



Prescription des psychotropes pendant la grossesse

**Lucie Cantaloube (interne)
Liselotte Pochard (interne)
Isabelle Lacroix (PH)
Christine Damase-Michel (MCU-PH)**

Avec le concours d'Anna-Belle Beau et Caroline Hurault-Delarue



Quels psychotropes prescrivent les médecins?

EFEMERIS

Prescriptions de médicaments
CPAM

IMG
CDA

Issues de grossesse

Nouveau-nés
PMI

Avortements, MIU
PMSI

Anonymisation et croisement

57 408 Couples « Femme-Issue de grossesse »

| | EFFECTIF | % |
|---|--------------|-------------|
| EFFECTIF TOTAL | 58171 | 100% |
| PSYCHOTROPES | 5152 | 8,9% |
| Antipsychotiques (N05A) | 400 | 0,7% |
| Antidépresseurs (N06A, N06C) | 1130 | 1,9% |
| Anxiolytiques / Hypnotiques (N05B/N05C) | 2812 | 4,8% |
| Antiépileptiques | 228 | 0,4% |
| Phytothérapie (N05CM) | 1704 | 2,9% |

| Anxiolytiques | | | Antidépresseurs | | |
|----------------------|----------|----------|------------------------|----------|----------|
| | n | % | | n | % |
| bromazepam | 834 | 1,4% | paroxetine | 248 | 0,4% |
| hydroxyzine | 593 | 1,0% | fluoxetine | 167 | 0,3% |
| zolpidem | 358 | 0,6% | escitalopram | 153 | 0,3% |
| alprazolam | 279 | 0,5% | citalopram | 146 | 0,3% |
| prazepam | 274 | 0,5% | amitriptyline | 143 | 0,2% |
| zopiclone | 159 | 0,3% | venlafaxine | 128 | 0,2% |
| etifoxine | 157 | 0,3% | sertraline | 96 | 0,2% |
| oxazepam | 147 | 0,3% | clomipramine | 55 | 0,1% |
| diazepam | 140 | 0,2% | tianeptine | 34 | 0,1% |
| clonazepam | 130 | 0,2% | mirtazapine | 19 | 0,0% |

| Antipsychotiques | | |
|-------------------------|----------|----------|
| | n | % |
| chlorpromazine | 162 | 0,3% |
| sulpiride | 103 | 0,2% |
| cyamemazine | 40 | 0,1% |
| haloperidol | 37 | 0,1% |
| olanzapine | 31 | 0,1% |
| amisulpride | 25 | 0,0% |
| aripiprazole | 15 | 0,0% |
| risperidone | 14 | 0,0% |
| lithium | 12 | 0,0% |
| loxapine | 5 | 0,0% |

Quels médicaments psychotropes suscitent des questions?

Analyse des questions posées au Centre
Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance et
d'information sur le médicament
2011 - 2012

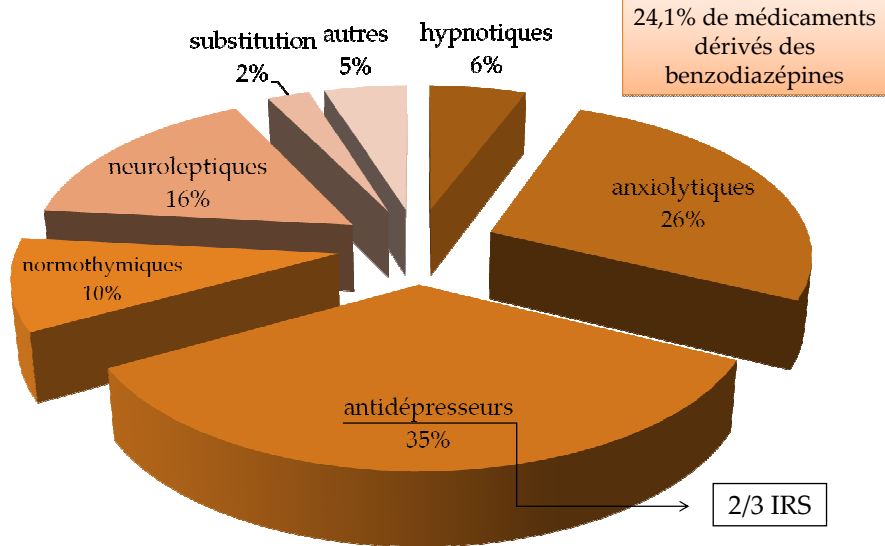
- Au total 506 questions posées
- 93 questions portant sur des médicaments psychotropes (18,4%)
 - Dans 1/3 des cas exposition à 2 psychotropes ou plus
- Médicaments les plus concernés
 - Bromazépam
 - Paroxétine
 - Fluoxétine
 - Escitalopram
 - Aripiprazole
 - Oxazépam



