale des traitements médicamenteux.

Hormis ces traitements inhibiteurs de la lactation, d'autres choix s'offrent aux patientes, tels que, l'homéopathie, les antalgiques, voire l'abstention thérapeutique. En effet, le recours à un traitement anti-laiteux doit être restreint aux situations pour lesquelles l'allaitement n'est pas souhaité pour des raisons médicales (2).

L'objectif de notre étude est d'observer les traitements anti-laiteux prescrits à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy entre mars et juillet 2013 inclus. Les nombreux effets indésirables de la bromocriptine (Parlodel 2,5 mg cp) répertoriés dans la littérature soulèvent une question : existe-t-il un traitement anti-laiteux engendrant moins d'effets indésirables ?

Par ailleurs, la prescription hors AMM de dihydroergocryptine (Vasobral®) laisse supposer une certaine efficacité de celle-ci dans l'inhibition de la lactation. Mais la littérature relative à la dihydroergocryptine (Vasobral®) dans cette indication est assez pauvre. Le but de ce travail est d'observer l'efficacité de la bromocriptine (Parlodel® 2,5 mg cp) et de la dihydroergocryptine (Vasobral®) dans l'inhibition de la montée de lait, ainsi que de décrire leurs effets indésirables respectifs.

Cette étude nous permettra alors d'illustrer la position prise par l'ANSM sur l'avis défavorable de la bromocriptine. De plus, la règlementation ayant été mise en œuvre à partir du 25 juillet 2013, ce travail permet de faire une mise au point sur la prise en charge actuelle de l'inhibition de la lactation du post-partum immédiat.

II. Physiologie de la lactation

La lactation est un phénomène physiologique défini par la production et la sécrétion de lait par les glandes mammaires après l'accouchement. Cette fonction est caractéristique des mammifères. La lactation est déclenchée par l'accouchement et la mise au sein du nouveau-né. Ce phénomène est entretenu par la vidange du sein.

A. Rappels anatomiques

Le sein est une glande exocrine accolée à la paroi antérieure du thorax. Ce tissu existe chez la femme mais aussi chez l'homme et l'enfant chez lesquels il est plus restreint. Le sein se constitue, du centre vers la périphérie, du mamelon, puis de l'aréole et enfin de la peau péri-aréolaire. La glande est entourée de tissu adipeux et suspendue à la peau par l'intermédiaire des ligaments suspenseurs ou ligaments de Cooper (Figure 1).
La glande, entourée de tissu adipeux, est limitée :

- En arrière par des muscles : le grand pectoral, le petit pectoral et le subclavier.
- En avant par la peau, le mamelon et l'aréole (Figure 1).

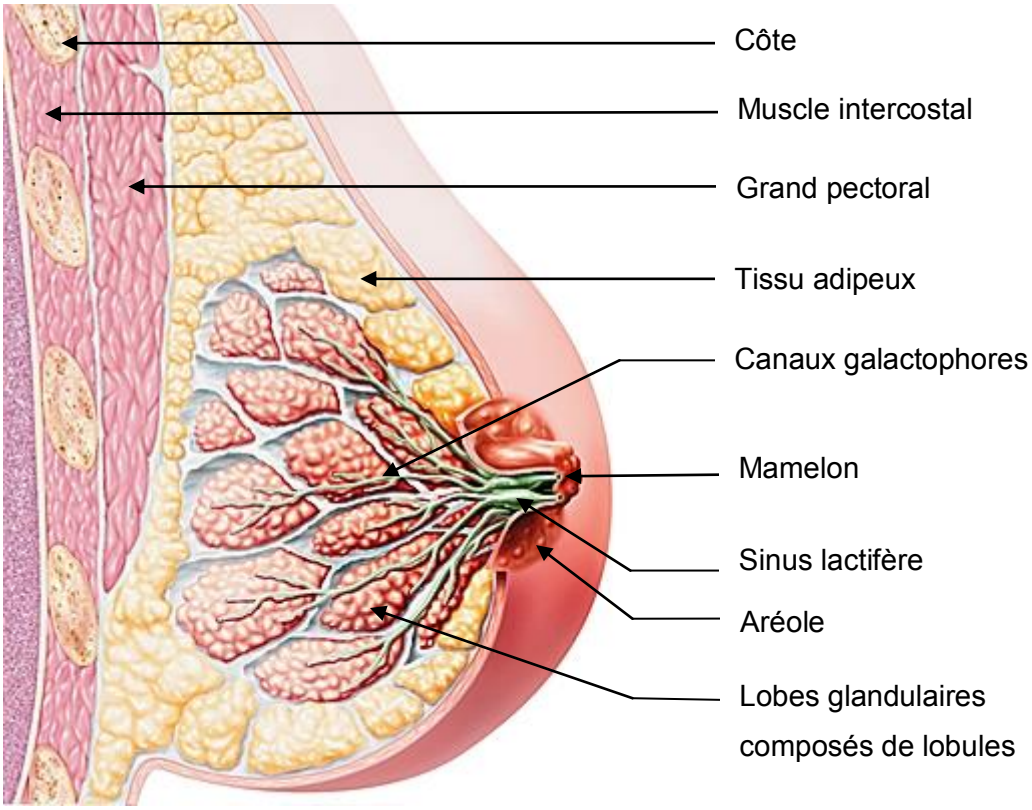


Figure 1 : Coupe d'un sein (3).

1. Le mamelon

Le mamelon est une protubérance pigmentée située à la partie proéminente du sein, où aboutissent les canaux lactifères de la glande mammaire. Ceux-ci forment des pores permettant l'écoulement du lait lors de la lactation.
Le mamelon est composé de tissu fibro-élastique. Il constitue une zone érogène et présente donc une large innervation sensitive (4).

2. L'aréole

L'aréole est la zone circulaire pigmentée qui entoure le mamelon. Elle mesure 3 à 5 centimètres de diamètre. Des glandes sébacées tapissent sa surface, formant des éminences appelées tubercules de Morgani. Elles secrètent une substance lubrifiante permettant de prévenir l'irritation provoquée par les succions du nouveau-né. L'aréole est, elle aussi, une zone érogène et bénéficie d'un important réseau nerveux (4).

Le tissu adipeux est inexistant sous l'aréole et le mamelon contrairement au reste de la peau recouvrant la glande mammaire. Au niveau de la zone aréole-mamelon, la peau adhère directement à la glande (4).
La couleur de l'aréole peut évoluer pendant la grossesse pour devenir plus foncée. Après l'accouchement elle regagne sa couleur initiale plus ou moins rapidement.

3. Le muscle aréolaire ou mamillaire

Il s'agit d'un muscle agissant sur l'aréole et le mamelon. Lors de sa contraction, il est responsable de la saillie du mamelon par diminution de la surface de l'aréole. D'autre part, il engendre une diminution de la lumière des canaux lactifères, bloquant ainsi l'écoulement du lait de façon temporaire (4). La contraction de se muscle est un phénomène involontaire.

4. La glande mammaire

Les deux glandes mammaires sont des glandes exocrines qualifiées de tubuluo-alvéolaires composées. La glande mammaire est le terme employé pour parler du système glandulaire du sein. Mais en réalité cette glande est constituée d'un nombre notable de glandes.

Le tissu glandulaire forme un arbre sécrétoire composé de 15 à 20 lobes. Un lobe se subdivise en lobules, eux-mêmes divisés en acini (ou tubulo-alvéoles). Les acini sont formés d'un épithélium de cellules glandulaires qui constituent les parties sécrétrices de la glande mammaire. Ils sont entourés de cellules myoépithéliales, lesquelles permettent l'excrétion des granules de sécrétion lors de leur contraction. Les acini sont drainés chacun par un canal alvéolaire. Plusieurs canaux alvéolaires s'unissent en un canal lobulaire drainant un lobule. A leur tour, les canaux lobulaires se rejoignent pour former un canal galactophore qui draine un lobe (4) (Figure 2). Les canaux galactophores s'abouchent au niveau du mamelon. Juste avant d'aboutir au mamelon, chaque canal galactophore présente un renflement appelé sinus lactifère (Figure 1).

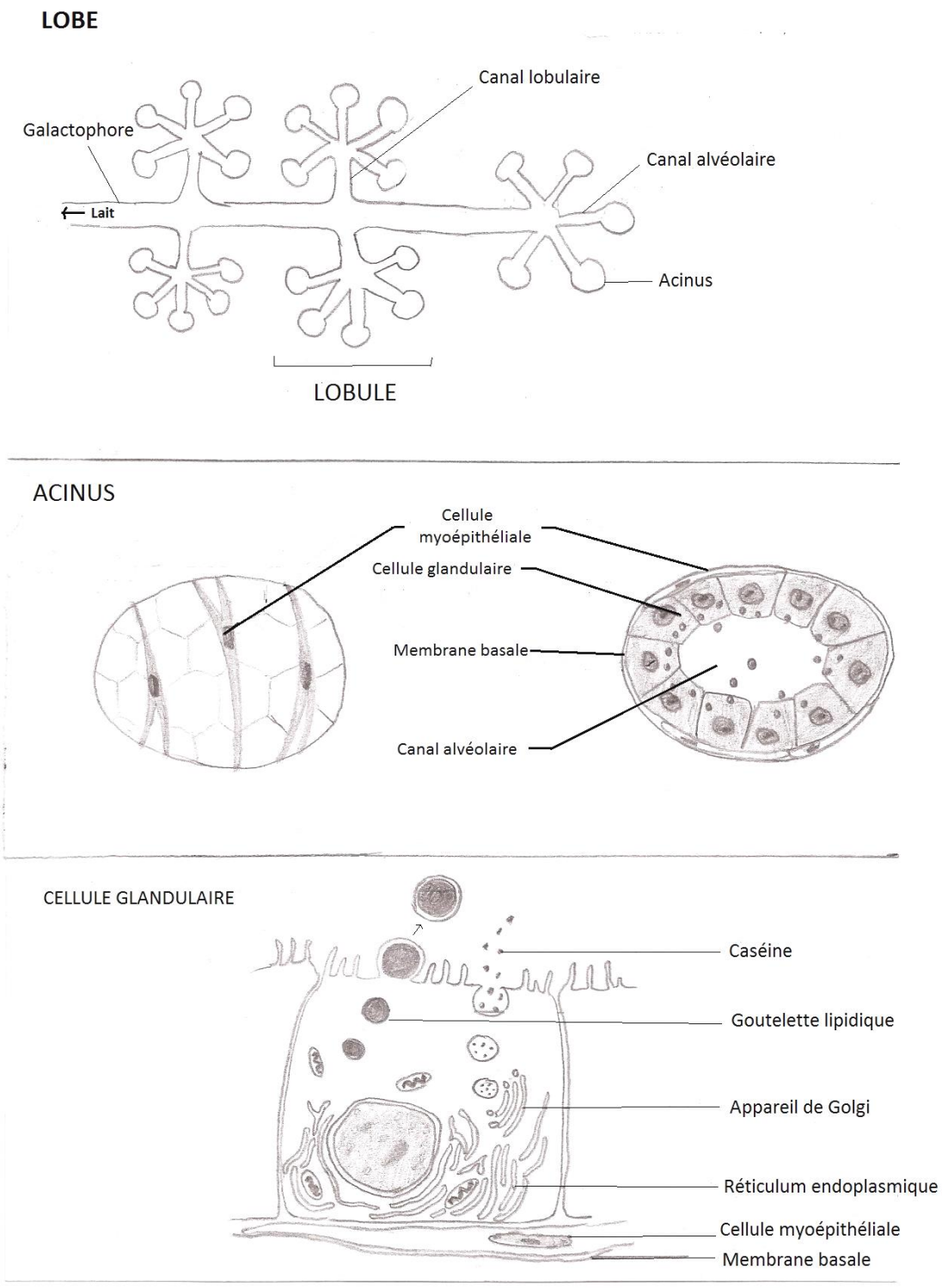


Figure 2 : Lobe, lobule et acinus d'après (5).

5. Le tissu graisseux

Il entoure la glande dans ses parties antérieure et postérieure. Ce tissu est constitué de lobules individualisés par les ligaments de Cooper (4). Ces ligaments permettent également de suspendre la glande mammaire à la peau, mais le rôle suspenseur de ces ligaments est secondaire comparé aux autres ligaments du corps. Le tissu adipeux mammaire peut subir des phénomènes de cancérisation, vieillissement…

B. Evolution des glandes mammaires au cours de la vie

A la naissance, la glande mammaire se résume à un système de canaux rudimentaire. A cette étape de la vie, le système glandulaire mammaire est identique chez la fille et le garçon, mais les glandes se développeront par la suite uniquement chez la fille (4).
Jusqu'à la puberté, la structure de la glande chez la fille subit peu de modifications, elle se réduit à un ensemble de canalicules, les acini n'existant pas encore.

A la puberté, il s'opère une augmentation du volume de la poitrine, essentiellement due à l'expansion du tissu adipeux ; le développement de la glande étant peu significatif.
Par ailleurs, l'aréole s'étend en surface et se pigmente, et le mamelon forme une saillie.
Parallèlement, l'hypothalamus secrète la GnRH (gonadoréline) qui stimule la sécrétion de FSH (Hormone folliculo-stimulante) et LH (hormone lutéinisante) par l'antéhypophyse. La FSH et la LH sont deux hormones qui agissent sur les ovaires et régulent le cycle menstruel (Figure 3). Elles engendrent la sécrétion d'oestrogènes et de progestérone par les ovaires.
Ce n'est qu'après la première ovulation que les lobules mammaires débuteront leur développement.

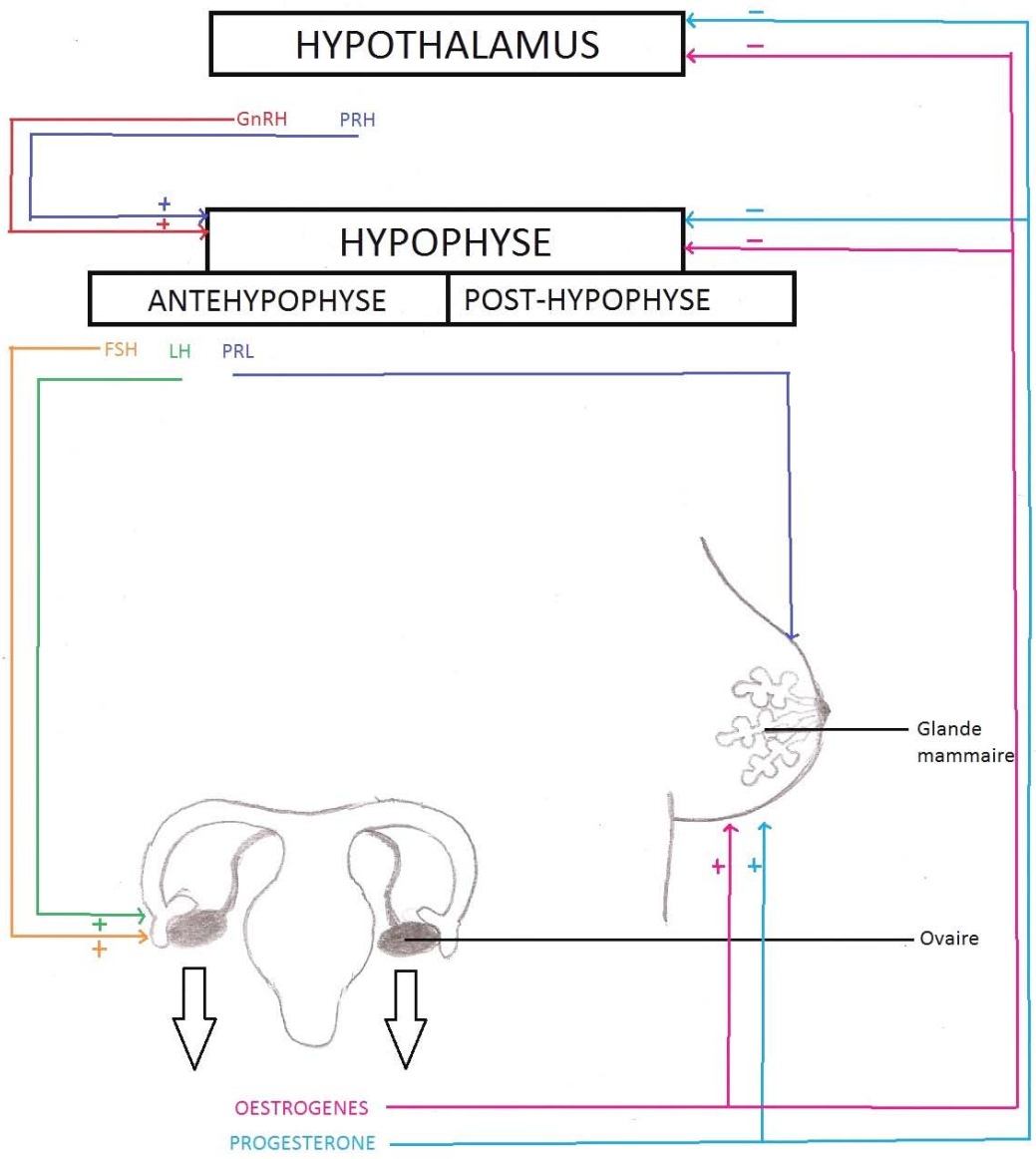


Figure 3 : Régulation hormonale du cycle menstruel.

Lors de chaque cycle menstruel, les hormones ovariennes exercent une action sur la glande mammaire.

En effet, les estrogènes entrainent un accroissement des canaux galactophores, tandis que la progestérone entraîne une expansion des lobules et acini (Figure 5). Comme les ovaires, la glande mammaire décrit un cycle : les acini régressent au cours des menstruations et recommencent à se développer après chaque période de menstruations (Figure 4).

Ceci explique les éventuelles gênes ressenties dans les jours précédant les règles comme le gonflement ou la douleur de la poitrine.

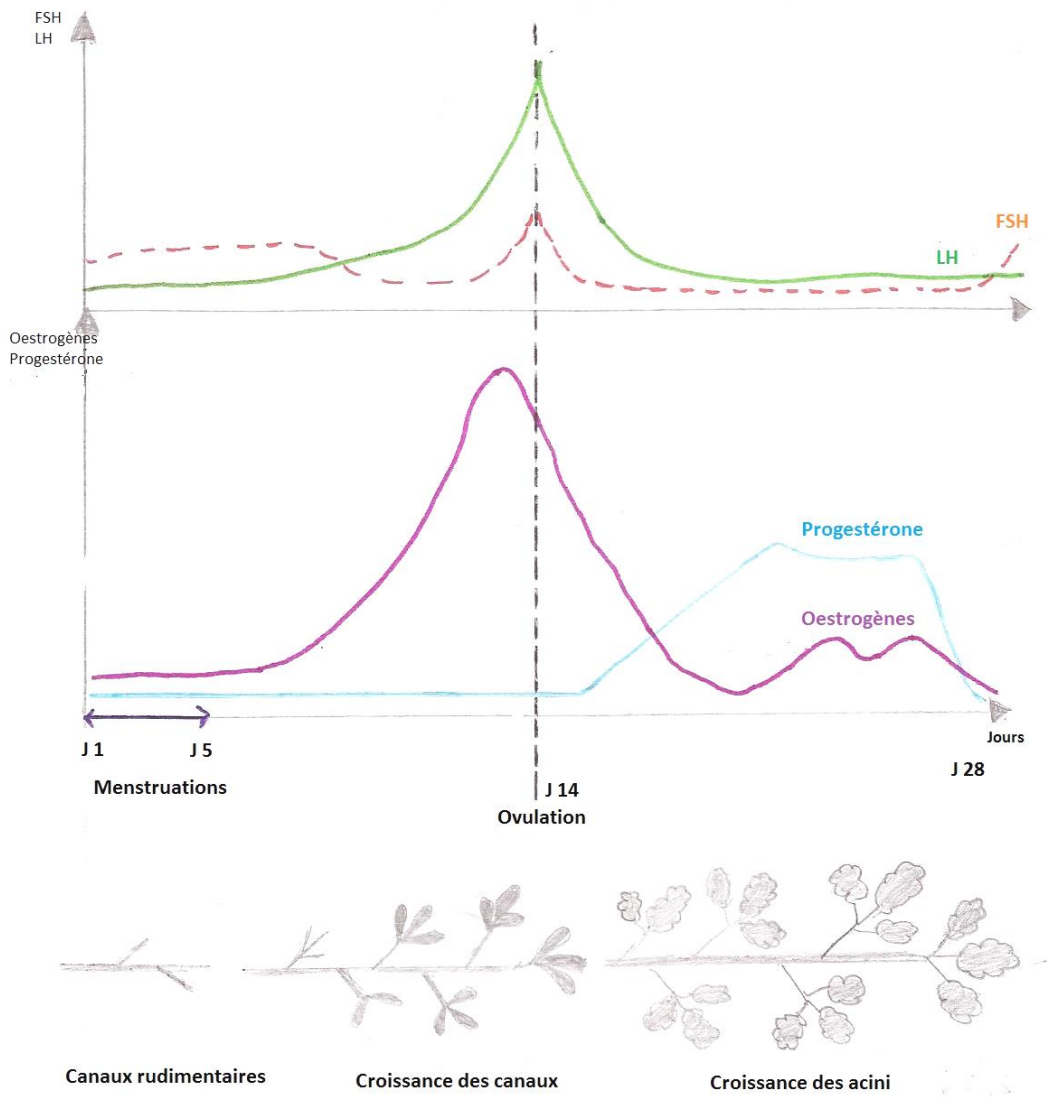


Figure 4: Cycle menstruel : hormones et glande mammaire.

Au cours de la grossesse, estrogènes et progestérone agissent sur la glande mammaire de façon identique à celle décrite précédemment. Mais du fait de la fécondation, il n'y a plus de menstruations et la glande mammaire poursuit son développement et son expansion tout au long de la grossesse. Il s'ensuit une augmentation du volume de la poitrine. Celle-ci n'est pas due au tissu adipeux mais à l'hyperplasie des glandes mammaires qui vont peu à peu remplacer le tissu adipeux (Figure 5).

