



SOUTENANCE DE THÈSE



Le passage des médicaments et du cannabis dans le lait maternel et l'exposition des nouveau-nés et des nourrissons

Anaëlle Montfort

Lundi 28 avril 2025 à 13 h 30 à la salle S1-139 du pavillon Jean-Coutu

JURY DE THÈSE	
Présidente-rapporteuse : Amélie Marsot	Membre du jury : Julie Autmizguine
Directeur : Grégoire Leclair	Examineur externe : Lekha Sleno
Co-directrice : Ema Ferreira	Représentant des ESP : <i>À venir</i>

RÉSUMÉ

Le lait maternel est une source nutritive essentielle pour les enfants, et les agences réglementaires de santé recommandent l'allaitement exclusif durant les six premiers mois de vie. Cependant, de nombreuses mères sont confrontées à la prise de médicaments pendant l'allaitement. Malheureusement, pour de nombreux médicaments, peu d'informations sont disponibles sur leur passage dans le lait maternel et sur l'exposition du nouveau-né ou du nourrisson. Ce constat s'applique également au cannabis. En effet, depuis sa légalisation au Canada, le personnel médical rencontre de plus en plus de femmes enceintes et allaitantes qui en consomment régulièrement pour contrôler la dépression, l'anxiété, le stress, la douleur et les nausées. À la rareté des informations sur la sécurité des médicaments en allaitement s'ajoutent le manque de qualité et la variabilité des données actuelles, en raison de l'absence de guides sur la conduite des études cliniques en allaitement.

Pour combler ce manque d'information et guider les futures études cliniques sur la sécurité des médicaments en allaitement, nous avons travaillé sur trois études cliniques. La première évalue la faisabilité du dosage de 17 médicaments dans le lait maternel, pour lesquels il existe peu ou pas d'informations sur leur sécurité en allaitement.

La deuxième étude, menée par un groupe de recherche du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), en Suisse, visait à évaluer la pharmacocinétique des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine chez les femmes durant la période périnatale. Enfin, la troisième étude se concentre sur le dosage des cannabinoïdes dans le lait maternel et l'exposition des nouveau-nés et des nourrissons. Dans chacune de ces études, des échantillons de lait maternel ont été collectés auprès des femmes participantes, en utilisant différentes méthodes d'échantillonnage. Pour la première et la troisième étude, des méthodes de quantification par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS) ont été développées et validées afin de quantifier avec précision et exactitude ces composés dans le lait maternel. Ces méthodes sont présentées dans le chapitre 3 de cette thèse. À l'aide des concentrations mesurées dans le lait maternel, nous avons pu estimer la dose de médicament ingérée quotidiennement par le nouveau-né ou le nourrisson afin d'évaluer la sécurité des médicaments pendant l'allaitement. Pour traiter et rapporter les données de ces trois études, trois approches méthodologiques ont été utilisées : les rapports de cas, l'analyse non-compartimentale et la pharmacocinétique de population. L'utilisation de ces approches méthodologiques est présentée dans les chapitres 4, 5 et 6 de cette thèse.

Ces travaux mettent en lumière les principales différences entre ces approches méthodologiques et l'importance de concevoir rigoureusement les études cliniques en allaitement, depuis le développement des méthodes analytiques jusqu'au choix de l'approche d'analyse pharmacocinétique des données. Nous espérons qu'ils contribueront à la mise en place de guides réglementés sur la conduite des études en allaitement. Finalement, ces résultats permettent d'aider les professionnels de la santé à formuler des recommandations plus adéquates et personnalisées aux femmes sous médication qui désirent allaiter, et de contribuer à la mise à jour des politiques de santé publique concernant la consommation du cannabis pendant l'allaitement.

LISTE DE PUBLICATIONS

Monfort A, Jutras M, Martin B, Boucoiran I, Ferreira E, Leclair G. Simultaneous quantification of 19 analytes in breast milk by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). *J Pharm Biomed Anal.* 2021 PMID: 34273657.

Monfort A, Ferreira E, Leclair G, Lodygensky GA. Pharmacokinetics of Cannabis and Its Derivatives in Animals and Humans During Pregnancy and Breastfeeding. *Front Pharmacol.* 2022 PMID: 35903331

Cardoso E, **Monfort A**, Ferreira E, Nordeng H, Winterfeld U, Allegaert K, Gandia P, Guidi M, Panchaud A. Maternal drugs and breastfeeding: Risk assessment from pharmacokinetics to safety evidence - A contribution from the ConcePTION project. *Therapie.* 2023 PMID: 36804048.

Monfort A, Cardoso E, Eap CB, Fischer Fumeaux CJ, Graz MB, Morisod Harari M, Weisskopf E, Gandia P, Allegaert K, Nordeng H, Hascoët JM, Claris O, Epiney M, Csajka C, Guidi M, Ferreira E, Panchaud A. Infant exposure to Fluvoxamine through placenta and human milk: a case series - A contribution from the ConcePTION project. *Front Psychiatry.* 2023 PMID: 37275991

Monfort A, Morin C, Jutras M, Charest S, Leclair G, Ferreira E. Transfer of Mexiletine into Breast Milk: A Case Report. *Breastfeed Med.* 2023 PMID: 37184533.

Cardoso E, **Monfort A**, Ferreira E, Fischer Fumeaux CJ, Henriot I, Winterfeld U, Gandia P, Guidi M, Panchaud A. Évaluation des risques liés aux médicaments pendant l'allaitement [Risk assessment of drugs during breastfeeding]. *Rev Med Suisse.* 2023 PMID: 37850807.

Monfort A, Cardoso E, Eap CB, Ansermot N, Crettol S, Fischer Fumeaux CJ, Graz MB, Harari MM, Weisskopf E, Gandia P, Allegaert K, Annaert P, Nordeng H, Hascoët JM, Claris O, Epiney M, Ferreira E, Leclair G, Csajka C, Panchaud A, Guidi M; collaborators of the SSRI Breast Milk study. A population pharmacokinetic model for sertraline in women during the perinatal period-A contribution from the ConcePTION project. *Br J Clin Pharmacol.* 2024. PMID: 39030897.

Monfort A, Jutras M, Boucoiran I, Martin B, Leclair G, Ferreira E. Lacosamide to treat epilepsy in breastfeeding mothers: A case study. (En préparation)

Monfort A, Jutras M, Boucoiran I, Martin B, Leclair G, Ferreira E. Evaluation of infant exposure through breast milk to 17 drugs: A feasibility study. (En préparation)