types de question

- 71 questions grossesse
 - évaluation du risque avant grossesse 7%
 - question d'ordre général 15%
 - évaluation du risque après T1 13%
 - aide à la prescription à T1 10%
 - évaluation du risque à T1 35%
 - aide à la prescription avant grossesse 13%
 - appel après naissance 7%
- 19 questions allaitement (20,4%)
- 3 questions fertilité masculine
 - miansérine ATHYMIL et lithium TERALITHE
 - Carbamazépine TEGRETOL
 - Prégabaline LYRICA

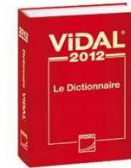
Répartition par classe thérapeutique



**« Évaluer le Risque »
analyser les données**

■ Données intrinsèques au médicament :

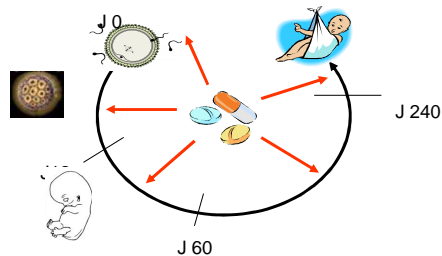
- Pharmacocinétique :
 - Passage transplacentaire
 - Demi-vie : Période d'exposition \neq Période de prise
- Données de toxicologie de la reproduction
- Données cliniques : « le hasard ou la nécessité »



■ Données extrinsèques :

- Période d'exposition \neq Durée de Prise

- Facteurs de risque
- contexte



Madame A, Professeur de piano..



- Née en 1979, 2 enfants de 2 et 5 ans
- DDR : 21/6
- DDG : 2/7 à l'échographie
- Elle ne fume pas, ne consomme pas d'alcool, est immunisée contre la rubéole mais pas la toxo. Elle a une hypothyroïdie pour laquelle elle est traitée par Levothyrox^o
- Le 20/7 elle a pris un cp de Cardiacalm^o pour tachycardie et les 21 et 22/7 du Lysanxia^o pour insomnie.
- La sage femme qui la suit appelle le 25/7 pour savoir s'il y a un risque lié à la prise de ces médicaments

Les données...

■ Données intrinsèques : Prazepam

- Rubrique pharmacocinétique :
 - traverse le placenta
 - Demi-vie : 65 heures (de 30 à 150h)



■ Rubrique Fertilité/Grossesse/Allaitement:

Grossesse :

A ce jour, aucun effet malformatif n'est attribué à l'exposition aux benzodiazépines au cours du 1er trimestre de la grossesse.

- En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2e et/ou 3e trimestres de grossesse, une diminution des mouvements actifs fœtaux et de la variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits.
- Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépine, même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une mauvaise prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie réversibles peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néonatal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.
- Compte tenu de ces données, l'utilisation de prazepam est envisageable au cours de la grossesse, quel qu'en soit le terme, dans le strict respect des indications et des posologies.
- En fin de grossesse, s'il s'avère nécessaire d'instaurer un traitement par prazepam, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

Allaitement :

L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

■ Données intrinsèques : Aubépine

- Rubrique pharmacocinétique :

Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal. En clinique, aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.



Les données...