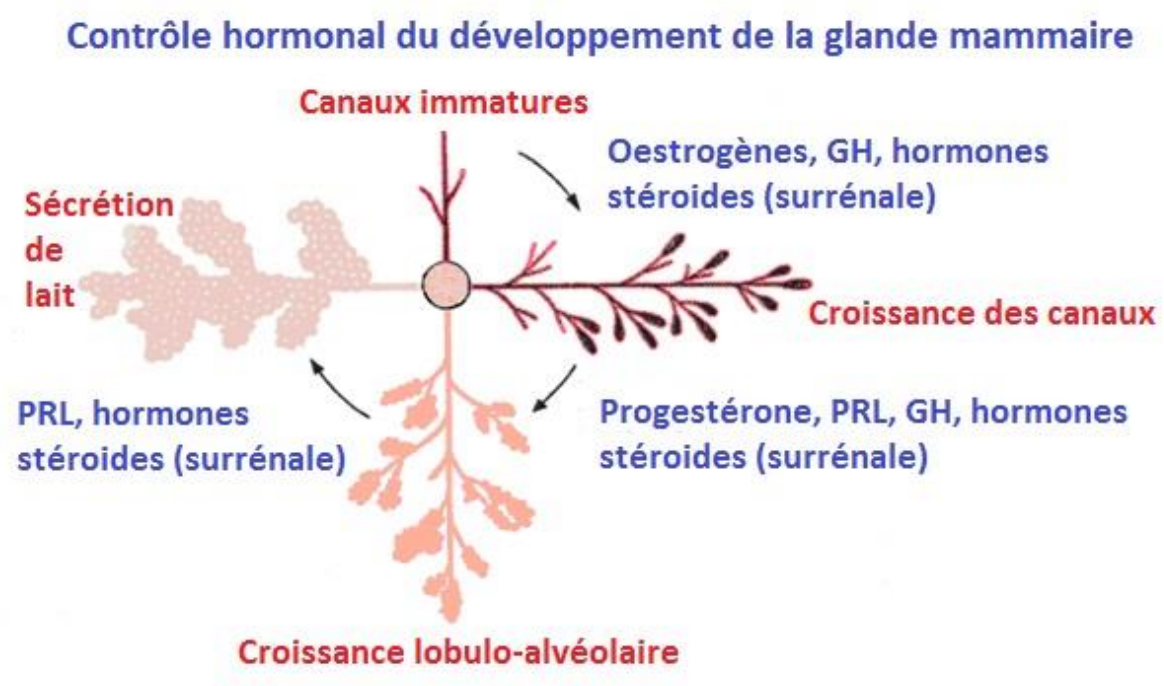


Figure 5: Régulation hormonale de la glande mammaire, d'après (6).

Par ailleurs, la pigmentation de l'aréole s'accentue et le mamelon devient plus saillant. De petites ponctuations apparaissent sur l'aréole et s'hypertrophient : ce sont les tubercules de Montgomery.

A la fin de la grossesse, la poitrine est dure et tendue, le tissu adipeux est presque inexistant, la peau est fine et laisse transparaître le réseau veineux (Figure 6).

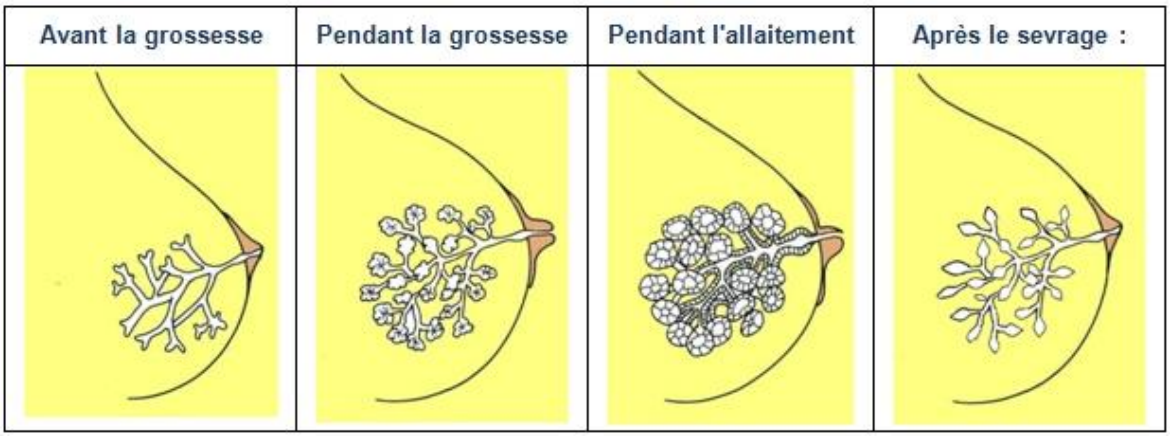


Figure 6 : Evolution de la glande mammaire (7).

C. Lactogenèse

La lactogenèse se définit comme la différenciation cellulaire de la glande mammaire.
A la fin de la grossesse, les cellules de l'épithélium mammaire se différencient en cellules sécrétrices, ou lactocytes, lesquels fabriqueront le lait (Figure 2). Tous les éléments sont réunis pour permettre la production de lait, mais la lactation ne s'exprime pas encore cliniquement, d'où l'accumulation des sécrétions dans la lumière alvéolaire. La chute d'oestrogènes et de progestérone lors de l'accouchement déclenche la lactation proprement dite.

1. Le stade I ou phase colostrale

Cette phase se met en place durant la grossesse et prend fin deux ou trois jours après l'accouchement.

Au cours de la grossesse, la progestérone exerce un rétrocontrôle négatif au niveau hypophysaire sur la sécrétion de prolactine. Par ailleurs, en luttant contre l'action de la prolactine, la progestérone agit aussi au niveau mammaire en inhibant la production de certains composants du lactose.
Peu de temps après l'accouchement, les lactocytes produisent une petite quantité de colostrum, riche en eau, sels minéraux et immunoglobulines issus du sang maternel.

2. Le stade II ou phase lactée

L'effondrement du taux de progestérone (et d'estrogènes accessoirement) lève l'inhibition de la sécrétion de prolactine. La prolactine peut alors à nouveau exercer son action sur la production de lait, signe du début de la phase lactée.
Celle-ci se caractérise par une modification de la sécrétion de lait en termes de flux, une augmentation du volume de la production de lait.

D. La régulation de la lactation

La production de lait et l'éjection du lait sont les deux paramètres modulables pour réguler la lactation.
La régulation est hormonale (ou endocrine) d'une part, et autocrine d'autre part.

1. Régulation endocrine

La succion du nouveau-né provoque, via les récepteurs à l'étirement situés sur l'aréole, une stimulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ceci a pour conséquence la sécrétion de prolactine par l'antéhypophyse et la sécrétion d'ocytocine par la posthypophyse (Figure 7).

a) La prolactine

La prolactine agit au niveau mammaire sur les lactocytes en stimulant la synthèse du lait.
La prolactine est une hormone exerçant une action sur la lactation, et sur le développement des glandes mammaires. Elle joue également un rôle dans l'infertilité (8). Elle est synthétisée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse, sous forme d'un précurseur : la pré-prolactine. La forme mature de la prolactine se compose de 199 acides aminés. Elle est libérée dans le sang par un phénomène d'exocytose et rejoint son tissu cible : la glande mammaire. La prolactine respecte un rythme circadien, avec un taux maximal la nuit et minimal en journée (9). Elle est sécrétée de façon pulsatile.

Il existe différentes formes moléculaires de prolactine, notamment des formes oligomériques :

- La « *big prolactine* », résultant de la dimérisation de la prolactine
- La « *big-big prolactine* », résultant du raccordement de la prolactine à une immunoglobuline

Ces formes macromoléculaires sont biologiquement inactives. Elles sont libérées dans le sang et peuvent biaiser le dosage de la prolactine en créant une fausse hyperprolactinémie (8).

La prolactine est soumise à deux niveaux de régulation :

- Central : L'hypothalamus
- Périphérique : la sphère génitale et la thyroïde

Parmi les facteurs hypothalamiques, le principal inhibiteur de la sécrétion de prolactine est la dopamine (Figure 7).

En ce qui concerne la régulation périphérique les œstrogènes stimulent la sécrétion de prolactine, mais ils inhibent la sécrétion de lait (10). La progestérone, quant à elle, inhibe la sécrétion de prolactine.

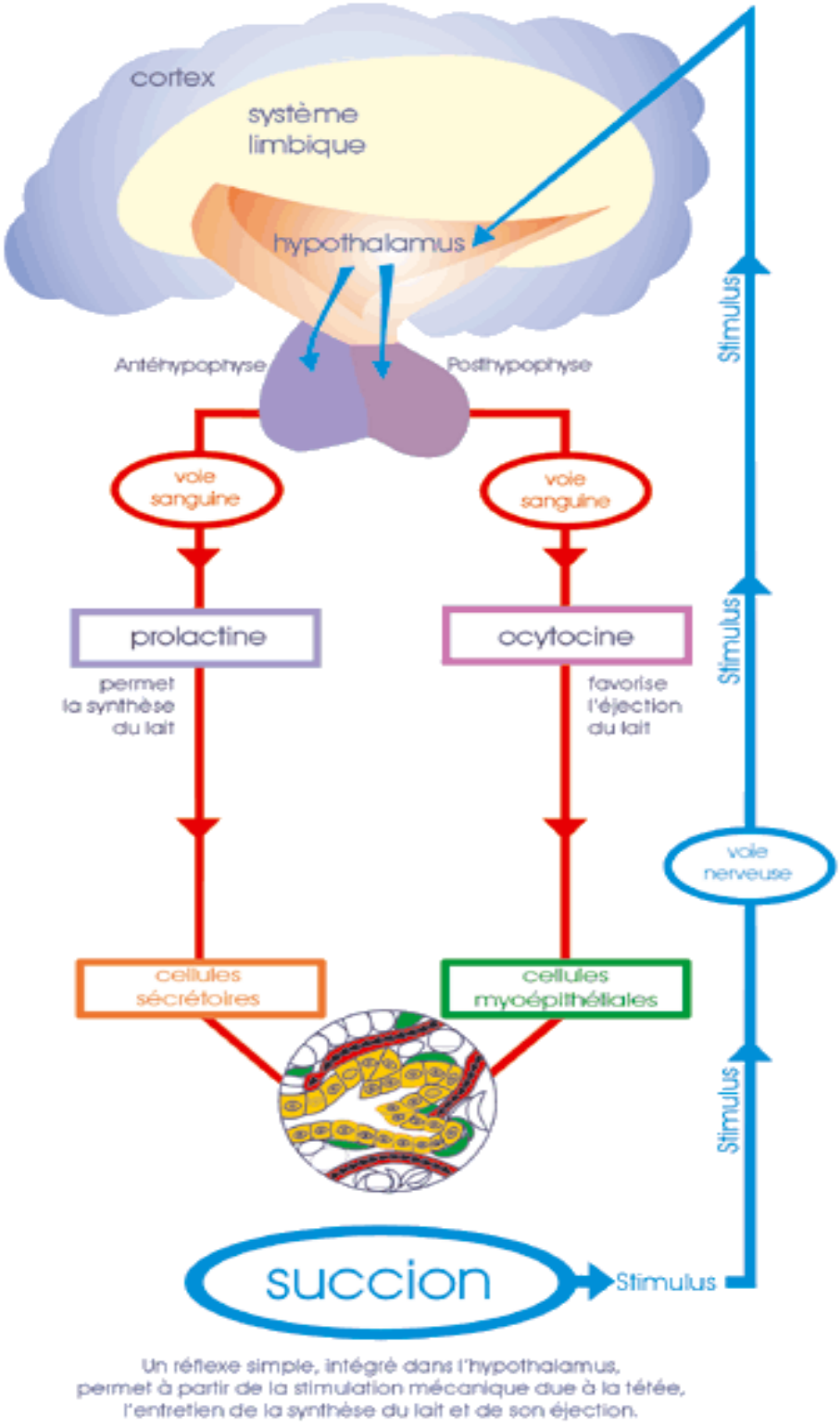


Figure 7 : régulation hormonale de la lactation(11).

Tableau I: Principaux facteurs de régulation de la prolactine (12) (10).

Facteurs physiologiques stimulants	-Succion du nourrisson -Stimulation de la poitrine -Grossesse -Rapports sexuels
Médiateurs stimulants	-Œstrogènes -TRH ("*Thyrostimulin Relasing Hormon*") -Ocytocine
Médiateurs inhibiteurs	-Dopamine -GABA (Acide gamma aminobutyrique)
Médicaments hyperprolactinémiants	-Antagonistes dopaminergiques : • neuroleptiques antipsychotiques (halopéridol, clozapine, rispéridone, olanzapine…) • neuroleptiques antiémétiques (métoclopramide, dompéridone) • antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, clomipramine, imipramine) • anti-H2 (cimétidine, ranitidine) • contraceptifs, du fait de la présence d'œstrogènes (hors mini et micro-dosés)
Médicaments hypoprolactinémiants	-Agonistes dopaminergiques (lévodopa, bromocriptine, lisuride, cabergoline...)

De par l'influence des œstrogènes, le taux de prolactine augmente dès le premier trimestre de grossesse pour atteindre dix fois sa valeur initiale en fin de grossesse. Tout au long de la grossesse, la prolactine conditionne la glande mammaire pour l'allaitement.
Que la mère allaite ou non, le taux de prolactine diminue progressivement pour retrouver sa valeur initiale dans les deux ou trois semaines qui suivent l'accouchement (9). Si la mère allaite, la prolactine sera sécrétée par pics dès que le nouveau-né sera mis au sein.

b) L'ocytocine

L'ocytocine est une hormone synthétisée dans l'hypothalamus et est stockée dans la posthypophyse. Comme la prolactine, l'ocytocine est sécrétée de façon pulsatile.
Au niveau mammaire, l'ocytocine engendre la contraction des cellules myoépithéliales et entraîne l'éjection du lait par celles-ci.
La succion du nouveau-né engendre des signaux qui sont transmis à l'hypothalamus par l'intermédiaire de la moelle épinière et il s'en suit une libération d'ocytocine (Figure 7).
Le stress et les émotions peuvent provoquer une diminution de la sécrétion d'ocytocine voire une inhibition complète.
L'ocytocine dispose aussi de récepteurs sur les cellules lactotropes, et augmente la sécrétion de prolactine par l'intermédiaire de ceux-ci.

a) Hormone placentaire lactogène (hPL)

Le rôle de l'hPL est accessoire comparé à celui de la prolactine et de l'ocytocine. C'est une hormone constituée de 191 acides aminés, synthétisée par le placenta peu de temps après la fécondation. Cette hormone présente des similitudes de structure avec l'hormone de croissance ainsi qu'avec la prolactine. Elle favorise la lactation en agissant en synergie avec la prolactine (13).

2. Régulation autocrine

Il s'agit d'une régulation locale. L'état de remplissage des lactocytes influe sur leur sécrétion de lait. Lorsqu'un lactocyte est plein, les cellules le délimitant s'écrasent et s'étirent, ce qui provoque une baisse de la synthèse lactée, voire une suspension totale, comme c'est le cas dans un engorgement.
Inversement, lorsqu'une alvéole est vide, les cellules la délimitant sont cylindriques, il en découle une production de lait accrue.

III.Les méthodes pour inhiber la montée laiteuse

A. Les méthodes non médicamenteuses

1. Bandage des seins

Le bandage des seins ou le port d'un soutien-gorge serré étaient des méthodes anciennement utilisées en cas de douleur liée à la montée de lait non désirée. Auparavant, le bandage des seins était préconisé pour son action compressive qui semblait inhiber la lactogenèse (14).
Aujourd'hui cette pratique n'est plus recommandée, en raison de l'inconfort provoqué, jugé supérieur à celui engendré par la montée de lait (2).

2. Application de compresses glacées sur la poitrine

Le froid présente un effet bénéfique sur l'œdème et l'inflammation. Cette pratique était préconisée il y a quelques décennies (14). Aujourd'hui, elle n'est pas explicitement recommandée mais les sages-femmes conseillent oralement de passer la poitrine sous un jet d'eau froide lors de la toilette.

3. Restriction hydrique

La production de lait par les glandes mammaires nécessite un certain apport d'eau. En diminuant cet apport, l'organisme ne sera plus en mesure de synthétiser du lait (14). Cette pratique est empirique (15) et n'est plus recommandée aujourd'hui du fait du risque de déshydratation encouru.

4. L'acupuncture

Il s'agit d'une médecine traditionnelle chinoise. L'acupuncture consiste à stimuler des points précis du corps humain à l'aide d'aiguilles, dans le but de réguler des états physiologiques, organiques, psychiques… Ces points cibles sont situés sur des méridiens et sont répertoriés sur des cartes. Ils sont nommés par des lettres et un numéro : les lettres correspondent au méridien.

Les points les plus fréquemment utilisés pour inhiber la montée laiteuse sont les suivants :

- VB 37, se situant légèrement au-dessus de la malléole externe (Figure 8).
- VB 41, correspondant à l'avant de la jonction entre le quatrième et le cinquième métatarsien (Figure 8).
- E 36, se situant sous la rotule et latéralement.
- VB 21, correspond au point équidistant entre la clavicule et le bord antérieur du trapèze (Figure 8).

VB correspond au méridien de la vésicule biliaire, et E au méridien de l'estomac.

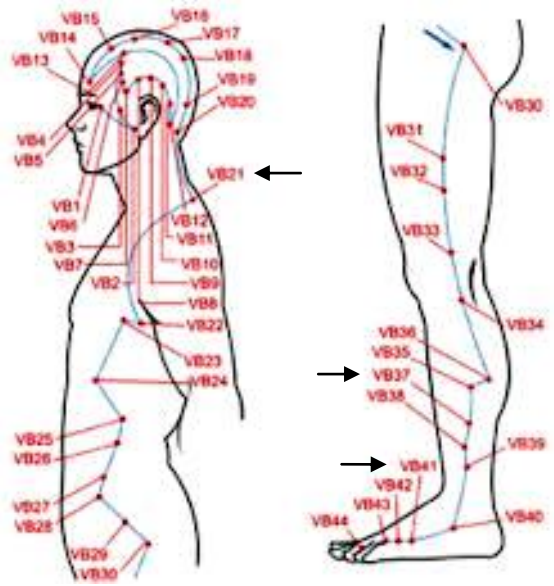


Figure 8: Points d'acupuncture VB 21, VB 37, VB 41 (16).

5. Phytothérapie

a) Les fleurs de jasmin

L'application de fleurs de jasmin en cataplasme pendant 5 jours serait aussi efficace que la bromocriptine dans les conditions usuelles d'utilisation (14).

b) Les feuilles de chou vert

Le docteur Jack Newman, pédiatre à Toronto, propose une méthode pour lutter contre l'engorgement, principal effet secondaire de l'inhibition de la montée de lait. Elle repose sur l'emploi des feuilles de chou sous forme de cataplasme sur la poitrine, à raison de deux cataplasmes par jour. Les feuilles de chou doivent épouser la forme de la poitrine et sont laissées en place une vingtaine de minutes (17).
Certains livres de médecine populaire conseillent l'application de feuilles de chou vert entre le soutien-gorge et la poitrine toute la journée (18) .
Cet usage du chou serait dû à ses propriétés diurétique, décongestionnante et anti-inflammatoire.

c) Le persil

Le persil semble être utilisé en infusion et en cataplasme (19). Pour les infusions, l'auteur de cet ouvrage préconise de broyer des graines ou des racines de persil, puis de les couvrir avec de l'eau qui sera portée à ébullition. Cette infusion doit être consommée deux fois par jour. En ce qui concerne le cataplasme, la préparation est la même mais elle est appliquée sur la poitrine et couverte d'une compresse qu'il faut laisser en place trente minutes.

d) La sauge

La sauge est employée sous forme d'infusion, à boire plusieurs fois par jour (18).

e) L'huile essentielle de menthe poivrée

L'huile essentielle de menthe poivrée aurait des effets négatifs sur la montée de lait, à la posologie de 2 gouttes sur un morceau de sucre ou un comprimé neutre 3 fois par jour après les repas (20).

B. Les méthodes médicamenteuses

1. Estrogènes et progestérone

Après l'accouchement, la chute brutale des œstrogènes et de la progestérone déclenche la montée de lait. L'apport de ces hormones immédiatement après l'accouchement masque l'effondrement hormonal et bloque la montée de lait. En effet, œstrogènes et progestérone inhibent la prolactine par le biais du PIF (Facteur d'Inhibition de la Prolactine). Mais ces hormones agissent aussi au niveau mammaire en empêchant les cellules productrices de lait de passer du stade de prolifération au stade de sécrétion (21).

Les molécules ayant montré une efficacité dans cette indication sont des dérivés estrogéniques. En France, la molécule qui possédait l'AMM était l'éthinylestradiol 0,05 mg cp, utilisé à raison de 5 comprimés par jour pendant 5 jours (14).

Un autre œstrogène a été utilisé pour inhiber la montée de lait jusque dans les années 1980: le diéthylstilbestrol (Distilbene® 5 mg cp). Les posologies ont beaucoup varié entre 1952 et 1983. En effet, dans les années 1950, la posologie inscrite dans le vidal® était de 25 mg par jour pendant 3 jours puis 5 mg par jour pendant 5 jours. Puis dans les années 1960 et 1970, la patiente commençait à 20 mg par jour puis diminuait de 5 mg tous les 2 jours et ce pendant 8 jours. Le diéthylstillbestrol (Distilbène® 5 mg cp) était aussi utilisé pour lutter contre le risque de fausse couche durant la grossesse, et dans le traitement du cancer de la prostate. Il a été interdit à la vente en 1977, en raison des conséquences délétères sur le fœtus exposé in utero (malformations génitales, grossesses à risque, cancer du col de l'utérus). Un autre dosage de cette spécialité est encore utilisé aujourd'hui dans le traitement du cancer de la prostate (Distilbène® 1 mg cp).

Actuellement, les estrogènes ne sont plus utilisés dans cette indication, du fait du risque thromboembolique qu'ils font encourir. En effet, les œstrogènes engendrent une augmentation des facteurs I, II, VII, IX et X de la coagulation (22). De surcroît, le post-partum représente une situation pro-thrombotique de par la stase veineuse occasionnée (diminution de la mobilité, voire alitement). C'est aussi pour cette raison que les contraceptifs oestro-progestatifs ne sont plus prescrit dans le post-partum. Les progestatifs seuls sont favorisés.

2. Les diurétiques

Dans les années 1960, les diurétiques ont été proposés dans la stratégie thérapeutique pour inhiber la montée de lait. Ils étaient utilisés pour favoriser l'élimination de l'eau de l'organisme, freinant ainsi la production de lait. Le furosémide (Lasilix®) et la chlortalidone (Hygroton®) ont été prescrit dans cette indication (14). La chlortalidone a été retirée du marché en 2001. Actuellement elle existe encore dans certaines spécialités, associée à une autre molécule à visée anti hypertensive. La chlortalidone possède une demi-vie d'élimination de soixante heures. Par conséquent, il n'est pas possible d'agir rapidement en cas de déshydratation, ce qui pourrait expliquer l'abandon de cette molécule dans l'inhibition de la montée de lait.

Par ailleurs, les diurétiques agissent également sur la tension artérielle dans le sens d'une diminution. Leur emploi expose donc à un risque d'hypotension artérielle, risque non négligeable chez la femme en post-partum.

L'efficacité des diurétiques n'a jamais été clairement établie et ils ne sont plus recommandés de nos jours (2).

3. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

De par leur action inhibitrice des prostaglandines, les anti-inflammatoires non stéroïdiens auraient des propriétés anti-laiteuses (14). Le naproxène 550 mg (Apranax®) a souvent été utilisé par le passé, à raison d'un comprimé matin et soir pendant 5 jours (14).

4. Bromocriptine (PARLODEL® 2,5 mg cp) (23)

Dénomination commune internationale (DCI) : Bromocriptine.

Spécialité : Parlodel® 2,5 mg, inhibition de la lactation, comprimés sécables (boîte de 20 comprimés)

Générique : Bromocriptine zentiva 2,5 mg, inhibition de la lactation, comprimés sécables (août 1999).

Prix : 4,21 € (spécialité et générique)

Remboursement sécurité sociale : 65%

Indication :

- Prévention ou inhibition de la lactation physiologique pour raison médicale en post-partum immédiat et tardif.