■ Données extrinsèques

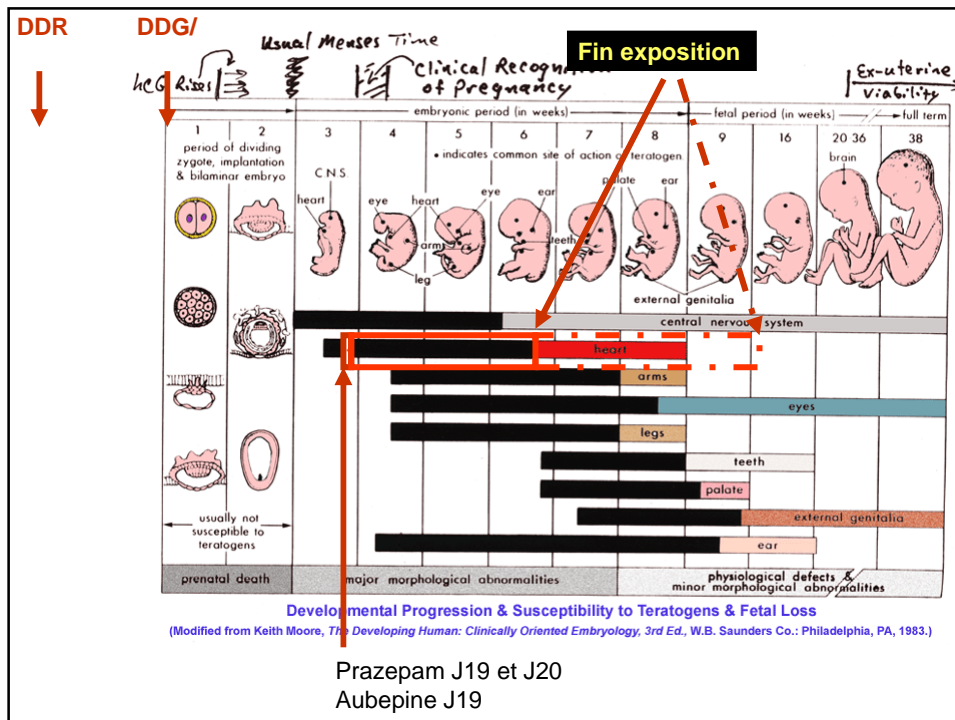
● Période d' exposition :

- Prazepam : du 20 au 21/7/12 (19 et 20ème jour de grossesse) + 7 demi-vies (environ 65h jusqu'à 150h) soit environ 19 j (jusqu'à 44j) d'exposition
- Aubépine : ?



● Facteurs de risque :

● Contexte :



Le Syndrome d'imprégnation

■ Sédatifs :

- benzodiazépines « floppy infant syndrom »

Forme modérée

- Hypotonie axiale, baisse de réactivité
- Somnolence
- Troubles de la succion
- Mauvaise courbe pondérale
- Troubles de la thermorégulation

■ Forme sévère

- Dépression respiratoire
- Apnée



Mme B, 33 ans souffre de Troubles Obsessionnels Compulsifs.

Elle est traitée par paroxétine DEROXAT®.

1^{ère} grossesse : arrêt de la paroxétine → rechute sévère 3 mois après la naissance de sa fille.

Depuis la patiente est traitée par paroxétine. Elle est bien équilibrée.

Une 2nde grossesse est envisagée. La patiente ne souhaite pas arrêter le traitement car elle craint une nouvelle rechute. Elle est très inquiète.

Que faites-vous ?