Il existe une autre spécialité Parlodel® 2,5 mg cp, utilisée dans le traitement des adénomes à prolactine :

- Traitement de fond des prolactinomes
- Préparation à l'intervention chirurgicale (dans le but de réduire la taille de l'adénome)
- Rechute après intervention chirurgicale

La composition des comprimés est la même que celle de la spécialité destinée à l'inhibition de la lactation. Seul le conditionnement change.
Les autres spécialités Parlodel® diffèrent par leur dosage (5 et 10 mg) et sont indiquées dans le traitement de la maladie de Parkinson en monothérapie ou associées à d'autres molécules.

Mode d'action :
La bromocriptine est un puissant agoniste dopaminergique dérivé de l'ergot de seigle. Elle agit à deux niveaux : majoritairement au niveau hypophysaire en inhibant la sécrétion de prolactine. En effet, la bromocriptine active les récepteurs dopaminergiques D2 situés sur les cellules lactotropes de l'antéhypophyse et empêche ainsi la sécrétion de prolactine (9) (Figure 9). Elle agit accessoirement au niveau des neurones dopaminergiques de l'hypothalamus en stimulant la synthèse de dopamine, principal inhibiteur de la prolactine.

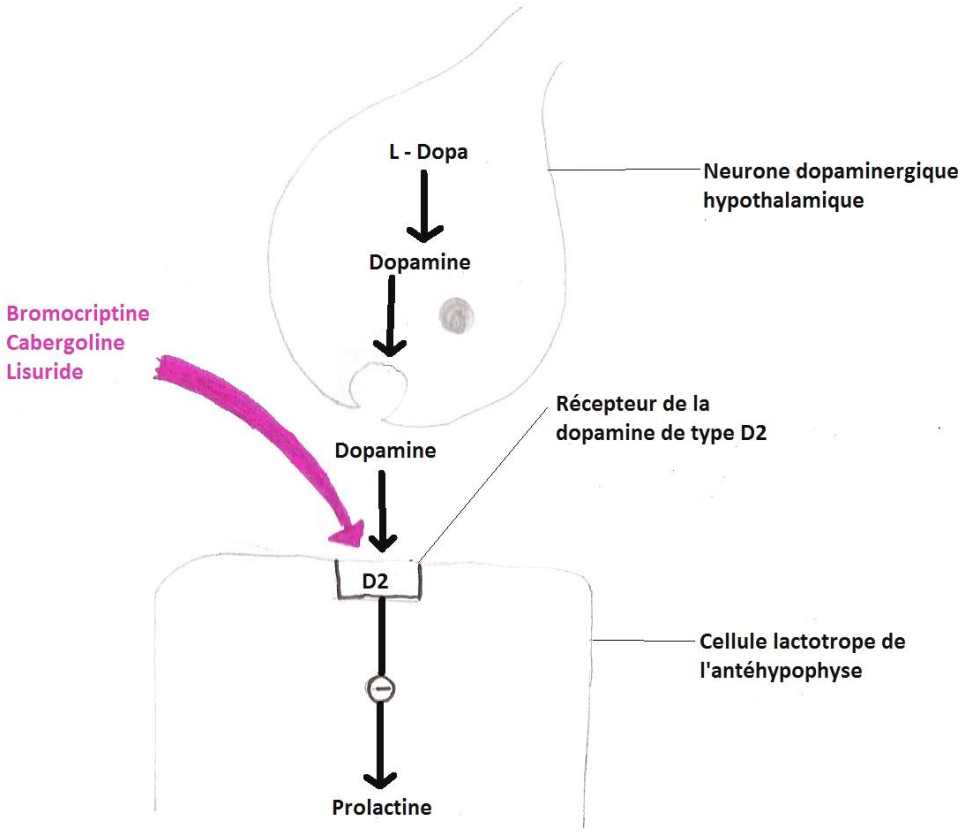


Figure 9 : Mécanisme d'action des agonistes dopaminergiques.

Posologie :

D'après les recommandations du CNGOF (Collège National des Gynécologues Obstétriciens de France) en 2012 (24), la bromocriptine est prescrite en première intention, selon le schéma thérapeutique suivant :

- Un demi-comprimé dans les vingt-quatre heures suivant l'accouchement (J1)
- Un demi-comprimé le matin et le soir le lendemain de l'accouchement (J2)
- Un comprimé le matin et le soir à J3 et ce, jusqu'à J14.

Dans le secteur mère-enfant de la Maternité Régionale Universitaire de Nancy, le schéma thérapeutique utilisé est légèrement différent.

- Un demi-comprimé dans les vingt-quatre heures suivant l'accouchement (J1)
- Un demi-comprimé le matin et le soir le lendemain de l'accouchement (J2)
- Un demi-comprimé le matin, à midi et le soir à J3
- Un comprimé le matin et le soir à J4 et ce jusqu'à J21.

L'augmentation progressive de la posologie a pour objectif de diminuer les effets indésirables liés à la bromocriptine, tels que les vertiges. Le prolongement du traitement jusqu'à J21 permet de diminuer « l'effet rebond » à l'arrêt de la bromocriptine. On définit l'effet rebond comme une reprise de la montée de lait à l'arrêt du traitement.
Le taux de remboursement de la bromocriptine par la sécurité sociale s'élève à 65%.

Effets indésirables :
En termes de tolérance, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont céphalées, vertiges, hypotension orthostatique, augmentation de la tension artérielle, nausées, vomissements…

Contre-indications :
La bromocriptine est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Hypertension artérielle du post-partum ou hypertesion artérielle non contrôlée
- Pathologie coronarienne
- Antécédent de pré éclampsie
- Troubles psychiques et/ou antécédents psychiatriques

Certains médicaments sont déconseillés avec la bromocriptine :

- Neuroleptiques antipsychotiques
- Neuroleptiques antiémétiques
- Vasoconstricteurs
- Alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle
- Macrolides

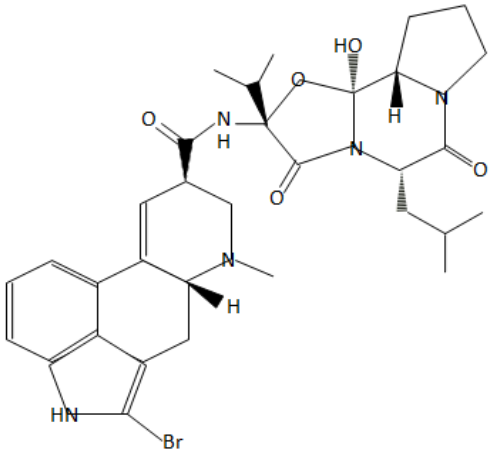


Figure 10: Formule chimique de la bromocriptine (25).

5. Lisuride (AROLAC® 0,2 mg cp) (23)

DCI : Lisuride

Spécialité : Arolac® 0,2 mg comprimés sécables (boîte de 20 comprimés)

Générique : aucun

Prix : 6,51 €

Remboursement sécurité sociale : 65%

Indications :

- Hyperprolactinémies
- Inhibition de la lactation

Mode d'action :
Le lisuride appartient à la même classe pharmacologique que la bromocriptine. Il s'agit donc aussi d'un agoniste dopaminergique D2, à action centrale prédominante, mais sa demi-vie est plus courte (Figure 9).
Posologie :
Le lisuride est administré dans les 24 heures suivant l'accouchement, à raison de 2 comprimés par jour pendant 14 jours.

Effets indésirables :
Les effets indésirables engendrés par le lisuride sont l'asthénie, les céphalées, les bouffées vasomotrices, l'hypotension orthostatique. Les effets indésirables du lisuride semblent moins graves et moins fréquents que ceux dus à la bromocriptine (2).

Contre-indications :
Le lisuride est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Traitement par neuroleptique antipsychotiques, ou antiémétique
- Troubles psychiques ou psychiatrique
- Pré éclampsie

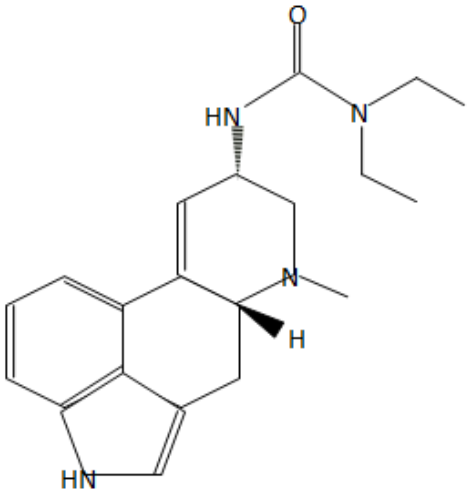


Figure 11: Formule chimique du lisuride (26).

6. Cabergoline (DOSTINEX® 0,5 mg cp) (23)

DCI : cabergoline.

Spécialité : Dostinex® 0,5 mg comprimés (flacon de 8 comprimés)

Génériques : Oui (octobre 2008)

- Cabergoline sandoz 0,5 mg cp
- Cabergoline Teva 0,5 mg cp

Prix :

- Générique : 29,04 €
- Princeps : 32,28 €

Remboursement sécurité sociale : 65%.

Indications :

- Inhibition lactation
- hyperprolactinémie

Mode d'action :

La cabergoline est un agoniste dopaminergique lui aussi dérivé de l'ergot de seigle. Elle possède une forte affinité pour les récepteurs D2 (Figure 9). En une seule prise, elle inhibe rapidement la sécrétion de prolactine, et ce, de façon durable (27).

En France, la cabergoline n'était pas indiquée dans l'inhibition de la lactation dans le post-partum jusqu'en août 2013. Selon les recommandations du CNGOF, elle était utilisée hors AMM dans l'inhibition de la montée laiteuse en cas de MFIU (Mort Fœtale In Utero), du fait de sa longue durée d'action sur la sécrétion de prolactine(24). En effet, son action inhibitrice persiste pendant 2 à 3 semaines, par conséquent, la décision de ne pas allaiter doit être certaine, car en cas de changement d'avis, la sécrétion de lait serait tarie. La dimension du problème est éthique.

En août 2013, l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) a modifié le RCP de la cabergoline pour y ajouter l'indication « inhibition de la lactation due à des causes médicales », à savoir : la MFIU (mort fœtale un utero), mortalité néonatale, des malformations nuisant à l'allaitement (fente palatine ou bec de lièvre)…

La prise unique de 2 comprimés de cabergoline est aussi efficace que 2 comprimés de bromocriptine par jour pendant 14 jours. Par ailleurs, les effets indésirables et l'effet rebond à l'arrêt sont moindres que ceux occasionnés par la bromocriptine (2) (28).

Posologie :

La cabergoline doit être prise à raison de 2 comprimés en une prise dans les 24 heures suivant l'accouchement.

A la Maternité Régionale Universitaire de Nancy, le protocole utilisé se constitue d'un comprimé à J1 et un comprimé à J2.

Effets indésirables :

Les effets indésirables, les plus fréquemment rapportés sont des baisses de la tension artérielle, des vertiges, des nausées, des céphalées et des douleurs abdominales.

De rares cas de palpitations, de douleurs épigastriques, d'épistaxis et d'hémianopie ont été rapportés.

Contre-indications :

La cabergoline est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Hypertension artérielle du post-partum ou hypertension artérielle non maitrisée
- Pré éclampsie
- Antécédents psychiatriques
- Antécédent de fibrose pulmonaire, péricardique ou rétropéritonéale

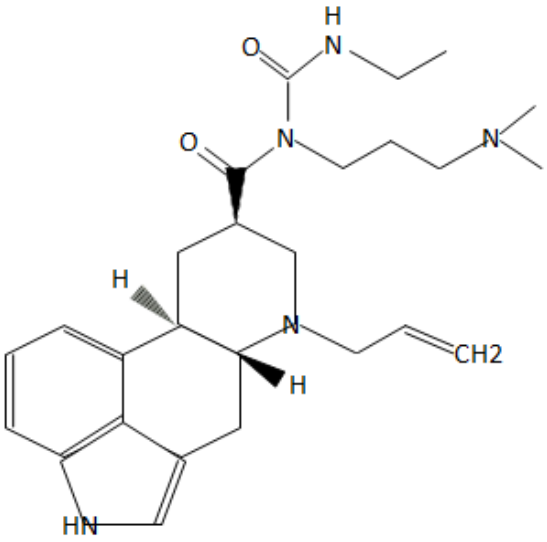


Figure 12: Formule chimique de la cabergoline (29).

7. Dihydroergocryptine et caféine (VASOBRAL®)

(Retirée du marcher le 5 novembre 2013)

DCI : dihydroergocryptine, caféine.

Spécialités :

- Vasobral® comprimés
- Vasobral® solution buvable

Générique : Non

Prix : libre.

Remboursement sécurité sociale : aucun

Indications :

- Déficits cognitifs et neurosensoriels
- Traitement d'appoint du syndrome de Raynaud

Mode d'action :

La dihydroergocryptine est un vasodilatateur périphérique. Néanmoins elle était prescrite hors AMM pour inhiber la montée de lait. En effet, elle fait partie des dérivés de l'ergot de seigle, et son action sur la sécrétion lactée proviendrait de sa similitude structurale avec la bromocriptine (30).

Le rôle de la caféine est d'augmenter l'absorption de la dihydroergocryptine.

Deux formes galéniques étaient disponibles :

- Les comprimés. Un comprimé contient 4 mg de dihydroergocryptine et 40 mg de caféine.
- La solution buvable. Une mesurette (soit 2 ml) contient 2 mg de dihydroergocryptine et 20 mg de caféine.

Posologie :

Les recommandations du CNGOF en 2012 faisaient mention de 2 pipettes 3 fois par jour pendant 14 jours (24) soit 12 mg de dihydroergocryptine.

A la Maternité Régionale Universitaire de Nancy, la dihydroergocryptine était utilisée sous forme de comprimés, à raison de 2 comprimés par jour pendant 14 jours, soit 8 mg de dihydroergocryptine.

Effets indésirables

Les effets indésirables engendrés par la dihydroergocryptine sont des nausées (surtout en cas de prise à jeun), et plus rarement une péricardite ou une pathologie valvulaire.

La présence d'alcool dans la forme solution buvable n'est pas négligeable en ce qui concerne certaines interactions médicamenteuses. En effet, une mesurette (soit 2 ml) contient 92 mg d'alcool.

Des interactions sont à prendre en compte, notamment avec les dépresseurs du système nerveux central et les médicaments provoquant un effet antabuse avec l'alcool (disulfirame, métronidazole…). Un effet antabuse se définit par la présence de chaleur, de rougeur, de vomissements et de tachycardie.

La seule contre-indication de la dihydroergocryptine était l'hypersensibilité à l'un des composants des comprimés ou de la solution.

Elle présentait donc l'avantage de posséder moins de contre-indications que la bromocriptine.

Par ailleurs, la dihydroergocryptine ne figurait pas sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. De ce fait, l'achat de cette spécialité par les établissements de santé n'était théoriquement pas autorisé, et le remboursement par l'assurance maladie n'était pas garanti (31).

Il est à noter que d'une part, du fait de son usage hors AMM, aucun remboursement n'était envisageable, et d'autre part, cette spécialité n'était plus remboursée par l'assurance maladie depuis le 01/03/2012.

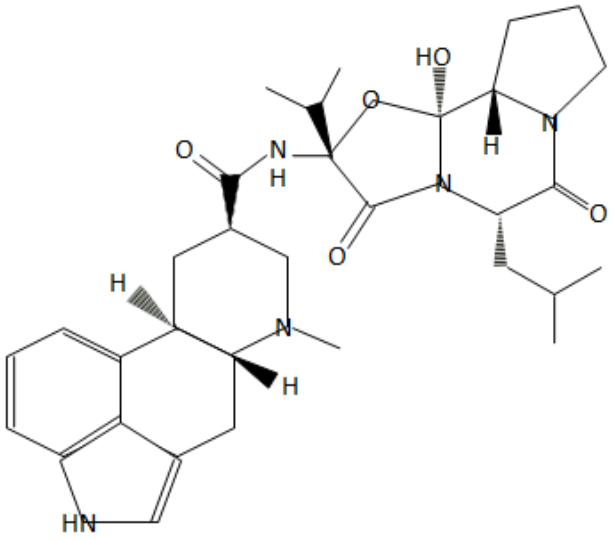


Figure 13: formule chimique de la dihydroergocryptine (32).

8. Homéopathie

Les principales souches utilisées sont les suivantes :

- Pulsatilla :

  Pulsatilla détient de nombreux champs d'action, parmi lesquels l'effet sur la sphère génitale féminine, et plus particulièrement sur les anomalies du cycle menstruel (33).

  Pulsatilla aurait malgré tout une action positive sur l'engorgement douloureux (14).

- Lac caninum :

  Cette souche contient de la prolactine. Elle présente une action gynécologique et est efficace pour lutter contre la tension mammaire douloureuse prémenstruelle.

  Ses modalités: La symptomatologie est aggravée par le toucher et les secousses et est améliorée par les applications froides.

  Exemple de protocole de prescription : Lac caninum 7CH, 5 granules 4 à 8 fois par jour en association à Ricinus communis 15 ou 30 CH (33).
- Ricinus :

  Ricinus présente un effet sur la galactopoïèse. Cette souche stimule la production de lait à la dilution 5CH, mais la freine à la dilution 30CH. Il est préconisé en hautes dilutions (15 ou 30 CH) en association avec Lac caninum 7CH (33).

L'homéopathie semble être de plus en plus prescrite dans l'inhibition de la lactation, notamment par les sages-femmes libérales et en cas d'échec d'un traitement par bromocriptine (Parlodel® 2,5 mg cp) ou anciennement dihydroergocryptine (Vasobral®).

C. Conclusion

Les seules méthodes ayant apporté la preuve de leur efficacité sont les agonistes dopaminergiques : bromocriptine, lisuride, cabergoline.

Par ailleurs, des études ont démontré que la non-présentation du nouveau-né au sein et l'absence de stimulation de la poitrine sont suffisants pour inhiber la sécrétion de lait chez 60 à 70% des femmes, sans effet indésirable majeur (tel que la douleur mammaire ou l'engorgement) (14).

IV. La prise en charge de la douleur liée à la montée laiteuse

A. Antalgiques

Le paracétamol, antalgique de pallier 1, est l'anti douleur de choix pour soulager les douleurs mammaires liées à la montée de lait (34). La posologie est la suivante : 2 comprimés dosés à 500 mg 4 fois par jour, soit 4 grammes de paracétamol par 24 heures (pour les patientes dont le poids est supérieur ou égal à 50 kg). Si le poids est inférieur à 50 kg, la dose maximale de paracétamol sera de 3 grammes par 24 heures.

B. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'anti-inflammatoire non stéroïdien cité dans la littérature est le Naproxène (Apranax®), utilisé à la posologie d'un comprimé matin et soir pendant 5 jours (35).
D'autres AINS (Anti-inflammatoires non stéroidiens), comme le kétoprofène ou l'ibuprofène, prescrits en marge d'une intervention chirurgicale comme la césarienne, se voient également prescrits dans des protocoles de prise en charge de la douleur, associés soit au paracétamol (antalgique de pallier 1), soit au nefopam (antalgique non morphinique d'action centrale). Ce protocole, prescrit en vue de remédier à la douleur causée par l'acte chirurgical, a également un effet positif sur les douleurs mammaires.

C. Homéopathie

En homéopathie, deux souches sont fréquemment utilisées pour prendre en charge la douleur liée à la montée de lait : Apis mellifica 9CH et Bryonia 9CH. En effet, ces deux souches présentent des vertus antalgiques et anti-inflammatoires (35). D'autres souches sont prescrites dans le même objectif.

- Apis mellifica :

  Apis mellifica correspond aux manifestations d'installation brutale, de dimension œdémateuse et inflammatoire. La symptomatologie est aggravée par la chaleur et le toucher ; elle est améliorée par le froid.

  Apis mellifica est prescrrit en 9CH, à raison de 5 granules 2 à 6 fois par jour (33).
- Bryonia alba :

  Bryonia correspond aux douleurs aigues, lancinantes, et localisées. La symptomatologie est aggravée par le mouvement, la chaleur et le toucher. Elle est améliorée par le repos et le froid.

  Bryonia est prescrit en 9CH, à raison de 5 granules, 2 à 4 fois par jour (33).
- Belladonna :

  Cette souche répond à des douleurs pulsatiles et des syndromes inflammatoires. La symptomatologie est aggravée par le toucher ou les secousses ; elle est améliorée par le repos.

  Exemple de prescription : Belladonna 9CH, 5 granules toutes les heures. Espacer les prises selon amélioration (33).
- Phytolacca :

  Cette souche agit, entre autres, sur les glandes mammaires. Elle est indiquée dans le syndrome prémenstruel, lors de congestions mammaires douloureuses.

  Exemple de prescription : Phytolacca 7, 9 ou 15CH 5 granules par jour. Augmenter la fréquence des prises au moment des douleurs (33).

D. Les enzymes protéolytiques : bromélaines et trypsine

Une spécialité pharmaceutique (Extranase®), à base de bromélaines extraites de l'ananas, présente des propriétés anti-œdémateuses et anti-inflammatoires. Ce médicament est utilisé dans les œdèmes post-traumatiques ou postopératoires à raison de 3 comprimés 3 fois par jour (36).

Par ailleurs une étude menée en double aveugle versus placebo a démontré l'efficacité de comprimés à base de bromélaines et de trypsine dans la suppression de la douleur mammaire, à raison de 8 comprimés le premier jour, 4 comprimés de deuxième jour et 4 comprimés le troisième jour après l'accouchement(14).

V. Etude clinique : comparaison de la dihydroergocryptine au traitement de référence, la bromocriptine.

A. Justification de l'étude

1. Contexte actuel de la bromocriptine

A ses débuts, la bromocriptine était exclusivement utilisée dans les hyperprolactinémies pathologiques, les adénomes hypophysaires et la maladie de Parkinson.
En 1980, aux Etats-Unis, l'indication « inhibition de la lactation » pour la bromocriptine est validée par la FDA (Food and Drug Administration). Après quelques années d'utilisation, des cas de convulsions et d'accidents vasculaires cérébraux sont signalés. Mais la FDA ne parvient pas à montrer un lien entre la bromocriptine et ces manifestations.
Dans les années qui suivent, d'autres cas (accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde ainsi que des décès) ont été rapportés. En 1994, la FDA décide de retirer l'indication « inhibition de la lactation » pour la bromocriptine (14). D'autres pays tels que le Canada, la Corée du Sud, en ont fait de même.
La FDA précise tout de même qu'aucun fait ne prouve les dangers de la bromocriptine, mais il est admis que le rapport bénéfices/risques est négatif.

En 1993, la bromocriptine obtient l'AMM pour l'inhibition de la lactation en France.
La même année, l'agence du médicament débute une enquête de pharmacovigilance concernant la bromocriptine utilisée dans cette indication.
Les accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde et hypertension artérielle dénombrés lors de cette enquête révèlent une méconnaissance des interactions médicamenteuses et des contre-indications de la bromocriptine (14).
Cette enquête a abouti à la modification du RCP de la bromocriptine en 1994 avec un élargissement des contre-indications et des interactions médicamenteuses (37).

Une seconde enquête de pharmacovigilance débute en 1994, dans le but de mettre à jour la connaissance des effets indésirables de la bromocriptine dans l'indication qui nous intéresse.
Entre 1994 et 2010, les différents effets indésirables graves et non graves signalés aux CRPV, ainsi que les effets indésirables graves signalés aux laboratoires ont été analysés.
Parmi les 228 cas dénombrés, 54% sont non graves et 46% sont graves (parmi lesquels 2 on compte décès) (37).

La moitié des effets indésirables relevés (graves et non graves) sont dus à un mésusage de la bromocriptine vis-à-vis du RCP :

- Pas d'augmentation progressive de la posologie
- Pas d'arrêt du traitement en dépit de signes cliniques évocateurs d'effets indésirables
- Pas de prise en compte des facteurs de risques cardiovasculaires (tabagisme, surpoids, antécédent de pré-éclampsie)
- Mauvais dosage

La majorité des effets indésirables graves (70,5%) sont des manifestations vasculaires :

- Accidents vasculaires cérébraux
- Infarctus du myocarde
- Angiopathie cérébrale du post-partum
- Hypertension artérielle

Il est à noter que l'on retrouve la présence d'un facteur de risque au moins chez la moitié des patientes concernées par ces effets indésirables vasculaires (37).
Cette enquête a permis de constater que le nombre d'effets indésirables signalés augmente depuis 1994.
Le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français précise en 1997 que « la sécurité d'utilisation de ces dérivés reste incertaine et leur prescription dans l'inhibition de la lactation ne devrait pas être systématique ».

En mai 2012, la commission nationale de pharmacovigilance fait part de ses décisions quant à l'avenir de la bromocriptine dans l'indication « inhibition de la lactation » : le sevrage tardif de l'allaitement ne fera à l'avenir plus partie des indications de la bromocriptine. Par ailleurs, il est prévu de réévaluer le rapport bénéfice/risque de cette molécule dans l'indication « inhibition de la lactation ». Les professionnels de santé seront tenus d'informer les patientes des risques encourus avant toute prescription de bromocriptine (37).

Le 25 juillet 2013, l'ANSM révèle que « le rapport bénéfice/risque n'est plus favorable dans l'inhibition de la lactation. […] 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» (2).
Cette dernière publication rappelle les différentes alternatives à la bromocriptine, telles que le lisuride et la cabergoline, lesquelles semblent provoquer moins d'effets indésirables que la bromocriptine.

2. Le cas de la dihydroergocryptine.

La dihydroergocryptine ne possédait pas l'AMM pour l'inhibition de la lactation dans le post-partum. Elle était cependant prescrite en deuxième intention dans cette indication, en cas de contre-indication à la bromocriptine, selon les recommandations du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France (24). Ces recommandations mentionnaient la dihydroergocryptine en solution buvable, utilisée à raison de 2 pipettes 3 fois par jour pendant 14 jours (soit 12 mg de dihydroergrocryptine par jour). Or, à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy, le dihydroergocryptine était prescrite en comprimés, à raison de 2 comprimés par jour pendant deux semaines (soit 8 mg de dihydroergocryptine par jour), ce qui représente deux tiers de la dose recommandée.
Contrairement à la bromocriptine, la dihydroergocryptine semblait occasionner moins d'effets indésirables ou d'événements iatrogènes. Une publication datant de 1988 fait état d'une étude portant sur 10 patientes traitées par dihydroergocryptine. Les conclusions de cette étude rapportent une efficacité clinique et biologique sensiblement identique à celle de la bromocriptine, avec moins d'effets indésirables recensés (30). Néanmoins, ces propos sont à nuancer du fait du faible nombre de patientes traitées par dihydroergocryptine.
La publication de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament) du 25 juillet 2013 reprécise que la dihydroergocryptine n'est pas indiquée dans l'inhibition de la lactation et ne doit pas être utilisé dans ce cadre (2).

B. Objectifs

L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité de la bromocriptine dans l'inhibition de la lactation du post-partum et de comparer la bromocriptine au traitement alternatif au moment de l'étude, à savoir la dihydroergocryptine.
L'efficacité est évaluée par la présence ou non d'un écoulement mammaire sans stimulation et par l'intensité de la douleur mammaire.
L'objectif secondaire est d'évaluer les effets indésirables des deux traitements (céphalées, hypertension artérielle, nausées, vomissements, vertiges, hypotension orthostatique).

C. Matériel et méthode

1. La population étudiée

L'étude concerne les patientes ne voulant pas allaiter ou ne pouvant pas allaiter après l'accouchement, à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Terme supérieur ou égal à 37 SA (Semaines d'aménorrhée)
- Toutes parités confondues

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- Souhait d'allaiter ou souhait d'arrêt non sûr
- Patientes ne parlant pas le français (du fait que l'étude se compose de questionnaires à remplir en français)
- Stimulation par des tétées ou des massages
- Antécédents d'agalactorrhée, d'hypogalactorrhée ou d'hyperprolactinémie (ceux-ci constitueraient un biais de sélection)
- Cancer ou hémopathie en cours de traitement
- Antécédent de cancer du sein (sein radié ne produisant pas de lait, mastectomie partielle ou totale)
- Terme inférieur à 37 SA
- A l„initiation, prise concomitante d'un traitement pour arrêter la lactation (homéopathie, phytothérapie)

2. Déroulement de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, prospective et monocentrique se déroulant au sein de la Maternité Régionale Universitaire de Nancy du 1er mars au 30 juillet 2013.
Après l'accouchement, un traitement inhibiteur de la montée laiteuse est prescrit aux patientes ne souhaitant pas ou ne pouvant pas allaiter : classiquement, la bromocriptine (Parlodel® 2,5 mg cp) ou la dihydroergocryptine (Vasobral®). Ce traitement est prescrit selon l'état de santé des patientes et selon les habitudes de prescription des professionnels de santé de l'établissement.

Selon les critères d'inclusion et d'exclusion, nous proposons aux patientes n'allaitant pas de participer à cette étude.

L'étude se compose :

- D'une lettre d'information aux patientes, à conserver par la patiente (annexe 1).
- De deux formulaires de consentement (un exemplaire que la patiente conserve et un autre que je conserve) (annexe 2).
- D'un questionnaire à remplir par les externes en pharmacie dans les 3 jours suivant l'accouchement, le questionnaire J0-J3 (annexe 3).
- D'un questionnaire à remplir par la patiente à domicile au 14^{e} jour de traitement (annexe 4) : celui-ci concerne la période entre J3 et J14. Les réponses seront recueillies par téléphone.
- D'un questionnaire à remplir par la patiente à domicile au 21^{e} jour de traitement (annexe 5) : celui-ci concerne la période entre J14 et J21. Les réponses seront recueillies par téléphone.
- D'un tableau d'anonymisation des patientes (annexe 6).

Nous avons procédé de la façon suivante : dans un premier temps, nous parcourons le dossier médical de la patiente pour rechercher les critères d'inclusion et d'exclusion. Si la patiente est éligible à l'étude, nous lui proposons de participer à l'étude en lisant la lettre d'information (annexe 1) à ses côtés.
Si la patiente accepte de participer, elle remplit les formulaires de consentement (annexe 2) et nous lui attribuons un numéro d'anonymat (annexe 6).
Ensuite nous remplissons le questionnaire J0 à J3 (annexe 3) à l'aide de la patiente.
Puis nous remettons les questionnaires à remplir par la patiente à domicile au 14^{e} et 21^{e} jour après le début de leur traitement (annexe 4 et 5).
Les données sont collectées au 21^{e} jour après le début du traitement, par appel téléphonique.

3. Les données collectées

Caractéristiques des patientes :

- Poids avant grossesse (en kilogrammes)
- Taille (en centimètres)
- Tabac : la nicotine aurait un impact sur l'aspect quantitatif de la montée de lait.
- Mode d'accouchement : les césariennes pourraient engendrer un retard de la lactation (38).
- Anesthésie
- Antécédent de diabète : le diabète insulino-dépendant pourrait être un facteur responsable d'un retard de la montée de lait (39).
- Antécédent de pré-éclampsie pour la grossesse en cours : ce critère influe sur le traitement anti laiteux prescrit ;
- Hypertension artérielle chronique traitée
- Traitements habituels, afin de détecter d'éventuelles interactions avec le traitement inhibiteur de la montée de lait.
- Allergies
- Présence de fièvre, évaluée quotidiennement par la sage-femme pendant toute la durée d'hospitalisation. La fièvre est un des symptômes possibles de l'engorgement mammaire.
- Hypertension artérielle définie par PAS > 140 mm Hg et/ou PAD > 90 mm Hg à deux reprises (Critère évalué deux fois par jour par la sage-femme durant la période d'hospitalisation). Une augmentation de tension peut entraîner un changement de traitement anti-laiteux.
- Absence ou présence d'un écoulement mammaire (critère évalué par la patiente elle-même, à la maternité et à domicile), c'est le principal critère d'efficacité du traitement.
- Douleur mammaire (échelle numérique d'évaluation de la douleur) à J3 (Critère évalué par la patiente elle-même, à la maternité, puis à domicile). La douleur mammaire constitue un critère secondaire d'efficacité du traitement.
- Effets indésirables : céphalées, HTA, nausées, vomissements, vertiges, hypotension artérielle ou autre (critère évalué par la patiente elle-même, à la maternité, puis à domicile).
- Aspect des seins : volume, état du mamelon (critère évalué par la patiente elle-même, à la maternité puis à domicile), permettant de surveiller l'apparition d'un éventuel engorgement mammaire.

Les patientes n'ayant pas suivi un même traitement pendant 7 jours consécutifs seront exclues de l'étude.

Un dossier est considéré comme analysable si la patiente a répondu au téléphone pour le recueil de données à J21 et si elle n'a pas changé de traitement anti laiteux depuis sa sortie de la maternité.
Nous avons néanmoins tenu compte des patientes ayant changé de traitement après leur sortie, afin de prendre en considération le motif de ce changement de traitement, mais ces patientes ne sont pas comptabilisées dans les statistiques.

4. Tests statistiques

Test du chi² de Mac Nemar : comparaison de deux pourcentages issus d'un même échantillon.

Nous utiliserons ce test pour comparer les pourcentages d'écoulement mammaire respectivement à J14 et J21 chez les patientes traitées par bromocriptine. Nous réaliserons ce test avec un ddl (degré de liberté) = 1 et un risque α=0,05.

Test exact de Fisher :

Nous utiliserons ce test pour montrer l'existence ou non d'un lien entre le tabac et l'écoulement mammaire, entre le mode d'accouchement et l'écoulement mammaire, entre le diabète et l'écoulement mammaire, entre l'obésité et l'écoulement mammaire. Nous réaliserons ce test avec un ddl=1 et un risque α=0,05.

D. Résultats

1. Description de la population étudiée

Aux termes des 5 mois d'étude, 101 patientes ont intégré l'étude. Parmi elles, 72 possèdent un dossier analysable. Au sein de ces 72 patientes, 4 d'entre elles ont du arrêter le traitement avant le 14^{e} jour pour des raisons médicales :

- Au troisième jour de traitement, une des patientes traitées par dihydroergocryptine a présenté des vertiges, des nausées et, selon ses dires, « ne tenait plus debout ».
  La sage-femme du service a décidé de l'arrêt du traitement par dihydroergocryptine et l'a remplacé par un traitement homéopathique pour lutter contre la douleur liée à la montée de lait : Apis mellifica 9CH et Bryonia 9CH, 3 granules de chaque 3 fois par jour.

- Une patiente sous bromocriptine a ressenti une sensation d'engourdissement du bras gauche et une paralysie du visage et de la bouche. Elle a contacté une sage-femme qui a décidé d'arrêter le traitement et de le remplacer par de l'homéopathie, afin de prendre en charge les douleurs liées à la montée de lait : Apis mellifica 9CH et Bryonia 9CH. La patiente a observé un retour à la normale en trois jours.

- Après une semaine de traitement par bromocriptine, une patiente s'est plainte de bouffées de chaleur, de nausées et d'un écoulement mammaire léger. Elle a décidé d'arrêter le traitement et n'a pris aucun autre traitement à la place.

- Une patiente sous bromocriptine a été victime d'une réaction allergique cutanée au troisième jour de traitement. Celle-ci était localisée au niveau des plis des genoux et des bras. La patiente ressentait de fortes démangeaisons et a déclaré une urticaire. Lors de sa visite, la sage-femme libérale a décidé de stopper le traitement, et a prescrit de l'homéopathie en alternative : Phytolacca 15CH et Lac caninum 15CH, 5 granules 3 fois par jour pendant 3 semaines.

Ces 4 patientes ont été prises en considération jusqu'à J14 en ce qui concerne les effets indésirables, du fait de l'arrêt prématuré de leur traitement anti laiteux. Elles ont été comptabilisées pour évaluer l'observance du traitement. En revanche, elles n'ont pas été prises en compte pour l'évaluation de l'efficacité du traitement puisqu'elles ont arrêté prématurément leur traitement.

En ce qui concerne les 29 patientes exclues en cours d'étude :

- 27 ont été perdues de vue (pas de réponse au téléphone au 21^{e} jour)

- 2 ont arrêté le traitement pour diverses raisons:
    - Une patiente traitée par dihydroergocryptine est sortie de la maternité un samedi après-midi avec une ordonnance à présenter en officine de ville. L'officine ne détenait pas la spécialité en stock. On lui a proposé de passer commande. La patiente est restée sans traitement tout le week-end, sa poitrine a gonflé et le lait est monté. Elle a du contacter une sage-femme pour connaître la marche à suivre. Celle-ci lui a conseillé de prendre un anti-inflammatoire non stéroïdien (Ibuprofène), de l'homéopathie (Pulsatilla 15CH et Bryonia 9CH) et de tirer son lait. La situation s'est améliorée et la patiente n'a pas repris son traitement anti-laiteux.

    - Une patiente sous dihydroergocryptine a consulté son médecin généraliste après sa sortie de la maternité. Selon elle, son médecin aurait décidé d'arrêter le traitement en expliquant que celui-ci était déconseillé en cas d'hypertension artérielle (la patiente ayant déclaré une pré-éclampsie lors de sa grossesse). Il a prescrit un traitement homéopathique alternatif : Apis mellifica 9CH et Bryonia 9CH.

a) Caractéristiques maternelles

(1) Poids avant grossesse

Le tableau suivant illustre la répartition des patientes selon leur IMC (Indice de Masse Corporelle) (Tableau II). Cet indice dépend du poids et de la taille selon la relation suivante :

$$IMC = \frac{\text{Masse (kg)}}{[\text{Taille (m)}]^2}$$

Tableau II: Répartition des patientes selon leur IMC.

IMC	***Sous-poids***	***Poids idéal***	***Surpoids***	***Obésité Modérée***	***Obésité sévère***	***Obésité morbide***
	< 18,5	***[18,5-24,9]***	***[25-29,9]***	***[30-34,9]***	***[35-39,9]***	***> 40***
Nombre de patientes (N=72)	2	48	12	6	4	0
Effectif (%)	2,8	66,7	16,7	8,3	5,6	0

Parmi les 72 patientes, deux tiers possédaient un IMC « normal », et aucune n'était victime d'obésité morbide. Dans la population étudiée, le nombre de patientes en surpoids est plus important que le nombre de patientes en sous-poids.

(2) Tabac

Parmi les 72 patientes, 15 consommaient du tabac avant la grossesse et ont continué pendant la grossesse.

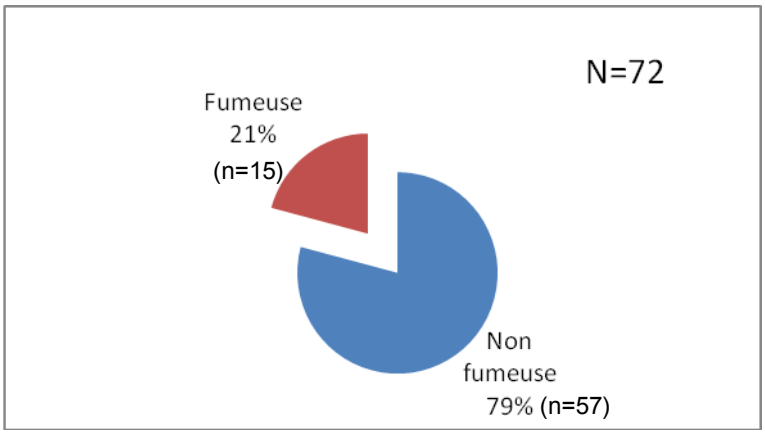


Figure 14: Tabagisme dans la population étudiée.

(3) Antécédent de diabète

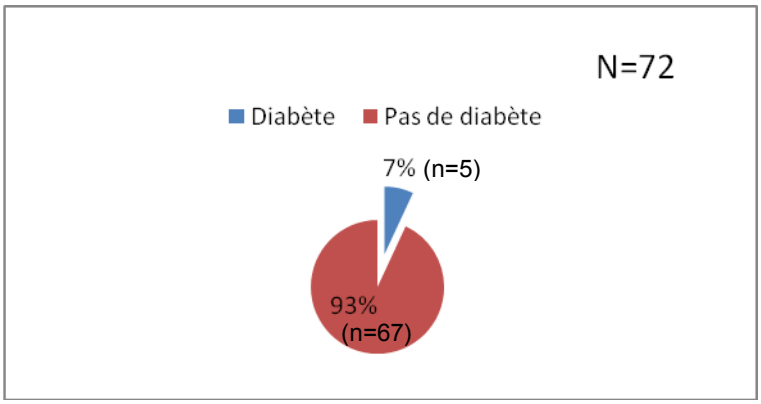


Figure 15: Antécédent de diabète dans la population étudiée.

Au sein des 72 patientes, 5 avaient des antécédents de diabète. Pour ces 5 patientes, il s'agissait d'un diabète gestationnel (Figure 15).

b) Caractéristiques de la grossesse

(1) Mode d'accouchement

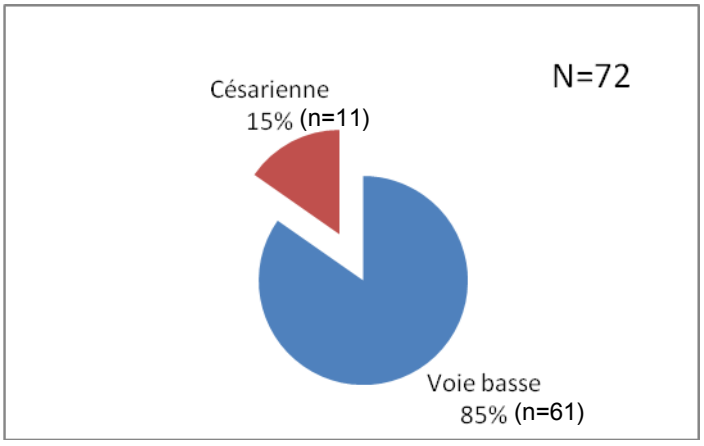


Figure 16: Mode d'accouchement.

Il apparaît que 61 patientes sur 72 ont accouché par voie basse, et 11 ont accouché par césarienne (Figure 16).

(2) Mode d'anesthésie

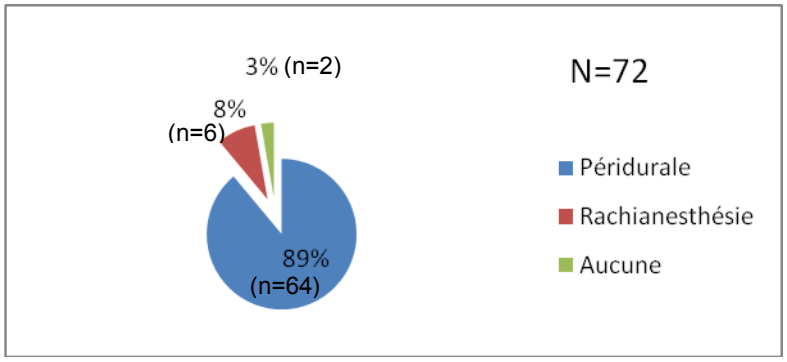


Figure 17: Mode d'anesthésie.

Les données collectées révèlent que 64 patientes ont disposé d'une péridurale, 6 d'une rachianesthésie et 2 patientes n'ont bénéficié d'aucune anesthésie (Figure 17).

c) Caractéristiques liées aux traitements

(1) Répartition des traitements

Tableau III: Répartition des traitements

Traitement	*Effectifs*	*Pourcentages*
Bromocriptine	61	84,7
Dihydroergocryptine	11	15,3
TOTAL	72	100

Parmi les 72 patientes, 61 ont été traitées par bromocriptine et 11 ont été traitées par dihydroergocryptine.

(2) Ecoulement mammaire

En ce qui concerne l'efficacité des deux traitements, le critère de jugement principal est la présence ou non d'écoulement de lait sans stimulation de la poitrine.
L'efficacité du traitement est définie comme l'absence totale d'écoulement de lait pendant toute la durée du traitement.

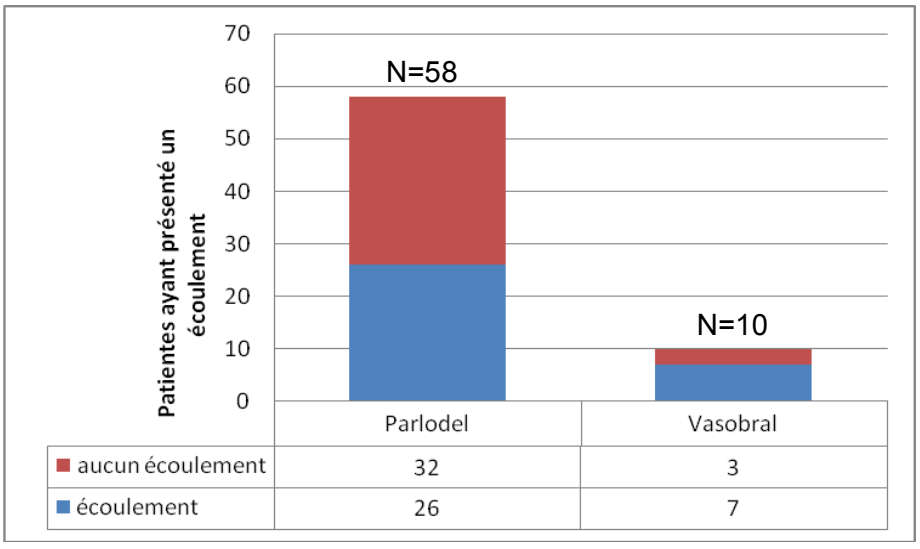


Figure 18: écoulement mammaire global selon le traitement

La pleine efficacité du traitement est définie par l'absence complète d'écoulement mammaire sur toute la durée du traitement. L'inefficacité thérapeutique est définie par des écoulements mammaires répétés à J0-J3, J14 et/ou J21.

Tableau IV: Efficacité et inefficacité thérapeutique.

	Patientes sous bromocriptine	Patientes sous dihydroergocryptine
Efficacité totale	32	3
Efficacité partielle	26	6
Inefficacité	0	1

Une seule patiente a été victime d'une inefficacité thérapeutique totale, celle-ci ayant été traitée par dihydroergocryptine.

Plus de la moitié des patientes (55%) traitées par bromocriptine n'ont présenté aucun écoulement mammaire durant leur traitement (Tableau IV).

Les figures suivantes répertorient les écoulements mammaires respectivement à J0-J3, J14 et J21 selon le traitement.