Les données...intrinsèques (1)



■ Pharmacocinétique

- **Traverse le placenta : ??**
- **Demi-vie : « [...] variable, mais généralement de 24 heures »**

■ Rubrique 'Sécurité préclinique'

■ Rubrique 'Fertilité / Grossesse / Allaitement'



Les données...intrinsèques (2)

- Pharmacocinétique
- Rubrique sécurité préclinique : Données animales

« Les études de toxicité sur la reproduction menées chez le rat ont montré un effet de la paroxétine sur la fertilité des mâles et des femelles. Chez les rats, un accroissement de la mortalité des jeunes et un retard d'ossification ont été observés. Ces derniers effets sont probablement liés à une toxicité maternelle, et pas à une toxicité directe sur le fœtus/nouveau-né. »

- Rubrique 'Fertilité / Grossesse / Allaitement'



Les données...intrinsèques (3)

- Rubrique 'Fertilité / Grossesse / Allaitement'
Données Humaines

« Quelques études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de malformations congénitales, en particulier cardiovasculaires (communication interventriculaire et interauriculaire) chez les enfants de mère traitée par la paroxétine pendant le 1^{er} trimestre de grossesse. Le mécanisme n'est pas connu. Ces données suggèrent que le risque d'avoir un enfant avec une malformation cardiovasculaire est inférieur à 2 % pour une mère exposée à la paroxétine, alors que le taux attendu de ce type d'anomalie est d'environ 1 % dans la population générale.

Des données épidémiologiques semblent indiquer que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, particulièrement en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAPP) chez le nouveau-né. Le risque observé était d'environ 5 cas pour 1000 grossesses. Dans la population générale, le risque d'HTAPP chez le nouveau-né est de 1 à 2 cas pour 1000 grossesses.

La paroxétine ne sera utilisée pendant la grossesse que si elle est strictement nécessaire. Le médecin devra évaluer l'intérêt d'un traitement alternatif chez une femme enceinte ou envisageant de l'être. Une interruption brutale du traitement doit être évitée au cours de la grossesse (cf Posologie et Mode d'administration : Symptômes de sevrage observés lors de l'arrêt de la paroxétine).

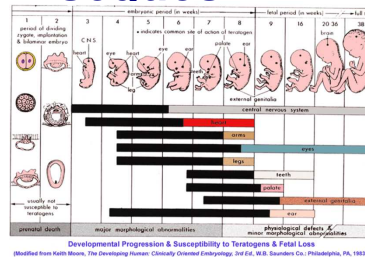
Une surveillance du nouveau-né devra être effectuée si l'utilisation de la paroxétine est poursuivie jusqu'en fin de grossesse, particulièrement au 3^e trimestre.

Les symptômes suivants peuvent survenir chez le nouveau-né après administration de paroxétine chez la mère pendant le 3^e trimestre de la grossesse : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, instabilité de la température, difficulté d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, hyperréflexie, tremblements, nervosité, irritabilité, léthargie, pleurs permanents, somnolence et troubles du sommeil. Ces symptômes peuvent être dus soit à des effets sérotoninergiques soit à des symptômes de sevrage. Dans la majorité des cas, ces symptômes surviennent immédiatement ou presque après l'accouchement (moins de 24 heures). »



Les données...extrinsèques

- Période d'exposition : toute la grossesse



- Facteurs de risque : **antécédent de rechute à l'arrêt**
- Contexte :
 - **Grossesse désirée**
 - **Mauvaise expérience lors de la première grossesse : stress +++**
 - **Plusieurs avis différents et alarmants... (Psychiatres, Gynécologue, Internet)**

Au total

- **Risque ?**
 - Faible
 - Surveillance possible

- **Bénéfice ?**
 - Important
 - Absence d'alternative

Synthèse

- **Prise en charge** efficace
- Ne pas arrêter brutalement
- Ne pas alarmer

- **Choix de l'IRS à discuter dans le respect de l'AMM**
(Q : *allaitement* ?)

- Information équipe pédiatrique à la maternité car **risque de manifestations néonatales nécessitant une prise en charge adaptée**

Mme P, 32 ans, ancienne toxicomane, consulte le 09/01/2013 dans le cadre d'une découverte de grossesse (date des dernières règles imprécise estimée à mi-octobre).

Elle fume environ 3 cigarettes par jour et ne consomme pas d'alcool...

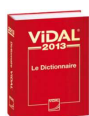
Elle est traitée (et bien équilibrée) pour la prise en charge d'un épisode dépressif avec une composante anxieuse importante par: cyamémazine (Tercian®), minalcipran (Ixel®), et bromazépam (Lexomil®).

Que faites-vous?

Les données

Données intrinsèques : Cyamémazine

■ Vidal :



- Traverse le placenta ?
- ½ vie d'élimination : 10 heures (+ élimination urinaire métabolites pendant 72 h)
- Rubrique grossesse : « Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse pour éviter toute décompensation. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse. L'utilisation de la cyamémazine est possible, quel que soit le terme de la grossesse, et les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés ».

■ Données animales : ? **Autres neuroleptiques phénothiazines**

■ Données humaines :

- L'analyse des grossesses exposées n'a révélé aucun effet malformatif particulier de la cyamémazine.
- Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont Tercian), pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque d'événements indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en terme de sévérité et de durée après la naissance.
- Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, troubles de l'alimentation.

- Peu de données car neuroleptique commercialisé dans peu de pays
- Autres NRL mieux évalués pendant la grossesse mais indiqués dans les états psychotiques (halopéridol, chlorpromazine, olanzapine)
- Peut entraîner des EI chez la mère
 - Cardiovasculaires, atropiniques : hypotension, troubles du rythme
 - Extra-pyramidaux : dyskinésies, ...
 - correcteurs anti-cholinergiques déconseillés pendant la grossesse
 - métaboliques (hyperglycémie, diabète)

A surveiller

Les données

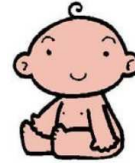
Données extrinsèques :

- Période d'exposition:
 - **cyamémazine** : du ? Jusqu'au terme + 7 demi-vies (70 h soit environ 3 jours)
 - **minalcipran** : du ? Jusqu'au terme + 7 demi-vies (56 h)
 - **bromazépam** : du ? Jusqu'au 09/01/2013 (remplacé par oxazépam) + 7 demi-vies (168 h soit environ 6 jours)
 - Nouveau-né exposé à la naissance pendant 7 demi-vies (ou plus car voies de métabolisation immatures)
- Facteurs de risque :
 - découverte tardive (12 SA)
 - antécédents de toxicomane

Effets indésirables néo-natals

- Liés à une exposition en fin de grossesse
- Symptômes +/- transitoires

Liés à la pharmacodynamie des NRL



- **Atropiniques** (majorés si association avec anti-parkinsoniens)
 - Tachycardie, hyperexcitabilité, troubles respiratoires, retard à l'émission du méconium, distension abdominale
- **Extra-pyramidaux**
 - Hypertonie, trémulations
- **Sédation**

Neuroleptiques et grossesse : idées force

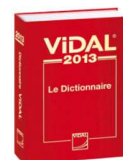
- Tous les neuroleptiques passent la barrière fœto-placentaire
- Absence de données en faveur d'un effet tératogène
- Ne pas arrêter brutalement le traitement (risque de déstabiliser une pathologie bien équilibrée)
- Neuroleptiques typiques : suivi à long-terme rassurant
 - A privilégier si instauration d'un traitement pendant la grossesse
- Si traitement poursuivi jusqu'à la fin de la grossesse :
 - Maintenir une posologie efficace
 - **informer l'équipe de la maternité**



RISQUE D'EFFETS
INDESIRABLES NEO-NATALS
+++

1. Une FIV est envisagée chez Mme F...âgée de 28 ans, traitée par Lithium depuis 2 ans et équilibrée. Elle vous demande quels sont les risques liés à la prise de ce médicament et si un changement de traitement doit être envisagé?

Les données...



■ Données intrinsèques :

• Vidal :

- **traverse le placenta**
- **Demi-vie: 24h**
- **Rubrique grossesse :**

En clinique, les données disponibles concernent des études de petite taille, de qualité méthodologique inégale. Cependant, elles vont dans le sens d'une **élévation du risque de malformations, essentiellement cardiaques**, associée à l'exposition au lithium in utero. Toutefois, en raison des limites des études et de leurs résultats parfois discordants, le risque ne peut être quantifié précisément. En tout état de cause, il est inférieur à 10 %.