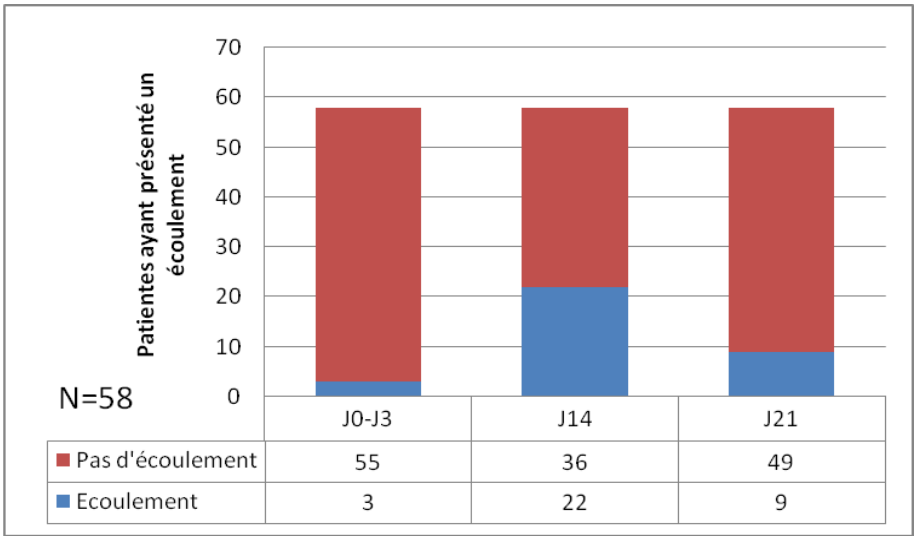


Figure 19: Ecoulements mammaires observés chez les patientes traitées par bromocriptine.

Très peu de patientes présentent un écoulement de lait dans les trois premiers jours suivant l'accouchement. On constate un pic d'écoulement mammaire à J14 : Parmi les 58 patientes sous bromocriptine, 22 ont observé un écoulement mammaire, soit 37,9%. A J21, la proportion de patientes présentant un écoulement est passée à 15,5% (Figure 19).

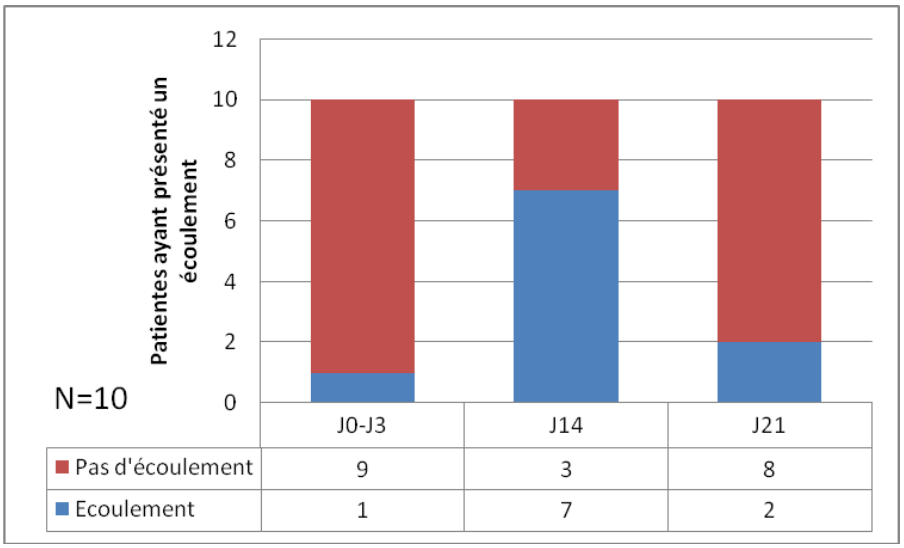


Figure 20: Ecoulements mammaires observés chez les patientes sous dihydroergocryptine.

En ce qui concerne la dihydroergocryptine, une seule patiente a observé un écoulement de lait dans les trois premiers jours du post-partum. Comme pour la bromocriptine, il existe aussi un pic d'écoulement mammaire à J14 : sept patientes sur dix se sont plaintes d'un écoulement mammaire. A J21, la proportion de patientes présentant un écoulement mammaire a diminué (Figure 20).

Les patientes ayant présenté un écoulement mammaire devaient caractériser celui-ci avec un des qualificatifs suivant :

- Léger : observation de traces d'écoulement dans le soutien-gorge
- Modéré : observation de tache dans le soutien-gorge
- Abondant : écoulement traversant le soutien-gorge et laissant une trace sur le tee-shirt

Les résultats sont rapportés dans les histogrammes suivants (Figure 21, Figure 22) :

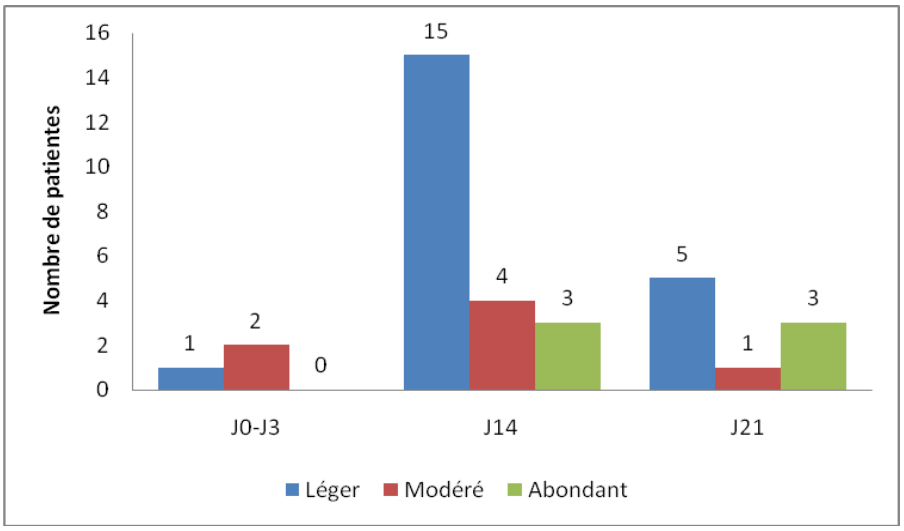


Figure 21: Caractérisation de l'écoulement des patientes sous bromocriptine.

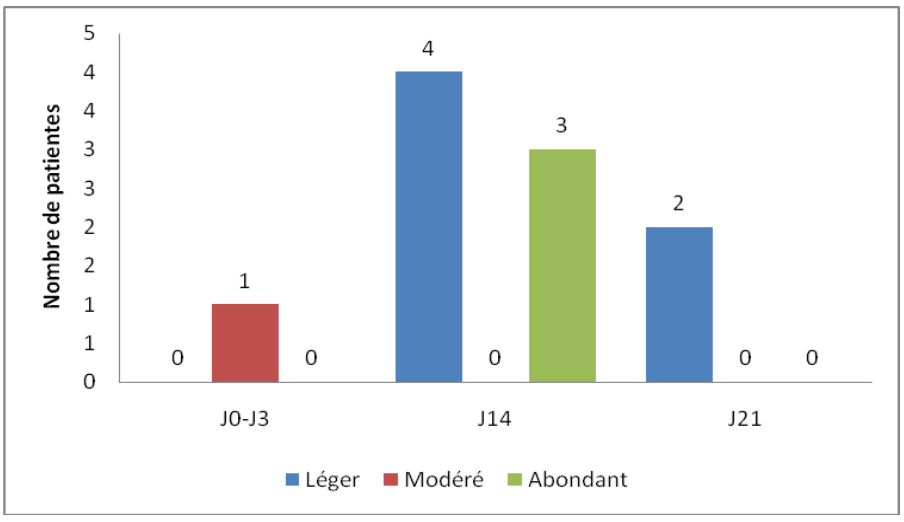


Figure 22: Caractérisation de l'écoulement des patientes sous dihydroergocryptine.

Concernant la bromocriptine, parmi les 3 patientes ayant observé un écoulement de lait entre J0 et J3, aucune ne l'a qualifié d'abondant. A J14, 22 patientes se sont plaintes d'un écoulement, parmi lesquelles 15 l'ont qualifié de léger. Les 3 patientes ayant décrit un écoulement abondant à J14 ne sont pas les mêmes que celles l'ayant décrit à J21 (Figure 21).

Pour la dihydroergocryptine, la seule patiente ayant signalé un écoulement de lait entre J0 et J3 l'a qualifié de modéré. A J14, 4 patientes ont qualifié leur écoulement de léger et 3 l'ont qualifié d'abondant. A J21, les 2 écoulements répertoriés ont été caractérisés de léger (Figure 22).

(3) Douleur mammaire

La douleur mammaire liée à la montée de lait a été estimée par les patientes elles-mêmes, à l'aide d'une échelle numérique d'évaluation de la douleur s'échelonnant de 0 à 10 (0 correspondant à l'absence de douleur et 10 à la douleur maximale ressentie).

La douleur mammaire des patientes sous bromocriptine est représentée ci-dessous (Tableau V, Figure 23) :

Tableau V: Douleur mammaire des patientes sous bromocriptine.

Score douleur	*Patientes J0-J3*	*Patientes J14*	*Patientes J21*
1	52	47	51
2	1	2	2
3	4	4	1
4	0	3	3
5	1	0	1
6	0	1	0
7	0	1	0
8	0	0	0
9	0	0	0
10	0	0	0
Total	58	58	58

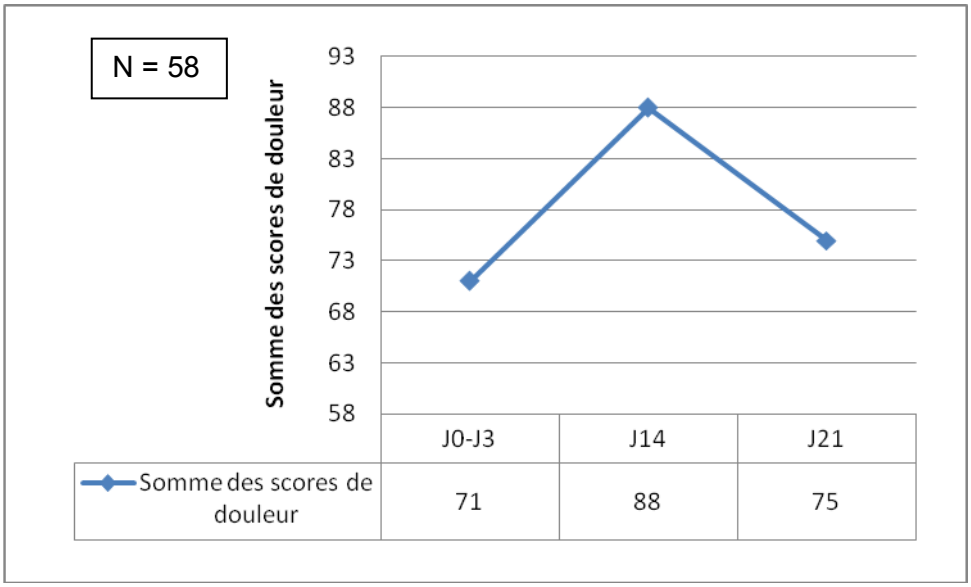


Figure 23 : Evolution de la douleur mammaire au cours du traitement par bromocriptine.

Pour la bromocriptine, 90% des patientes ne ressentent pas de douleur à J0-J3 (Tableau V). La douleur mammaire décrit un pic à J14 (Figure 23). Le nombre de patientes ne ressentant aucune douleur est quasiment le même à J0-J3 et J21 (Tableau V).

La douleur mammaire des patientes sous dihydroergocryptine est représentée ci-dessous (Tableau VI, Figure 24) :

Tableau VI: Douleur mammaire des patientes sous dihydroergocryptine.

Score douleur	*Patientes J0-J3*	*Patientes J14*	*Patientes J21*
1	10	5	9
2	0	2	1
3	0	0	0
4	0	1	0
5	0	0	0
6	0	1	0
7	0	0	0
8	0	1	0
9	0	0	0
10	0	0	0
Total	10	10	10

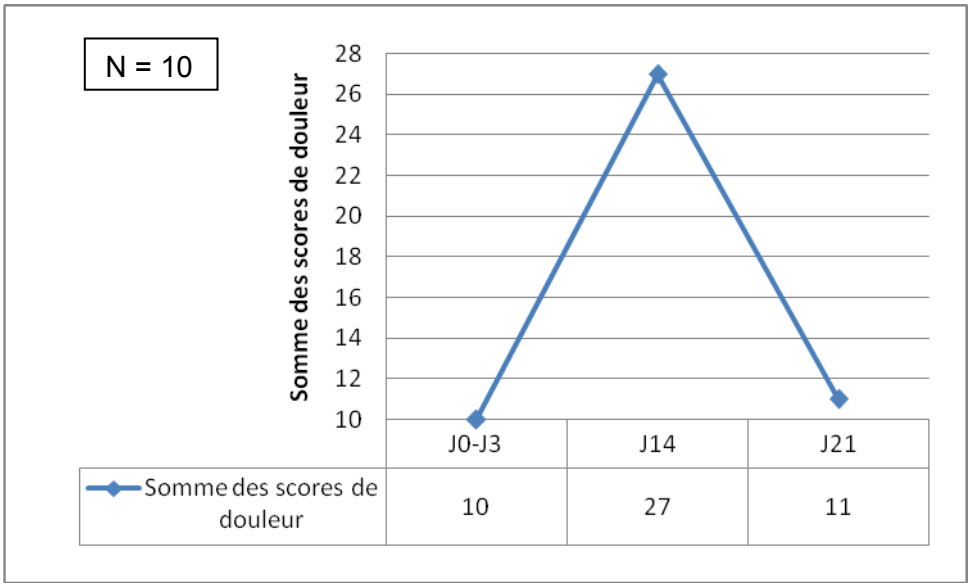


Figure 24 : Evolution de la douleur mammaire au cours du traitement par dihydroergrocryptine.

La totalité des patientes ne ressentait aucune douleur à J0-J3 (Tableau VI). Ici encore, la douleur mammaire présente un pic à J14 (Figure 24). A J21, 9 patientes sur 10 n'éprouvent aucune douleur (Tableau VI).

(4) Les effets indésirables

Les différents effets indésirables relevés sont les maux de tête, les nausées, les vomissements, les vertiges, l'étourdissement en se levant d'une chaise (hypotension orthostatique).

Les effets indésirables comptabilisés par traitement sont rapportés dans les tableaux suivants (Figure 25, Figure 26, Figure 27) :

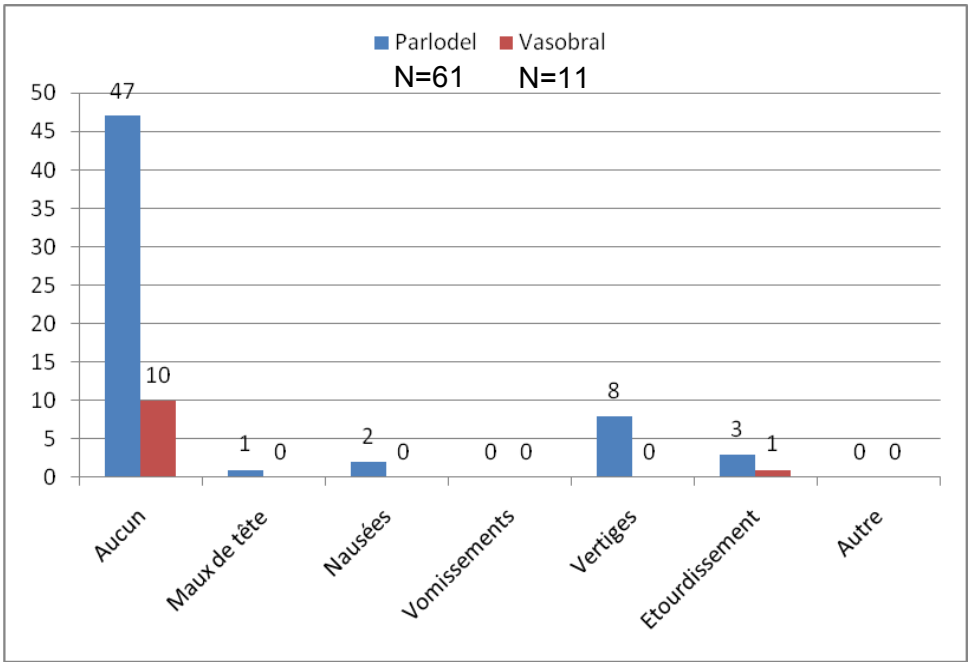


Figure 25: Effets indésirables par traitement entre J0 et J3.

Parmi les onze patientes sous dihydroergocryptine, dix ne présentaient aucun effet indésirable et une patiente se plaignait d'étourdissement au lever d'une chaise entre J0 et J3.

En ce qui concerne la bromocriptine, environ trois quarts (77%) des patientes ne présentaient aucun effet indésirable entre J0 et J3. Des vertiges ont été rapportés chez 13% des patientes. Trois patientes ont présenté des étourdissements au lever d'une chaise, deux ont rapporté des nausées, et une s'est plainte de maux de tête.

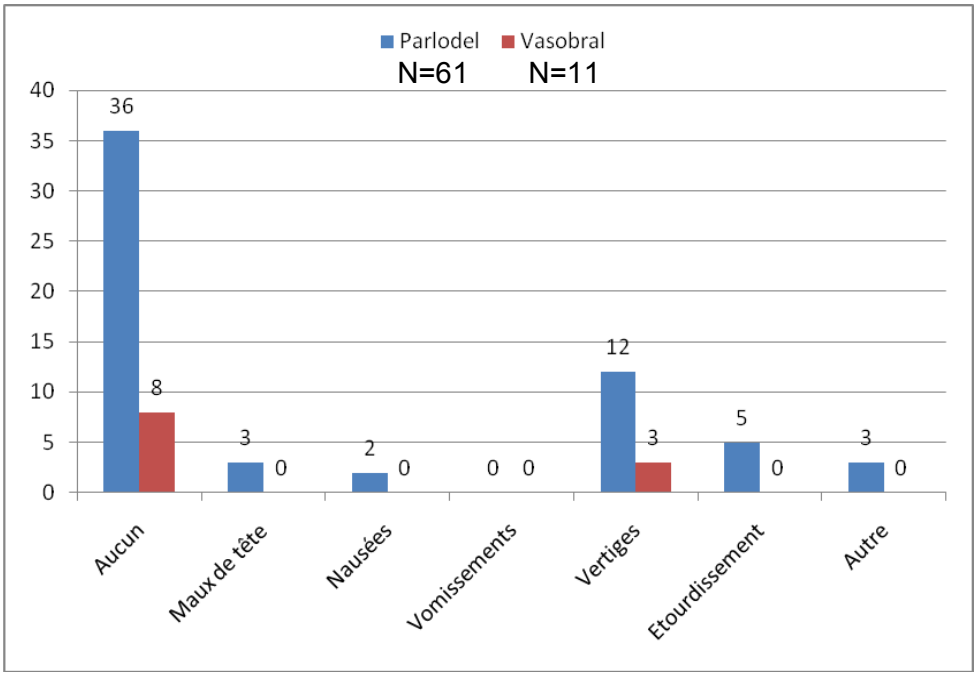


Figure 26: Effets indésirables par traitement à J14.

Huit patientes sous dihydroergocryptine ne présentaient toujours pas d'effet indésirable à J14, et trois patientes se sont plaintes de vertiges.

Parmi les patientes sous bromocriptine, 60% ne présentaient pas d'effet indésirable à J14. En revanche, des maux de tête ont été rapportés par 3 patientes, et le nombre d'étourdissements a augmenté par rapport à J0-J3. Près de 20% des patientes ont rapporté des vertiges. Trois patientes ont observé d'autres effets indésirables :

- L'une d'entre elle a rapporté un engourdissement du bras gauche et une paralysie du visage et de la bouche.
- Une autre patiente a été victime d'une réaction allergique cutanée localisée aux plis des genoux et des bras, accompagnée de fortes démangeaisons.
- La dernière patiente s'est plainte de bouffées de chaleur en plus d'un écoulement mammaire léger.

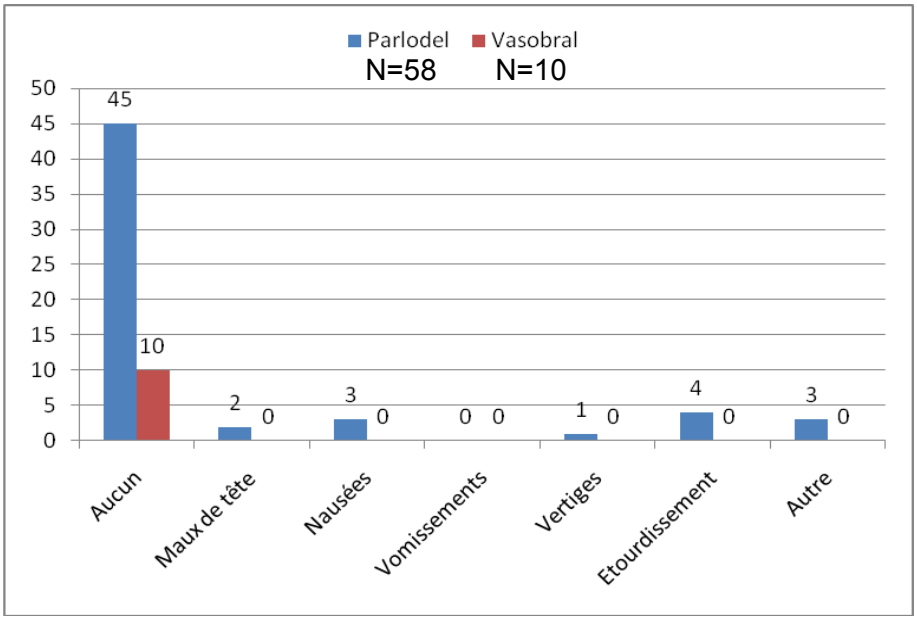


Figure 27: Effets indésirables par traitement à J21.

La totalité des patientes sous dihydroergocryptine ne présentaient aucun effet indésirable à J21.

A J21, le nombre de patientes n'observant aucun effet indésirable sous bromocriptine était quasiment le même qu'entre J0 et J3. La proportion de patientes se plaignant de vertiges a fortement diminué.

Trois patientes traitées par bromocriptine ont signalé d'autres effets indésirables :

- Maux d'estomac
- Constipation
- Bouffées de chaleur

(5) Evolution du volume de la poitrine

Le volume de la poitrine a été évalué par les patientes à J0-J3, J14 et J21.