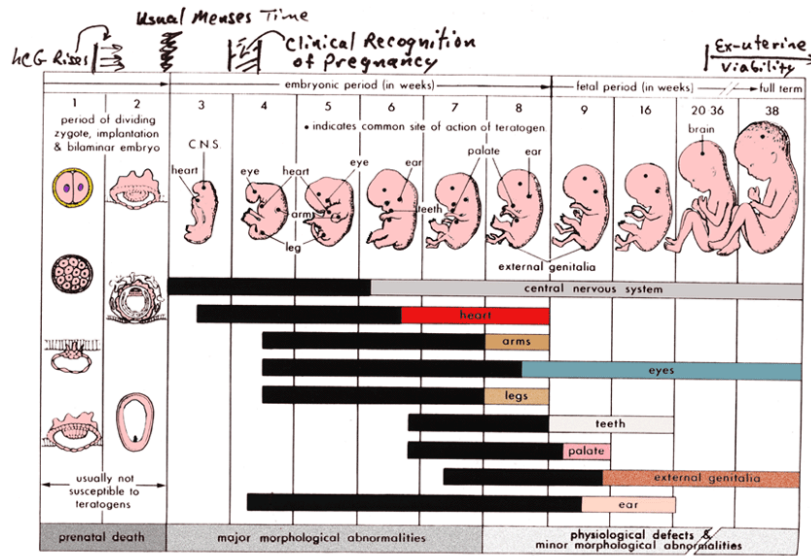
Chez une femme bien équilibrée souhaitant un enfant, la poursuite du traitement est possible en cours de grossesse moyennant un dépistage échocardiographique foetal.

Si l'état maternel le permet, on peut aussi envisager un arrêt de traitement jusqu'à la fin du second mois de grossesse... Il est préférable de procéder à un arrêt du lithium sur une dizaine de jours plutôt que de l'arrêter brutalement. Compte tenu de la demi-vie du lithium, la dernière prise doit intervenir 5 jours avant le début de l'organogenèse cardiaque, c'est-à-dire avant le 16 jour post-conceptionnel (4 semaines d'aménorrhée et 2 jours). Le lithium pourra être réintroduit après le 50 jour post-conceptionnel (9 semaines d'aménorrhée)...

Surveillance maternelle : ...

Surveillance du nouveau-né : ... Quelques cas isolés de **troubles néonataux réversibles** sont rapportés (cardiaques, rénaux et thyroïdiens). Il est donc souhaitable de surveiller les fonctions cardiaque, rénale et thyroïdienne du nouveau-né...

Les données...



Alternatives médicamenteuses

- Acide valproïque
- Carbamazépine

- Lamotrigine
- Olanzapine



Acide valproïque

(DEPAKINE®, DEPAKOTE®, DEPAMIDE®, MICROPAKINE®)



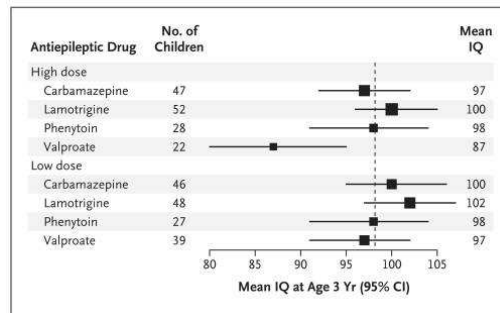
2% des cas (x40 / population générale)

Facteur de risque : dose > 1g/j

Période critique : 4 à 6SA

- Meador KJ et al N Engl J Med. 2009 Apr 16;360(16):1597-605.

Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs.



- Troubles de l'hémostase → bilan maternel + nouveau-né

Conclusion

- **Poursuite Lithium avec**
 - surveillance échographique
 - Surveillance néonatale (cœur, thyroïde...)
- **Arrêt Lithium puis reprise après formation cœur (J50)**

Attention 1/2 vie
- **Changement médicament**

Tératogènes et foetotoxiques à connaître...