L'évolution du volume de la poitrine au cours du temps, tous traitements confondus, est représentée dans la figure suivante (Figure 28) :

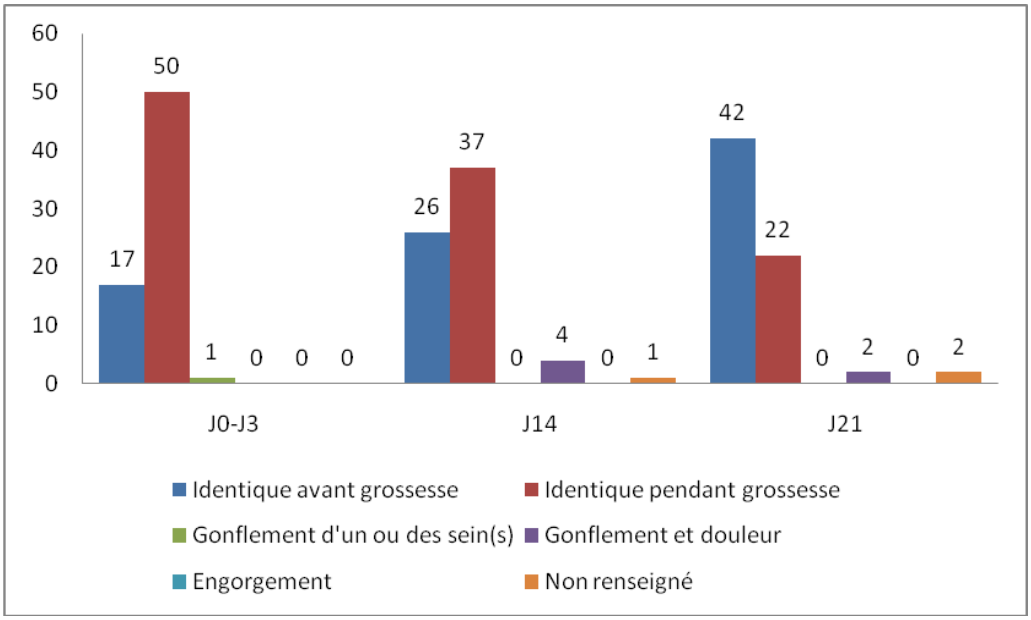


Figure 28: Evolution du volume de la poitrine au cours du temps, tous traitements confondus.

Globalement ; le volume de la poitrine reste le même qu'au cours de la grossesse les deux semaines suivant l'accouchement, puis il semble revenir à la normale.

L'évolution du volume de la poitrine au cours du temps selon le traitement est représentée dans les figures suivantes (Figure 29, Figure 30) :

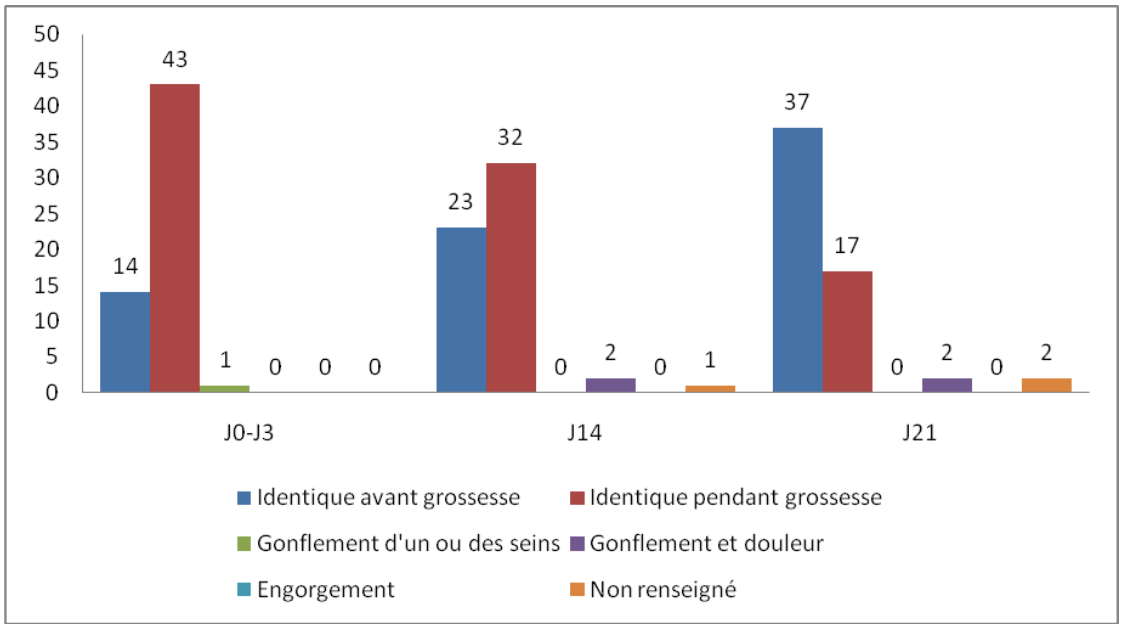


Figure 29: Evolution du volume de la poitrine des patientes sous bromocriptine.

Globalement, entre J0 et J3, le volume de la poitrine est identique à celui observé pendant la grosesse, et il devient identique à celui observé avant la grossesse à J21.
Entre J0 et J3, une patiente s'est plainte d'un gonflement de la poitrine.
A J14, deux patientes rapportent un gonflement de la poitrine accompagné de douleurs.
Il en est de même à J21.

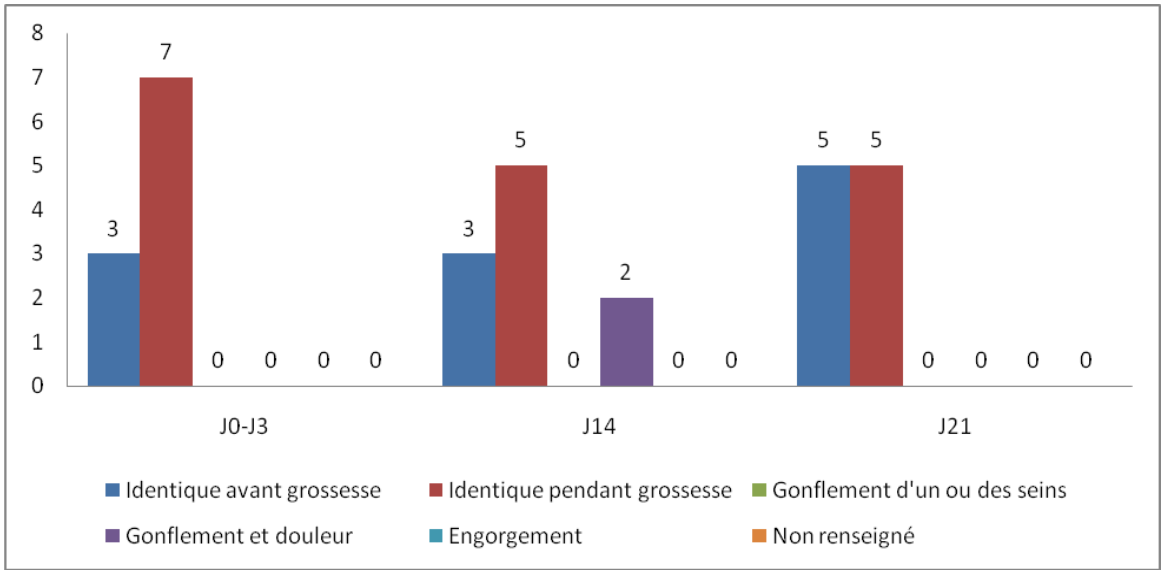


Figure 30: Evolution du volume de la poitrine des patientes sous dihydroergocryptine.

De même que précédemment, entre J0 et J3, le volume de la poitrine est majoritairement identique à celui observé pendant la grossesse. A J14, deux patientes ont rapporté un gonflement d'un ou des 2 seins et se sont plaintes de douleurs mammaires.

A J21, la proportion de patientes décrivant un volume identique à celui observé pendant la grossesse, est la même que celle décrivant un volume identique à celui observé avant la grossesse.

(6) Evolution de la couleur de l'aréole

La couleur de l'aréole a été évaluée par les patientes à J0-J3, J14 et J21.
L'évolution de la couleur de l'aréole des patientes, tous traitements confondus, est représentée dans la figure suivante (Figure 31) :

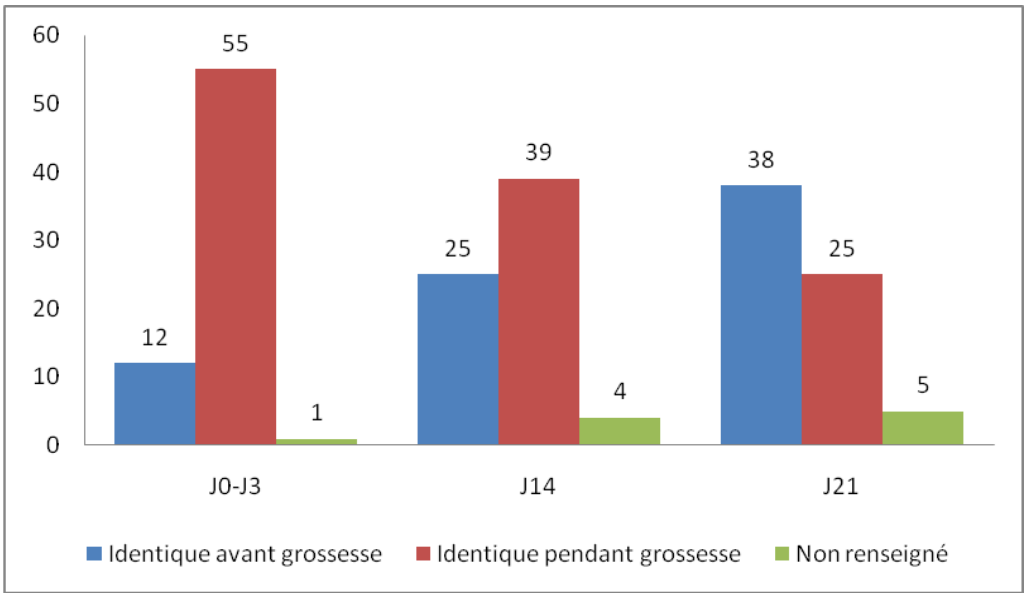


Figure 31: Evolution de la couleur de l'aréole au cours du temps, tous traitements confondus.

Globalement, la couleur de l'aréole suit la même évolution que le volume de la poitrine : elle reste identique à celle observé pendant la grossesse durant les deux semaines qui suivent l'accouchement, puis elle revient à la normale.

L’évolution de la couleur de l’aréole au cours du temps selon le traitement est représentée dans les figures suivantes (Figure 32, Figure 33) :

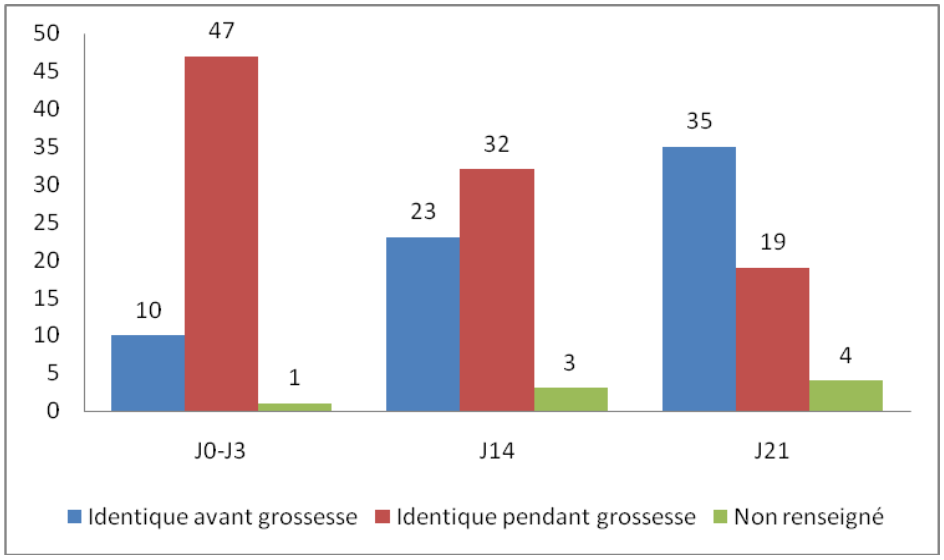


Figure 32: Evolution de la couleur de l'aréole des patientes sous bromocriptine.

L’évolution de la couleur de l’aréole est la même que celle décrite précédemment.

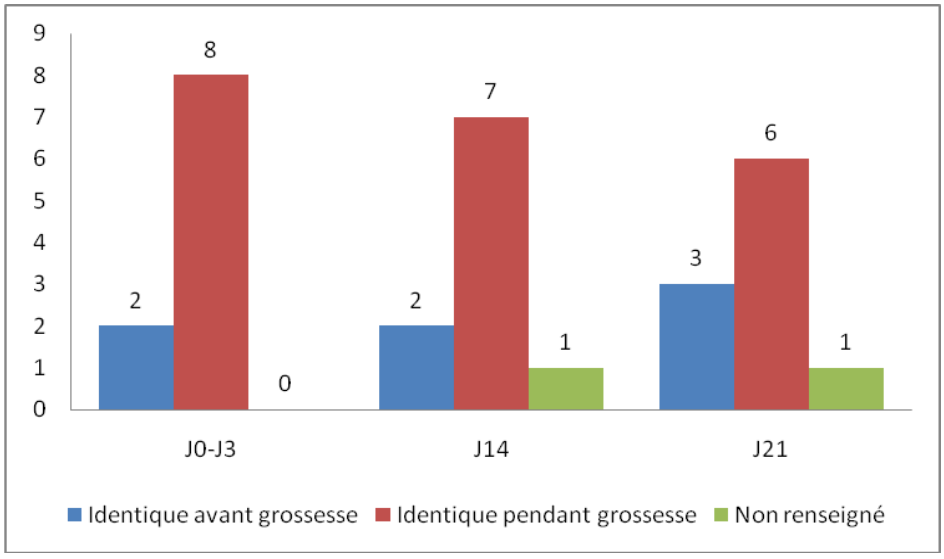


Figure 33: Evolution de la couleur de l'aréole des patientes sous dihydroergocryptine.

L’évolution de la couleur de l’aréole est la même que celle décrite précédemment.

(7) Observance du traitement

Parmi les 72 patientes, 85% ont suivi leur traitement jusqu'au bout (Figure 34) :

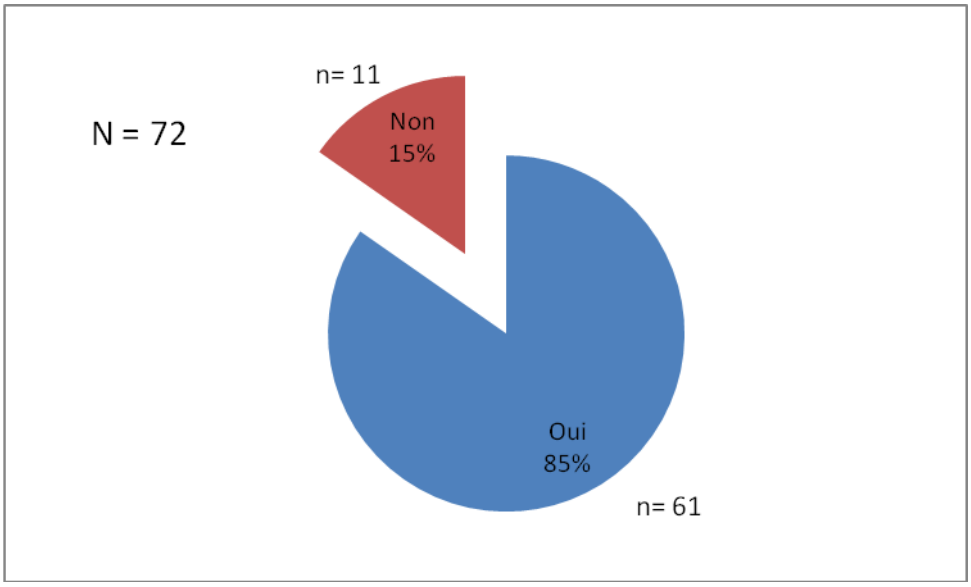


Figure 34: Observance du traitement.

Parmi les 61 patientes ayant suivi le traitement jusqu'au bout, nous avons comptabilisé les oublis de prise du traitement ainsi que la présence d'écoulement mammaire :

Tableau VII: Oubli de prise du traitement et écoulement mammaire parmi les patientes ayant suivi leur traitement jusqu'au bout (N=61).

Oubli(s) de prise	0	1	2	3	4	5	6
Nombre de patientes	44	5	6	2	2	1	1
Nombre de patientes ayant présenté un écoulement	20	2	3	2	1	1	1

On constate que parmi les patientes n'ayant déclaré aucun oubli de prise, près de 50% d'entre elles ont présenté un écoulement mammaire. Plus le nombre d'oubli de prise est important, plus la proportion de patientes présentant un écoulement mammaire augmente (Tableau VII).

d) Tests statistiques

Pour les tests suivants, la population étudiée est uniquement celle des patientes traitées par bromocriptine (N= 58), et non pas la totalité des patientes de l'étude, afin d'éviter un biais de sélection.

(1) Comparaison de l'efficacité de la bromocriptine à J14 et J21

Comparaison des pourcentages d'écoulement mammaire chez les patientes traitées par bromocriptine à J14 et à J21.

Tableau VIII: Tableau des écoulements mammaires à J14 et J21 chez les patientes traitées par bromocriptine.

	Ecoulement à J14	***Aucun écoulement à J14***	***Total***
Ecoulement à J21	6	3	9
Aucun écoulement à J21	16	33	49
Total	22	36	58

Pourcentage d'écoulement mammaire à J14 : π_{J14}= 37,9%
Pourcentage d'écoulement mammaire à J21 : π_{J21}= 15,5%

Le test du chi² de Mc Nemar entre les pourcentages d'écoulement mammaire à J14 et J21 chez les patientes traitées par bromocriptine donne un résultat de Chi²=8,89 ; p< 0,01.

Les pourcentages d'écoulement mammaire chez les patientes traitées par bromocriptine sont significativement différents à J14 et J21 au seuil de 5%. Le pourcentage d'écoulement mammaire à J14 est supérieur à celui observé à J21.
La prolongation du traitement par bromocriptine de J14 à J21 présente un intérêt pour l'efficacité thérapeutique : on observe moins d'écoulements mammaires aux termes des trois semaines de traitement qu'au bout de deux semaines.

(2) Lien entre tabac et écoulement mammaire :

Tableau IX: tableau tabac-et écoulement mammaire.

	Fumeuse	***Non fumeuse***	***Total***
Ecoulement	8	18	26
Pas d'écoulement	2	30	32
Total	10	48	58

Le test exact de Fisher entre ces deux variables (tabac et écoulement mammaire) donne un résultat p= 0,0321.

Conclusion : on montre un lien entre la consommation de tabac et l'écoulement mammaire au seuil de 5%. Le tabac favoriserait l'écoulement mammaire.

(3) Relation entre obésité et écoulement mammaire :

Tableau X : tableau obésité et écoulement mammaire.

	Obésité	***Pas d'obésité***	***Total***
Ecoulement	2	24	26
Pas d'écoulement	3	29	32
Total	5	53	58

Le test exact de Fisher entre l'obésité et l'écoulement mammaire donne un résultat de p=1.
Conclusion : il n'y a pas de lien entre l'obésité et l'écoulement mammaire au seuil de 5%.

(4) Lien entre césarienne et écoulement mammaire:

Tableau XI: Tableau de contingence césarienne-écoulement mammaire.

	Voie basse	*Césarienne*	*Total*
Ecoulement	20	6	26
Pas d'écoulement	29	3	32
Total	49	9	58

Le test exact de Fisher entre ces deux variables (césarienne et écoulement mammaire) donne un résultat de p=0,274.
Conclusion, il n'y a pas de lien entre le fait d'accoucher par césarienne et l'écoulement mammaire au seuil de 5%.

(5) Relation entre diabète et écoulement mammaire :

Tableau XII: tableau diabète-écoulement mammaire.

	ATCD de diabète	*Pas d'ATCD de diabète*	*Total*
Ecoulement	3	23	26
Pas d'écoulement	1	31	32
Total	4	53	58

Le test exact de Fisher entre la présence d'un antécédent de diabète (gestationnel en l'occurrence) et l'écoulement mammaire donne un résultat de p=0,316.
En conclusion, on ne montre pas de lien entre le diabète et l'écoulement mammaire au seuil de 5%.

E. Discussion

Au cours de l'étude, le faible nombre de patientes sous dihydroergocryptine peut être imputé à l'usage de la dihydroergocryptine en cas de contre-indication à la bromocriptine à savoir en cas d'hypertension artérielle, de troubles psychiatriques, ou de pré-éclampsie. La pré-éclampsie, pathologie apparaissant en cours de grossesse, se définit par la présence de plusieurs critères, parmi lesquels une hypertension artérielle gravidique et une protéinurie. Les patientes atteintes de pré-éclampsie accouchent souvent avant le terme prévu, soit avant 40 SA. Or, les patientes accouchant avant 38 SA ont été volontairement exclues de l'étude, afin de garantir une imprégnation hormonale aussi homogène que possible. En effet, celle-ci connait une variation interindividuelle, mais aussi temporelle. Les phases de la lactation évoluant tout au long de la grossesse, il est possible que les patientes accouchant prématurément ne disposent pas d'une imprégnation hormonale aussi forte que les patientes accouchant à terme.
Par ailleurs, un accouchement prématuré expose potentiellement le nouveau-né à une hospitalisation en soins intensifs ou en médecine néonatale. Le stress généré par cette hospitalisation peut influer sur la sécrétion lactée de la mère.

Influence du tabac sur l'efficacité du traitement:

D'après les résultats montrés dans le Tableau IX, le tabac semble favoriser l'écoulement de lait. La littérature rapporte des avis divergents concernant la relation entre le tabac et la lactation.
Une étude décrit un plus faible taux de prolactine chez des mères consommant plus de 15 cigarettes par jour (N=10) par rapport à des mères non fumeuses (40). Des doses de nicotine administrées de façon aigue engendrent une libération de dopamine qui entraîne elle-même une inhibition de libération de la prolactine. Mais il semblerait que l'administration chronique de nicotine soit responsable d'une diminution du renouvellement de la dopamine (41).
Par ailleurs, une étude a été menée sur des hommes, consommateurs habituels de tabac. Des échantillons sanguins ont été prélevés avant et pendant la consommation de tabac. L'analyse de ces échantillons a révélé une corrélation positive entre l'augmentation de la concentration sanguine de nicotine et l'augmentation de la concentration sanguine de prolactine (42). Les résultats du Tableau IX concordent avec ceux de cette étude.

La nicotine pourrait peut-être augmenter le taux sanguin de prolactine jusqu'à une certaine concentration seuil, au-delà de laquelle elle pourrait exercer une action inhibitrice sur le taux de prolactine.

Influence de l'obésité sur l'efficacité du traitement :

Les résultats de notre étude ne concluent pas à un lien entre l'obésité et l'écoulement de lait. La littérature recense un impact négatif de l'obésité sur la production de lait, au niveau de la phase lactée (ou stade II de la lactogenèse) (43). En effet, une étude menée sur 192 femmes primipares dans le Connecticut révèle que les femmes en surpoids ou obèses présentent statistiquement plus de retard de la montée de lait (44). Dans une étude consécutive menée sur 60 patientes issues de cette même population et ayant subi une césarienne, il a été montré que les femmes souffrant d'obésité sont plus susceptibles de produire une faible quantité de lait à t= 60 heures après l'accouchement (ceci constituant un indicateur de retard de la lactogenèse stade II) (38).
Du fait du retard de lactation qu'elle entraîne, l'obésité aurait pu constituer un biais dans l'évaluation de l'efficacité du traitement anti laiteux.

Influence du diabète sur l'efficacité du traitement :

Le Tableau XII ne montre pas de lien entre le diabète et l'écoulement mammaire. Ceci peut s'expliquer par le faible nombre de patientes dans l'échantillon. En effet, seules 4 patientes ont déclaré avoir un antécédent de diabète, et il s'agissait de diabète gestationnel pour chacune d'entre elles.
Des études rapportent de faibles taux de prolactine, d'HPL (Hormone Placentaire Lactogène) et d'hormone parathyroidienne pendant la grossesse et après l'accouchement chez les femmes atteintes de diabète insulino-dépendant (12).
D'après H. Leroyer (service de maternité au CHU de Rouen), la présence d'un diabète insulino-dépendant retarderait la lactogenèse (39).
C'est la raison pour laquelle nous envisagions que la présence d'un diabète pouvait constituer un biais pour l'évaluation de l'efficacité du traitement.

Efficacité :

- **Le critère principal d'efficacité du traitement est l'absence complète d'écoulement mammaire pendant le traitement.**

Quel que soit le traitement anti laiteux, peu de patientes ont présenté un écoulement de lait entre J0 et J3. Ce phénomène est certainement dû à la physiologie de la sécrétion lactée : la montée de lait survient deux à trois jours après l'accouchement.

Parmi les 58 patientes traitées par bromocriptine, 32 n'ont constaté aucun écoulement mammaire sur toute la durée du traitement, ce qui représente environ 55% des patientes (Tableau IV). Une étude incluant 370 patientes rapporte un pourcentage d'efficacité de la bromocriptine de 73,5% au bout de 14 jours de traitement(45). Le taux d'efficacité observé dans notre étude est donc moins élevé.

Le test du Chi² de Mc Nemar nous a permis de montrer que la proportion d'écoulement mammaire à J21 est plus faible qu'à J14. Ce constat peut justifier une durée de traitement de 21 jours au lieu des 14 jours stipulés dans le RCP de la bromocriptine.

Cependant, la sécrétion lactée se tarissant d'elle-même en deux à trois semaines, la plus faible proportion d'écoulement à J21 peut être soit physiologique, soit imputable à la semaine supplémentaire de traitement.

Comme le montre le Tableau VII, malgré une bonne observance du traitement (aucun oubli de prise), près de la moitié des patientes ont présenté au moins un écoulement mammaire pendant la durée du traitement. On peut donc conclure à une efficacité relative de la bromocriptine.

En ce qui concerne la dihydroergocryptine, trois patientes sur dix n'ont présenté aucun écoulement mammaire sur toute la durée du traitement. Une patiente a été victime d'une inefficacité thérapeutique. La Figure 20 montre qu'à J21, la proportion de patientes présentant un écoulement mammaire est plus faible qu'à J14. La durée de traitement par dihydroergocryptine étant de 14 jours, la faible proportion d'écoulement mammaire à J21 est, là encore, imputable à la physiologie. Par ailleurs, la posologie recommandée par le CNGOF pour la dihydroergocryptine était de 12 mg par jour (24) ; or, la posologie pratiquée à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy était de 8 mg par jour. Par conséquent, on peut supposer que l'efficacité de la dihydroergocryptine n'est pas optimale à cette dose.

- **La douleur mammaire constitue un critère secondaire d'efficacité du traitement.**

Comme le montre les tableaux (Tableau V, Tableau VI), quel que soit le traitement anti laiteux, la douleur mammaire est maximale à J14. Des remaniements physiologiques de la glande mammaire pourrait peut-être expliquer ce pic douloureux à J14. La proportion de patientes traitées par bromocriptine et ne présentant aucune douleur à J14 est de 80%. Peu de patientes se plaignent de douleur, c'est un ratio intéressant. Parmi les patientes sous dihydroergocryptine, 50% se plaignent de douleur mammaire à J14.
Mais ces patientes étant bien moins nombreuses que celles traitées par bromocriptine, il n'est pas possible de se prononcer sur un quelconque impact sur la douleur mammaire.
Peut-être aurait-il été intéressant d'étudier un échantillon de patientes témoin, sans traitement afin de mieux appréhender la notion de douleur mammaire.

Engorgement mammaire :

Quel que soit le traitement anti laiteux, aucune patiente n'a été victime d'un engorgement mammaire. Ici encore, il aurait été pertinent d'observer la fréquence des engorgements mammaires dans un échantillon de patientes témoin, sans aucun traitement anti laiteux, afin d'apprécier l'effet des traitements anti laiteux sur la survenue d'engorgements mammaires.

Tolérance :

En ce qui concerne la bromocriptine, les effets indésirables les plus fréquents au cours de l'étude semblent être les nausées, vertiges, maux de tête et étourdissements au lever d'une chaise. Ces effets indésirables peuvent être qualifiés de non graves. Deux effets indésirables plus invalidants ont été rapportés : une réaction allergique cutanée ainsi qu'un engourdissement du bras accompagné d'une paralysie du visage.
Contrairement aux signalements de pharmacovigilance concernant la bromocriptine aucun effet indésirable vasculaire (AVC, infarctus du myocarde…) n'a été déclaré au cours de l'étude.
Toutefois, deux patientes ont dû arrêter la bromocriptine et débuter un traitement par dihydroergocryptine du fait d'une augmentation de la tension artérielle dans les jours suivant l'initiation de traitement par bromocriptine, ce qui est considéré comme un effet indésirable grave.

La dihydroergocryptine semble bien tolérée. En effet, durant l'étude, trois patientes se sont plaintes de vertiges et une a rapporté des étourdissements au lever d'une chaise.
Ici encore, compte tenu du faible nombre de patientes sous dihydroergocryptine dans l'étude, il n'est pas possible de conclure en ce qui concerne la bonne tolérance du traitement.
En effet, les déclarations d'évènements indésirables aux centres régionaux de pharmacovigilance concernant la dihydroergocryptine dans l'indication « inhibition de la lactation » ces vingt dernières années rapportent :

- Des effets indésirables non graves, parmi lesquels des bouffées de chaleur, des vertiges, une inefficacité du traitement (montées de lait persistantes après dix jours de traitement).

- Et des effets indésirables graves, c'est-à-dire ayant entraîné une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation ou ayant engagé le pronostic vital. Parmi eux, on rapporte une toxidermie (éruption pustuleuse prurigineuse et douloureuse), un ictus (perte de connaissance, confusion mentale, nausées, vomissements après quatre jours de traitement), deux hémorragies cérébrales, une hypertension artérielle accompagnée d'un diabète insipide néphrogénique.

A J14, tant pour la bromocriptine que pour la dihydroergocryptine, on constate une recrudescence des vertiges. Comme le pic de douleur mammaire, ce phénomène est à confronter à la fatigue physiologique de la mère suite à l'accouchement. En effet, le post-partum est une période éprouvante au cours de laquelle les mères sont plus vulnérables.

La dihydroergocryptine a fait l'objet d'une évaluation à l'échelle européenne par l'EMA (Agence européenne du médicament), et celle-ci conclut à un possible lien entre la dihydroergocryptine et la survenue de fibrose (pulmonaire ou valvulaire cardiaque) et d'ergotisme. Le rapport bénéfice/risque a été jugé défavorable et la spécialité a été retirée en novembre 2013.

En ce qui concerne la bromocriptine, notre étude montre une efficacité très relative ; en effet, la proportion d'échec thérapeutique (c'est-à-dire la présence d'écoulement mammaire durant le traitement) est plutôt élevée : 26 patientes sur 58, soit 44,8% (Figure 18). Par ailleurs, les effets indésirables relevés ne sont pas négligeables : 3 patientes se sont vues arrêter leur traitement par bromocriptine en raison de ces effets indésirables et 2 ont dû changer de traitement du fait d'une augmentation de la tension artérielle sous bromocriptine. Ces constats remettent en cause l'intérêt de la bromocriptine dans l'inhibition de la lactation.

Conformément à nos observations dans cette étude, l'ANSM a conclu que rapport bénéfice/risque de le bromocriptine n'était plus favorable dans l'indication « inhibition de la lactation » (2).
Selon les mêmes recommandations, le lisuride et la cabergoline doivent être privilégiés car ils ne génèrent pas d'effets indésirables graves vasculaires (tels que les AVC, les infarctus du myocarde), neurologiques ou psychiatriques, contrairement à la bromocriptine (2).

Or le recours au lisuride était plutôt rare jusqu'à maintenant (46). Par conséquent, le faible nombre d'effets indésirables recensés dans la littérature concernant le lisuride est à mettre en regard avec un niveau de prescription inférieur à celui de la bromocriptine. En effet, le lisuride est un agoniste dopaminergique. Par conséquent, certains effets indésirables pourraient être communs à ceux de la bromocriptine.
Les signalements aux centres de pharmacovigilance concernant le lisuride dans l'indication « inhibition de la lactation » ces vingt dernières années rapportent :

- Des effets indésirables non graves tels que des nausées, vomissements, vertiges, somnolence, asthénie, faiblesse musculaire, inefficacité médicamenteuse.

- Et des effets indésirables graves, parmi lesquels : exacerbation de psychose puerpérale, deux cas de céphalées accompagnées de vertiges, d'hypotension et de malaise, un cas de bradycardie, hypotension et vomissement (du à un surdosage).

Suite à l'avis défavorable de l'ANSM concernant la bromocriptine, les prescriptions s'orientaient vers des prescriptions de lisuride en officine de ville. Mais les officines ne pouvaient pas s'en procurer, la spécialité n'étant pas disponible chez les grossistes. Pour pallier le problème, les prescripteurs remplaçaient le lisuride par la bromocriptine. Le changement des habitudes de prescription ne semble pas se dérouler sans encombre.

A la Maternité Régionale Universitaire de Nancy, il était question de remplacer la bromocriptine par le lisuride. Le lisuride a d'ailleurs été référencé lors du dernier comité du médicament du CHU, il est donc disponible à la prescription. Toutefois, il n'a pas encore été transcrit dans les protocoles de prescription du service. Actuellement, ni bromocriptine, ni lisuride ne sont prescrits. Les ordonnances de sortie sont constituées d'homéopathie.

La cabergoline présente l'avantage d'une administration unique (contre 14 jours de traitement en ce qui concerne le lisuride). Mais elle diminue la prolactinémie de façon prolongée. En effet, selon sa monographie, sa demi-vie d'élimination varie de 63 à 69 heures alors que celle du lisuride s'élève à 10 heures.
Cette action prolongée peut poser un problème éthique, car si la mère change d'avis et souhaite allaiter son enfant, la sécrétion de lait sera tarie. Alors qu'avec le lisuride, la sécrétion de lait peut réapparaître si l'on arrête suffisamment tôt le traitement en cours. De plus, les effets indésirables de la cabergoline pourraient durer dans le temps du fait de cette longue demi-vie. Toutefois, la littérature rapporte moins d'effets indésirables après une prise unique de cabergoline par rapport à un traitement par bromocriptine (47).
Par ailleurs, le conditionnement de la cabergoline n'est pas adapté au schéma thérapeutique pour inhiber la lactation. En effet, un seul comprimé suffit (au maximum 2 dans le cas du protocole pratiqué à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy). Or la cabergoline est commercialisée en flacon de 8 comprimés, ce qui soulève un problème potentiel de conservation après ouverture du conditionnement.

L'ANSM insiste sur le caractère particulier de l'emploi des inhibiteurs de la montée de lait, ceux-ci devant être réservés « aux situations où l'inhibition de la lactation est souhaitée pour raison médicale » (ANSM, 2013). Parmi les raisons médicales en question, on dénombre les pathologies maternelles nécessitant un traitement excrété dans le lait maternel, les pathologies maternelles transmissibles au nouveau-né, la mort fœtale in utero, la mortalité périnatale... Ces situations ne sont pas les plus fréquemment rencontrées dans les maternités. Pourtant, les traitements anti-laiteux sont prescrits de manière systématique. Il s'agit là d'un traitement de confort, la montée de lait engendrant des douleurs mammaires invalidantes.

L'homéopathie :

L'homéopathie représente une alternative possible aux dérivés de l'ergot de seigle. Elle présente l'avantage de ne posséder aucune contre-indication. Toutefois, les preuves de son efficacité restent peu probantes du fait du faible nombre d'études à l'appui. L'efficacité reste avant tout théorique. Le peu de publications traitent surtout de l'impact sur la douleur mammaire, mais pas de la sécrétion de lait en elle-même. Or pour remédier à la douleur, l'arsenal thérapeutique ne manque pas de ressources. De plus, certaines de ces études sont discutables. Par exemple, l'une d'entre elles traite de Bryonia et Apis mellifica dans la prise en charge de la douleur liée à la montée de lait (35): L'étude compare un échantillon traité par naproxène à un échantillon traité par naproxène et homéopathie. L'homéopathie est étudiée comme adjuvant de traitement dans cette étude, et non comme traitement principal.
Il aurait sans doute été intéressant de constituer un groupe « homéopathie » au sein de notre étude, mais cela n'était pas possible puisque l'homéopathie ne détient pas l'agrément aux collectivités. Elle ne peut donc pas être distribuée dans les établissements hospitaliers. En définitive, l'avantage est l'absence de risque associé à la prise d'homéopathie, mais l'efficacité thérapeutique n'est pas assurée.

L'abstention thérapeutique :

Les inconvénients majeurs des dérivés de l'ergot de seigle, et le manque de preuves de l'efficacité de l'homéopathie posent la question de la légitimité de l'abstention thérapeutique. En effet, d'une part, la montée de lait du post-partum n'est pas pathologique. Par conséquent, les médicaments anti laiteux constituent un traitement de confort.
Par ailleurs, la sécrétion de lait prend fin en deux à trois semaines, en absence de stimulation. La contrainte essentielle reste la douleur liée à la montée de lait. Celle-ci peut être soulagée par la prise de paracétamol, voire l'application de glace sur la poitrine pour réduire la congestion mammaire. Toutefois, la sécrétion lactée connaît des variations interindividuelles : certaines femmes sécrèteront du lait en abondance, auquel cas, la gêne occasionnée pourra altérer la qualité de vie ; d'autres en sécrèteront en faible quantité et ne seront que transitoirement indisposées.

VI. Conclusion

La prise en charge de l'inhibition de la montée de lait est en plein remaniement. La bromocriptine est remise en question et est certainement vouée à disparaître dans cette indication. Cette tendance fait suite aux nombreux incidents, graves pour certains, survenus au cours des traitements. Durant les cinq mois de l'étude, deux patientes traitées par bromocriptine ont présenté des événements indésirables graves : une réaction allergique cutanée ainsi qu'un engourdissement du bras accompagné d'une paralysie du visage. Ces événements ne sont pas rares, et la mise en cause de la bromocriptine est fondée.

La dihydroergocryptine était prescrite hors AMM. Le peu d'études visant à démontrer son efficacité dans l'inhibition de la montée de lait n'ont pas montré un avantage franc par rapport à la bromocriptine. La dihydroergocryptine a été retirée du marché compte-tenu du risque de fibrose et d'ergotisme.

L'homéopathie ne possède pas l'agrément pour être distribuée dans les hopitaux. Néanmoins, elle connaît une croissance exponentielle et est mise en avant dans le cursus des études médicales. L'homéopathie pourrait avoir sa place dans la prise en charge de la douleur liée à la montée de lait, seule, ou en complément d'un traitement antalgique. L'homéopathie a l'avantage majeur de ne présenter aucune contre-indication. Néanmois, les preuves de son efficacité restent insuffisantes.

A l'heure actuelle, les seules alternatives à la bromocriptine sont le lisuride et la cabergoline. Il conviendra de suivre les effets indésirables et la sécurité d'utilisation du lisuride dans l'inhibition de la lactation, du fait qu'il appartient à la même famille thérapeutique que la bromocriptine. La cabergoline bénéficie d'un peu plus de recul que le lisuride et présente le net avantage d'être effective en une prise unique. Toutefois, son action irréversible constitue problème éthique potentiel. Par ailleurs, elle représente un coût élevé par rapport à la bromocriptine et au lisuride. Si l'aspect financier prend le pas, l'abstention thérapeutique sera l'issue la plus probable.

Malgré tout, les dérivés de l'ergot de seigle nécessitent une attention particulière du fait des effets indésirables qu'ils engendrent. L'avenir semble s'orienter vers un retour aux thérapeutiques plus naturelles telles que l'homéopathie.

Par ailleurs, un traitement anti laiteux n'est pas indispensable pour tarir la sécrétion de lait. L'absence de stimulation de la poitrine, la non-présentation du nouveau-né au sein, ainsi que le recours à un antalgique pour traiter la douleur liée à la montée de lait peuvent suffire (34). L'heure est à la réflexion.

VII. Bibliographie

1. SALANAVE B., DE LAUNEY C., GUERRISI C., CASTETBON K. BEH n°34 (18 septembre 2012) [Internet]. 2012 [cité 20 sept 2013]. Disponible sur: www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2012/BEH-n-34-2012

2. ANSM (Agence National de Sécurité du Médicament). Bromocriptine (Parlodel® et Bromocriptine Zentiva®) : le rapport bénéfice/risque n'est plus favorable dans l'inhibition de la lactation - Point d'information [Internet]. 2013 [cité 12 sept 2013]. Disponible sur: 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/(language)/fre-FR

3. Encyclopédie Larousse en ligne - corps humain [Internet]. [cité 25 févr 2014]. Disponible sur: http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/corps_humain/187478

4. MASSE.P, MERIOT.C. La lactation, inhibition et rôle du pharmacien. Le moniteur. déc 2007;(469):pp. 10‑20.

5. CLERMONT Y., LALLI M., BENCSATH-MAKKAI Z. Appareil Génital Féminin - Cellule d'une glande mammaire en lactation. [Internet]. Atlas d'histologie en microscopie optique. [cité 28 mars 2014]. Disponible sur: http://audilab.bmed.mcgill.ca/HA/html/frs_47_F.html

6. LYONS WR. Hormonal synergism in mammary growth. Proc R Soc Lond, B, Biol Sci. 17 déc 1958;149(936):303‑325.

7. UVMaF. Evolution de la glande mammaire. [Internet]. [cité 13 nov 2013]. Disponible sur: http://www.uvmaf.org/UE-obstetrique/lactation/site/html/1.html

8. ANSM (Agence National de Sécurité du Médicament). Rapport du contrôle de marché des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro de dosage de prolactine. [Internet]. 2008 mai. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ea3ff502ca59d3444870d0b1c766e50a.pdf

9. Touraine P, Goffin V. Physiologie de la prolactine. EMC - Endocrinologie - Nutrition. janv 2005;2(1):1‑19.

10. FISCHER-GHANASSIA.P, GHANASSIA.E. Endocrinologie Nutrition. 5e éd. Vernazobres-Grego; 2009. 512 p.

11. Le Lien Lacté, allaitement maternel : Physiologie de la lactation - Encyclo-lactée [Internet]. [cité 3 juill 2012]. Disponible sur: http://lelienlacte.com/wiki/physiologie-de-la-lactation

12. Lawrence RA. Breastfeeding: a guide for the medical profession. 5e éd. Saint Louis; 1999.

13. Schaaps J-P, Thoumsin H, Foidart J-M, Hustin J. Physiologie placentaire. http://www.em-premium.com/data/traites/ob/05-11048/. 1998;1‑20 [Article 5‑005‑A‑10].

14. Berrebi A, Gassita L, Cohen M, Ayoubi JM, Fournié A. Inhibition de la lactation. Mises à jour en gynécologie et obstétrique. 1997. p. p 295‑307.

15. Hohlfeld P. Obstétrique. Lavoisier; 2011. 483 p.

16. Gall bladder meridian. [Internet]. Disponible sur: http://acupuncture-ru.nextohm.com/Meridians/Meridians-and-points/Gall-bladder-meridian/

17. Feuilles de chou, herbes, lécithine | Feuillets du Dr Jack Newman [Internet]. [cité 8 août 2013]. Disponible sur: http://www.lllfrance.org/Feuillets-du-Dr-Jack-Newman/Feuilles-de-chou-herbes-lecithine.html

18. Baunard S de S, Laurent Vinet, Elodie. Les 1001 Astuces pratiques de nos grands-mères. Editions Asap; 193 p.

19. Nardo P. Mes tisanes bien-être. Rustica Editions; 2012. 180 p.

20. Lefief-Delcourt A. Les herbes aromatiques, c'est malin: Basilic, persil, ciboulette… elles s'invitent partout pour faire du bien à votre santé, votre beauté, votre maison. page 73: Leduc.s Éditions; 2013. 177 p.

21. Foussard-Blanpin O, Cachia-Rincheval C. Actualités pharmaceutiques. 1993;(324):62‑65.

22. Blanc B, Cravello L, Roger V. Gynécologie chirurgicale. Wolters Kluwer France; 2000. 372 p328 p.

23. Thériaque [Internet]. Thériaque. [cité 13 juin 2013]. Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php

24. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France. Protocoles en gynécologie-obstétrique. 2e édition. Elsevier Masson; 2012. 240 p.

25. 25614-03-3, bromocriptine, CAS No 25614-03-3 [Internet]. chemnet. [cité 16 août 2012]. Disponible sur: http://www.chemnet.com/cas/supplier.cgi?terms=bromocriptine&l=fr&exact=dict&f=plist&mark=&submit.x=0&submit.y=0

26. 18016-80-3, Lisuride, CAS No 18016-80-3 [Internet]. chemnet. [cité 16 août 2012]. Disponible sur: http://www.chemnet.com/cas/supplier.cgi?terms=lisuride&l=fr&exact=dict&f=plist&mark=&submit.x=0&submit.y=0

27. Cp R, Hm B, A F. Cabergoline. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. Drugs. févr 1995;49(2):255.

28. Giorda G, de Vincentiis S, Motta T, Casazza S, Fadin M, D'Alberton A. Cabergoline versus bromocriptine in suppression of lactation after cesarean delivery. Gynecol Obstet Invest. 1991;31(2):93‑96.

29. 81409-90-7, Cabergoline, CAS No 81409-90-7 [Internet]. chemnet. [cité 16 août 2012]. Disponible sur: http://www.chemnet.com/cas/supplier.cgi?terms=cabergoline&l=fr&exact=dict&f=plist&mark=&submit.x=0&submit.y=0

30. Elsener M, Ferrafiat M, De Bruyn M, Jouhet P, Robert Y, Rouge PE. Inhibition de la sécrétion lactée physiologique du post-partum par la dihydro-ergokryptine caféine et la dihydro-ergotoxine. Revue française de gynécologie et d'obstétrique. 83(11):697‑701.

31. Code de la santé publique - Article L5123-2 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689956&dateTexte=&categorieLien=cid

32. 25447-66-9, dihydroergocryptine, CAS No 25447-66-9 [Internet]. chemnet. [cité 16 août 2012]. Disponible sur: http://www.chemnet.com/cas/fr/25447-66-9/dihydroergocryptine.html

33. D. Demarque, J. Jouanny, B. Poitevin, Y. Saint-Jean. Pharmacologie et matière médicale homéopathique. 3e éd. 2011.

34. Freiner la montée laiteuse sans médicament. La Revue Prescrire. 1 déc 2012;(32 (350)):918‑920.

35. Berrebi A, Parant O, Ferval F, Thene M, Ayoubi J-M, Connan L, et al. Traitement de la douleur de la montée laiteuse non souhaitée par homéopathie dans le post-partum immédiat. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction. 30(4):353‑357.

36. EXTRANASE - EurekaSante.fr par VIDAL [Internet]. Eurekasante.fr par Vidal. [cité 17 août 2013]. Disponible sur: http://www.eurekasante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-oextra01-EXTRANASE.html

37. Commission nationale de pharmacovigilance. Compte-rendu de la réunion du 27 mars 2012 [Internet]. Saint-Denis; 2012 mai. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4e4d2a70e5dddfb150fe87360d6b13dd.pdf

38. Chapman DJ, Pérez-Escamilla R. Maternal Perception of the Onset of Lactation Is a Valid, Public Health Indicator of Lactogenesis Stage II. J Nutr. 12 janv 2000;130(12):2972‑2980.

39. H. LEROYER. 3e journée nationale de l'allaitement, « entre sens et cultures: l'allaitement maternel ». Brest; 2006.

40. Andersen AN, Lund-Andersen C, Larsen JF, Christensen NJ, Legros JJ, Louis F, et al. Suppressed prolactin but normal neurophysin levels in cigarette smoking breast-feeding women. Clin Endocrinol (Oxf). oct 1982;17(4):363‑368.

41. Kirch DG, Alho A-M, Wyatt RJ. Hypothesis: A nicotine-dopamine interaction linking smoking with Parkinson's disease and tardive dyskinesia. Cell Mol Neurobiol. 1 sept 1988;8(3):285‑291.

42. Xue Y, Morris M, Ni L, Guthrie SK, Zubieta J-K, Gonzalez K, et al. Venous plasma nicotine correlates of hormonal effects of tobacco smoking. Pharmacol Biochem Behav. avr 2010;95(2):209‑215.

43. Rasmussen KM, Hilson JA, Kjolhede CL. Obesity May Impair Lactogenesis II. J Nutr. 11 janv 2001;131(11):3009S‑3011S.

44. Chapman DJ, Pérez-Escamilla R. Identification of risk factors for delayed onset of lactation. J Am Diet Assoc. avr 1999;99(4):450‑454; quiz 455‑456.

45. Bromocriptine Mesylate for Prevention of Postpartum Lactatio...□ : Obstetrics & Gynecology [Internet]. [cité 30 déc 2012]. Disponible sur: http://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/1981/04000/Bromocriptine_Mesylate_for_Prevention_of.13.aspx

46. Mirkou A, Suchovsky D, Gouraud A, Gillet A, Bernard N, Descotes J, et al. Pratiques de prescription des dérivés de l'ergot de seigle dans l'inhibition de la lactation en France. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. avr 2012;41(2):167‑173.

47. Single dose cabergoline versus bromocriptine in inhibition of puerperal lactation: randomised, double blind, multicentre study. European Multicentre Study Group for Cabergoline in Lactation Inhibition. BMJ. 8 juin 1991;302(6789):1367‑1371.

GLOSSAIRE

Dimérisation : Combinaison de deux molécules identiques.

Engorgement mammaire : Congestion du sein causée par une stase du lait, celui-ci étant insuffisamment excrété. L'engorgement se manifeste par la présence d'une tension de la poitrine, de douleurs mammaires, d'une inflammation du tissu mammaire et parfois de fièvre.

Exocytose : mécanisme de transport de substances contenues dans le cytoplasme d'une cellule vers l'extérieur, par l'intermédiaire de la membrane plasmique qui enveloppe la substance à extérioriser.

Prolactinémie : concentration de prolactine dans le sang.

Protéinurie : Présence de protéines dans les urines.

Annexe 1 : lettre d'information aux patientes

LETTRE D'INFORMATION AUX PATIENTES

Lisez attentivement cette notice et posez toutes les questions qui vous sembleront utiles. Vous pourrez alors décider si vous voulez participer à cette recherche ou non.

Madame,

Nous proposons aux patientes ne souhaitant pas allaiter, de participer à une étude visant à évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements empêchant la montée laiteuse, habituellement prescrits à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy.

Quel est l'objectif de l'étude ?

L'étude de ces traitements nous permet de mieux connaître l'inhibition de la lactation et d'être à l'écoute de nos patientes dans le but d'améliorer leur prise en charge dans le cadre de l'inhibition de la montée de lait.

Organisation de l'étude :

Après votre accouchement, un traitement visant à empêcher la montée de lait vous a été prescrit. Les traitements possibles sont : PARLODEL® ou VASOBRAL®, suivant les habitudes de prescription des professionnels de santé de l'établissement et en fonction de votre état de santé.

L'étude débute pendant votre séjour à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy. Une étudiante en pharmacie remplira avec vous un questionnaire comportant un certain nombre de données vous concernant (poids, taille, terme de votre grossesse, mode d'accouchement, antécédents médicaux, traitements habituels, allergies…).

A votre sortie, la sage-femme vous remettra un questionnaire à remplir 3 semaines après votre accouchement. Celui-ci concerne l'efficacité de votre traitement, ainsi que ses éventuels effets indésirables, l'état de vos seins, la douleur liée à la montée laiteuse. Si votre suivi est assuré par une sage-femme à domicile (ou autre), vous pourrez vous faire aider pour répondre au questionnaire. Nous recueillons ensuite les informations de ces questionnaires par téléphone à J21 de traitement, suivant les horaires que vous nous aurez indiqué.

Quelles sont les contraintes et les risques de l'étude ?

Nous vous contacteront par téléphone à domicile 3 semaines après votre accouchement pour recueillir les données du questionnaire.

Quels sont vos droits ?

-Votre participation à cette étude est entièrement volontaire. Votre refus de participer n'aura aucune conséquence sur la qualité de votre prise en charge et sur vos relations avec les

médecins et les sages-femmes de la maternité. Votre traitement inhibiteur de la montée laiteuse sera le même que vous participiez ou non à l'étude.

-Vous n'aurez aucune charge financière à supporter.

-Vous pouvez à tout moment décider de ne plus participer à l'étude, en appelant le responsable de l'étude au numéro suivant : 03.83.34.36.39.

-Toutes les données et informations vous concernant resteront strictement confidentielles et ne seront accessibles qu'aux personnes participant à cette étude.
A tout moment vous pourrez avoir accès aux données vous concernant.

-Les réponses au questionnaire seront informatisées pour en permettre l'analyse.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.
Déclaration CNIL réalisée auprès du correspondant informatique et liberté de l'établissement.

Annexe 2 : formulaire de consentement

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Etude d'efficacité/tolérance des traitements inhibiteurs de la lactation.

Etude promue par la Maternité Régionale Universitaire de Nancy

Les détails concernant cette étude sont fournis dans la lettre d'information spécifique qui vous a été remise.

Je soussigné (e), Mme……. (*nom(s) prénom(s) complets en lettres capitales)*

☐ Accepte de participer à l'étude ☐ Refuse de participer à l'étude

Si vous avez accepté de participer à cette étude, veuillez inscrire ci-dessous vos coordonnées qui nous permettront de vous contacter dans 3 semaines :

Adresse :…….

Téléphone :……..

Horaire pour appel téléphonique :……...

Toutes les données me concernant, y compris mon dossier médical, resteront au sein de la Maternité Régionale Universitaire de Nancy. Je n'autorise leur consultation que par les personnes qui collaborent à la recherche. Je pourrai à tout moment avoir accès à ces données.

Je pourrai à tout moment demander toute information complémentaire au Dr DELAPORTE N° de téléphone 03 83 34 44 00

Mon consentement ne décharge en rien l'investigateur et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Date : ……

Signature du patient (précédée de la mention « lu et approuvé ») :

Fait en deux exemplaires dont un sera conservé par l'investigateur, et un autre sera remis au patient.

Annexe 3 : Questionnaire J0 à J3

QUESTIONNAIRE J0 à J3

-Numéro d'anonymat :

-Nombre de jours après l'accouchement : J …

-Date de début de TTT : …./…./….

-TTT inhibiteur de la lactation :

-Poids avant grossesse (en kg) :

-Taille (en cm) :

-Tabac : ☐ Oui ☐ Non

-Mode d'accouchement : ☐ Voie basse ☐ Césarienne

-Mode d'anesthésie : ☐ Péridurale ☐ Rachianesthésie Anesthésie générale

☐ Aucune

-ATCD diabète : ☐ Oui ☐ Non

-Si oui : ☐ Type 1 ☐ Type 2 ☐ Gestationnel

☐ Autre

-ATCD de pré éclampsie : ☐ Oui ☐ Non

(pour grossesse en cours)

-HTA chronique : ☐ Oui ☐ Non

-TTT habituels :

-Allergies :

1) Tension artérielle : entre J0 et J3, la patiente a-t-elle présenté une hypertension artérielle (> ou égale à 14/9 deux fois consécutives) ? ☐ Oui ☐ Non

   a) Si oui, quels étaient les chiffres tensionnels ?

2) Fièvre : entre J0 et J3, la patiente a-t-elle présenté une température supérieure à 38,5° ?

   ☐ Oui ☐ Non

   a) Si oui, quelle était la température ?

3) Avez-vous constatez un écoulement de lait depuis l'accouchement ? Oui ☐ Non ☐

   a) Si oui, était-il : ☐ Léger* ☐ Modéré** ☐ Abondant***

*Léger : vous avez constaté des traces d'un écoulement dans le soutien-gorge.

**Modéré : vous avez constaté des taches de lait dans le soutien-gorge.

***Abondant : l'écoulement a traversé le soutien-gorge, et a laissé une trace sur le tee-shirt.

4) La patiente a-t-elle présenté les symptômes suivants après la prise du médicament inhibiteur de la montée laiteuse ?

☐Maux de tête ☐ Nausées ☐ Vomissements ☐ Vertiges
☐ Etourdissement en vous levant d'une chaise ☐ Autre :_____
☐ Aucun symptôme

5) Douleur au niveau des seins :

Veuillez entourer d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus intense que vous avez ressentie au cours des 3 derniers jours :

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur									Douleur la plus horrible que vous Puissiez Imaginer

6) Etat des seins :

a) Volume :

☐ Volume identique à celui avant la grossesse
☐ Volume identique à celui durant la grossesse
☐ Gonflement (augmentation de volume) d'un ou des 2 seins
☐ Gonflement et douleur d'un ou des 2 seins
☐ Engorgement : gonflement, douleur, rougeur, chaleur au niveau du sein, sein sensible, tendu, fièvre éventuelle

b) Aréole (zone autour du mamelon) :

i) A-t-elle noté un changement des aréoles au niveau de la couleur :

☐ Aréole de la même couleur qu'avant la grossesse
☐ Aréole de la même couleur que pendant la grossesse (c'est-à-dire plus foncée)

ii) A-t-elle noté un changement des aréoles au niveau des « petits boutons » ou « petites bosses »?

☐ Aréole avec autant de boutons que pendant la grossesse
☐ Aréole présentant moins de boutons que pendant la grossesse
☐ Les boutons sur l'aréole sont aussi gros que pendant la grossesse
☐ Les boutons sur l'aréole sont plus petits que pendant la grossesse
☐ Les boutons sur l'aréole sont plus gros que pendant la grossesse

Annexe 4 : Questionnaire patiente 14e jour

QUESTIONNAIRE PATIENTE : 14e jour soit le .../…/…

-Numéro d'anonymat :

1. Avez-vous constatez un écoulement de lait depuis votre sortie de la maternité ?

   ☐ Oui ☐ Non

   a. Si oui, était-il : ☐ Léger* ☐ Modéré** ☐ Abondant***

   *Léger : vous avez constaté des traces d'un écoulement dans votre soutien-gorge.

   **Modéré : vous avez constaté des taches de lait dans votre soutien-gorge.

   ***Abondant : l'écoulement a traversé le soutien-gorge, et a laissé une trace sur votre tee-shirt.

2. Avez-vous présenté les symptômes suivants après la prise du médicament inhibiteur de la montée laiteuse ?

   ☐Maux de tête ☐ Nausées ☐ Vomissements ☐ Vertiges
   ☐ Etourdissement en vous levant d'une chaise ☐ Autre :_____
   ☐ Aucun symptôme

3. Douleur au niveau des seins :

   Veuillez entourer d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus intense que vous avez ressentie au cours des 3 derniers jours :

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur									Douleur la plus horrible que vous puissiez Imaginer

4. Etat des seins :

   a. Volume :

      ☐ Volume identique à celui avant la grossesse
      ☐ Volume identique à celui durant la grossesse
      ☐ Gonflement (augmentation de volume) d'un ou des 2 seins
      ☐ Gonflement et douleur d'un ou des 2 seins
      ☐ Engorgement : gonflement, douleur, rougeur, chaleur au niveau du sein, sein sensible, tendu, fièvre éventuelle

b. Aréole (zone autour du mamelon) :

i. Avez-vous noté un changement des aréoles au niveau de la couleur :

☐ Aréole de la même couleur qu'avant la grossesse
☐ Aréole de la même couleur que pendant la grossesse (c'est-à-dire plus foncée)

ii. Avez-vous noté un changement des aréoles au niveau des « petits boutons » ou « petites bosses »?

☐ Aréole avec autant de boutons que pendant la grossesse
☐ Aréole présentant moins de boutons que pendant la grossesse
☐ Les boutons sur l'aréole sont aussi gros que pendant la grossesse
☐ Les boutons sur l'aréole sont plus petits que pendant la grossesse
☐ Les boutons sur l'aréole sont plus gros que pendant la grossesse

Annexe 5 : Formulaire patiente 21e jour

QUESTIONNAIRE PATIENTE : 21e jour soit le …/…/…

-Numéro d'anonymat :

1. Avez-vous constatez un écoulement de lait depuis le 14e jour? ☐Oui ☐Non

   a. Si oui, était-il : ☐ Léger* ☐ Modéré** ☐ Abondant***

   *Léger : vous avez constaté des traces d'un écoulement dans votre soutien-gorge.

   **Modéré : vous avez constaté des taches de lait dans votre soutien-gorge.

   ***Abondant : l'écoulement a traversé le soutien-gorge, et a laissé une trace sur votre tee-shirt.

2. Avez-vous présenté les symptômes suivants après la prise du médicament inhibiteur de la montée laiteuse ?

   ☐Maux de tête ☐ Nausées ☐ Vomissements ☐ Vertiges
   ☐ Etourdissement en vous levant d'une chaise ☐ Autre :_____
   ☐ Aucun symptôme

3. Douleur au niveau des seins :

   Veuillez entourer d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus intense que vous avez ressentie au cours des 3 derniers jours :

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur									Douleur la plus horrible que vous puissiez Imaginer

4. Etat des seins :

   a. Volume :

      ☐ Volume identique à celui avant la grossesse
      ☐ Volume identique à celui durant la grossesse
      ☐ Gonflement (augmentation de volume) d'un ou des 2 seins
      ☐ Gonflement et douleur d'un ou des 2 seins
      ☐ Engorgement : gonflement, douleur, rougeur, chaleur au niveau du sein, sein sensible, tendu, fièvre éventuelle

b. Aréole (zone autour du mamelon) :

i. Avez-vous noté un changement des aréoles au niveau de la couleur :

☐ Aréole de la même couleur qu'avant la grossesse
☐ Aréole de la même couleur que pendant la grossesse (c'est-à-dire plus foncée)

ii. Avez-vous noté un changement des aréoles au niveau des « petits boutons » ou « petites bosses »?

☐ Aréole avec autant de boutons que pendant la grossesse
☐ Aréole présentant moins de boutons que pendant la grossesse
☐ Les boutons sur l'aréole sont aussi gros que pendant la grossesse
☐ Les boutons sur l'aréole sont plus petits que pendant la grossesse
☐ Les boutons sur l'aréole sont plus gros que pendant la grossesse

5. Avez-vous eu recours à d'autres traitements ces 3 dernières semaines ? ☐ Oui ☐ Non

a. Si oui, le(s)quel(s) ? ……

6. Avez-vous suivi le traitement jusqu'au bout ? ☐ Oui ☐ Non

a. Le cas échéant, date d'arrêt :

7. Y a-t-il eu des oublis de prise ? ☐ Oui ☐ Non

a. Si oui, combien ?

Annexe 6 : tableau d'anonymisation

n°anonymat	Nom prénom patiente	téléphone	Date début TTT	Date J21
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				
25				
26				
27				
28				
29				
30				
31				
32				
33				
34				
35				
36				
37				
38				
39				
40				

Table des figures

Figure 1 : Coupe d'un sein (2). 7
Figure 2 : Lobe, lobule et acinus. 9
Figure 3 : Régulation hormonale du cycle menstruel. 11
Figure 4: Cycle menstruel : hormones et glande mammaire. 12
Figure 5: Régulation hormonale de la glande mammaire (5). 13
Figure 6 : Evolution de la glande mammaire (6). 14
Figure 7 : régulation hormonale de la lactation(11). 17
Figure 8: Points d'acupuncture VB 21, VB 37, VB 41 (16). 21
Figure 9 : Mécanisme d'action des agonistes dopaminergiques. 26
Figure 10: Formule chimique de la bromocriptine. 27
Figure 11: Formule chimique du lisuride. 29
Figure 12: Formule chimique de la cabergoline. 31
Figure 13: formule chimique de la dihydroergocryptine. 33
Figure 14: Tabagisme dans la population étudiée. 47
Figure 15: Antécédent de diabète dans la population étudiée. 47
Figure 16: Mode d'accouchement. 48
Figure 17: Mode d'anesthésie 48
Figure 18: écoulement mammaire global selon le traitement 49
Figure 19: Ecoulements mammaires observés chez les patientes traitées par bromocriptine. 50
Figure 20: Ecoulements mammaires observés chez les patientes sous dihydroergocryptine. 51
Figure 21: Caractérisation de l'écoulement des patientes sous bromocriptine. 52
Figure 22: Caractérisation de l'écoulement des patientes sous dihydroergocryptine. 52
Figure 23 : Evolution de la douleur mammaire au cours du traitement par bromocriptine. 54
Figure 24 : Evolution de la douleur mammaire au cours du traitement par dihydroergrocryptine. 55
Figure 25: Effets indésirables par traitement entre J0 et J3. 56
Figure 26: Effets indésirables par traitement à J14. 57
Figure 27: Effets indésirables par traitement à J21. 58
Figure 28: Evolution du volume de la poitrine au cours du temps, tous traitements confondus. 59
Figure 29: Evolution du volume de la poitrine des patientes sous bromocriptine. 60
Figure 30: Evolution du volume de la poitrine des patientes sous dihydroergocryptine. 61

Figure 31: Evolution de la couleur de l'aréole au cours du temps, tous traitements confondus. 62
Figure 32: Evolution de la couleur de l'aréole des patientes sous bromocriptine. 63
Figure 33: Evolution de la couleur de l'aréole des patientes sous dihydroergocryptine. 63
Figure 34: Observance du traitement. 64

Table des tableaux

Tableau I: Principaux facteurs de régulation de la prolactine (10) (9). 18
Tableau II: Répartition des patientes selon leur IMC. 46
Tableau III: Répartition des traitements 49
Tableau IV: Efficacité et inefficacité thérapeutique. 50
Tableau V: Douleur mammaire des patientes sous bromocriptine. 53
Tableau VI: Douleur mammaire des patientes sous dihydroergocryptine. 54
Tableau VII: Oubli de prise du traitement et écoulement mammaire parmi les patientes ayant suivi leur traitement jusqu'au bout (N=61). 64
Tableau VIII: Tableau de contingence des écoulements mammaires J14 et J21 chez les patientes traitées par bromocriptine. 65
Tableau IX: tableau de contingence tabac-écoulement mammaire. 66
Tableau X : tableau de contingence obésité - écoulement mammaire. 66
Tableau XI: Tableau de contingence césarienne-écoulement mammaire. 67
Tableau XII: tableau de contingence diabète-écoulement mammaire. 67

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE DE LORRAINE

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 4 JUIN 2014

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : CLAIRE PRATELLI

Sujet : PRISE EN CHARGE DE L'INHIBITION DE LA LACTATION DU POST-PARTUM

Jury :

Président : M. BONNEAUX, Maître de Conférences
Directeur : M. PERRIN, Pharmacien Hospitalier
Juges : Mme DELAPORTE, Praticien Hospitalier gynécologie obstétrique
Mme HUBSCH, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 24/4/14

Le Président du Jury M. BONNEAUX

Directeur de Thèse M. PERRIN

Vu et approuvé,

Nancy, le 24.04.2014

Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le

- 5 MAI 2014

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pour le Président et par délégation
Le Vice-Président
Martial DELIGNON

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6510

N° d'identification :

TITRE

PRISE EN CHARGE DE L'INHIBITION DE LA LACTATION DU POST-PARTUM

Thèse soutenue 4 juin 2014

Par Claire PRATELLI

RESUME :

Introduction : En 2013, le taux d'allaitement maternel en France est de 70%, néanmoins il peut être prescrit un médicament inhibiteur de la montée de lait chez certaines femmes le nécessitant. Il existe plusieurs types de traitement dont la bromocriptine (Parlodel® 2,5 mg cp) en première intention et la dihydroergocryptine (Vasobral®), utilisée hors AMM, en cas de contre-indication à la bromocriptine. Nous avons souhaité observer l'efficacité (à savoir, l'absence d'écoulement de lait) et les effets indésirables respectifs de la bromocriptine et de la dihydroergocryptine dans l'inhibition de la lactation, dans le cadre d'une étude descriptive menée à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy de mars à juillet 2013 inclus. **Résultats/Discussion :** Nous avons obtenu deux groupes de patientes : 61 traitées par bromocriptine et 11 traitées par dihydroergocryptine. Dans le bras bromocriptine, 55% des patientes n'ont présenté aucun écoulement mammaire sur toute la durée du traitement, contre 30% dans le bras dihydroergocryptine. La douleur mammaire décrit un pic à J14 quel que soit le traitement de même qu'il existe une recrudescence des effets indésirables à J14. Ce pic douloureux peut s'expliquer par des remaniements physiologiques de la glande mammaire. De plus, d'après notre analyse, la consommation de tabac favoriserait l'apparition d'écoulements, et ainsi, augmenterait l'inefficacité du traitement. Nous n'avons pas constaté de lien entre l'obésité ou le diabète gestationnel sur l'efficacité du traitement inhibiteur. Les résultats de notre étude révèlent donc une efficacité partielle de la bromocriptine, ainsi que des effets indésirables fréquents, ayant parfois nécessité l'arrêt du traitement. En ce qui concerne la dihydroergocryptine, la faible taille de l'échantillon étudié ne nous permet pas de conclure quant à l'efficacité et la tolérance du traitement. **Conclusion :** De la même manière que les conclusions 2013 du groupe de travail de l'ANSM montrant un rapport bénéfice-risque défavorable pour ces 2 molécules, notre étude démontre qu'il est légitime de s'interroger sur l'intérêt de la bromocriptine, de la dihydroergocryptine ainsi que sur la pertinence des alternatives disponibles dans l'inhibition de la lactation.

MOTS CLES : Inhibition de la lactation, dérivés de l'ergot de seigle, étude descriptive, bromocriptine, dihydroergocryptine, lisuride, cabergoline.

Co-Directeurs de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
M. Franck PERRIN **M. FRANCOIS BONNEAUX**		**Expérimentale** **Bibliographique** **Thème**	☐ ☐ x

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
5 - Biologie **6 – Pratique professionnelle**