ABSOLUMENT!



Ne JAMAIS Prescrire ou délivrer à une femme enceinte...



CAUSES BIRTH DEFECTS

DO NOT GET PREGNANT

Embryopathie due à l'exposition aux rétinoïdes

Retinoic acid embryopathy: notice the malformed external ear as well as hydrocephaly and microtia (Smith 1982).

Isotretinoïne (Curacné®) : contraception pendant et 1 mois après arrêt
Alitretinoïne (Toctino®) : contraception pendant et 1 mois après arrêt
Acitrétine (Soriatane®) : contraception pendant et 2 ans après arrêt

**Ni «-Pril» ni «-Sartans»
ni «-kirène »**



- Insuffisance rénale fœtale
- Oligoamnios voire anamnios
- Mort in utero
- Insuffisance rénale néonatale
- Retard d'ossification des os du crâne



- Arrêt du traitement pendant la grossesse
- Surveillance ante-natale et néonatale si exposition
- CI au 2ème et 3ème trimestre

AINS en fin de grossesse

- Insuffisance rénale fœtale et/ou néonatale, transitoire ou définitive pouvant entraîner la mort
- Constriction in utero du canal artériel pouvant entraîner :
 - une mort fœtale in utero
 - une insuffisance cardiaque et/une hypertension artérielle pulmonaire parfois mortelle

CI à partir du 6ème mois de grossesse

Eviter le plus possible de prescrire ...



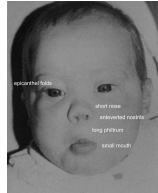
■ Valproate:

- DEPAKINE®, DEPAKOTE®, DEPAMIDE®, MICROPAKINE®

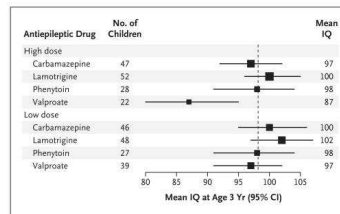
Anomalie de fermeture du tube neural



Dysmorphie :



Diminution du QI



ANTICOAGULANTS ORAUX

«Warfarin fetal syndrome»:

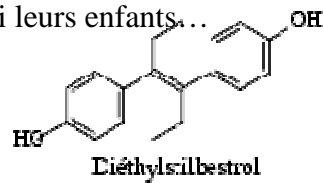


Fetal Warfarin Syndrome: infant with hypoplastic nose, flat face and low nasal bridge as well as altered calcification (Smith 1982).

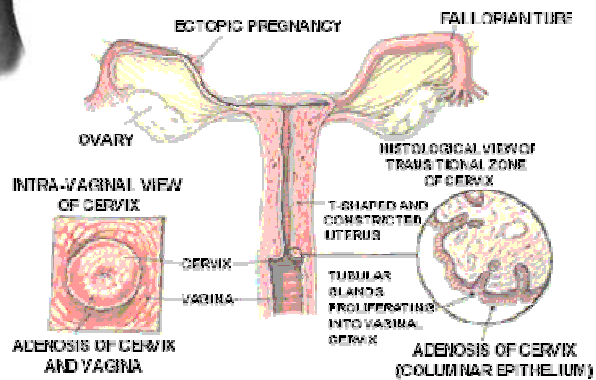
Savoir qu'il faut surveiller en particulier...



Les « filles du Distilbene mais aussi leurs enfants...



ABNORMALITIES DUE TO DES EXPOSURE



Les médicaments pouvant entraîner un Syndrome d'imprégnation ou de sevrage ...en particulier les psychotropes



Conclusion

- **Données intrinsèques :**
 - Les données cliniques évoluent avec le temps
- **Données extrinsèques :**
 - Chaque cas est particulier...
- **Unité « médicament grossesse et allaitement »
CRPV Midi-Pyrénées**
 - ☎ 05 61 25 51 12
 - ✉ medrepro@cict.fr
 - www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr