

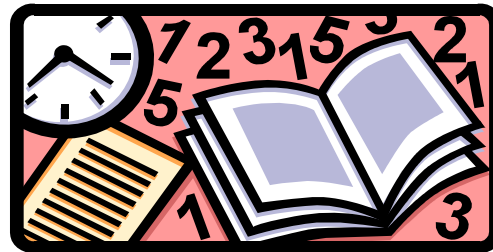
ALLAITEMENT ET PRATIQUES
En Languedoc- Roussillon, Provence,
Alpes Côte d'Azur, Corse, Monaco
20 novembre 2009

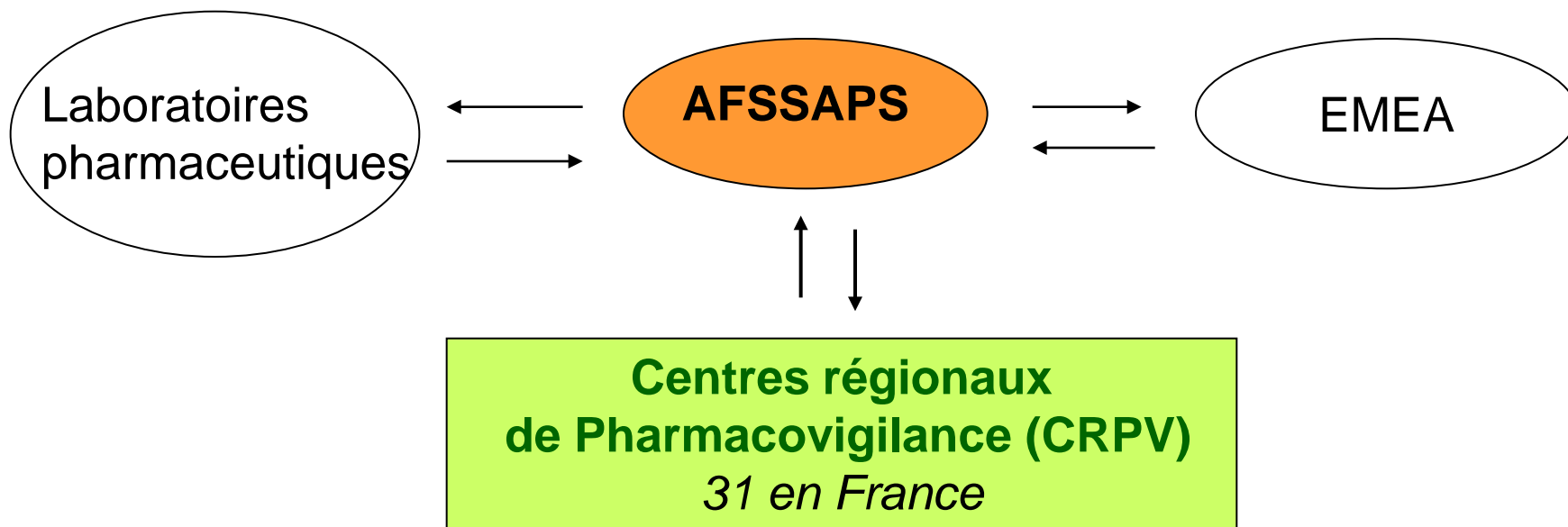
Médicaments et allaitement

- Rôle d'un centre de pharmacovigilance (CRPV)
- Problématique des psychotropes

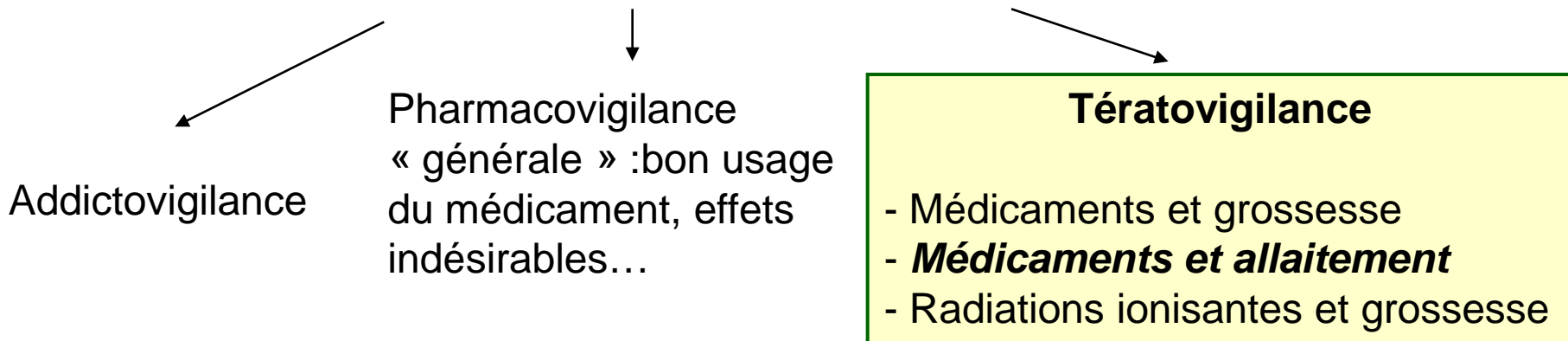
M-A Thompson-Bos
CRPV du Languedoc-Roussillon
Hôpital Lapeyronie, CHU, Montpellier

Rôle des Centre Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)

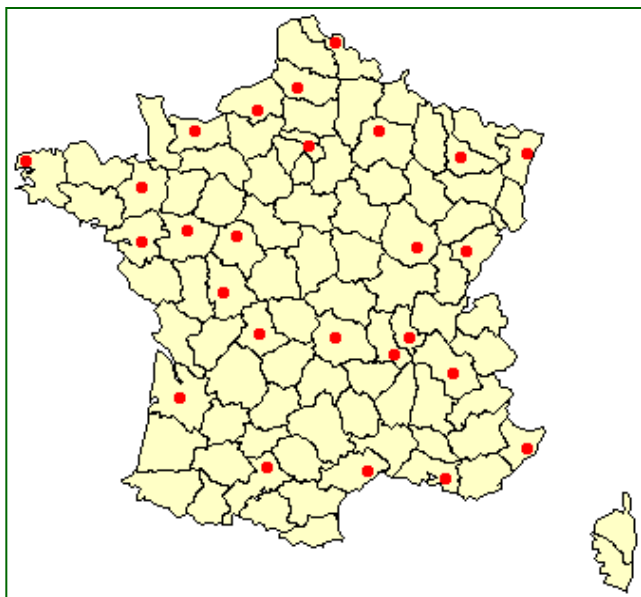




- **Mission de recueil, d'évaluation et de transmission des effets indésirables liés aux médicaments**
- **Mission d'information et de renseignements pour les professionnels de**

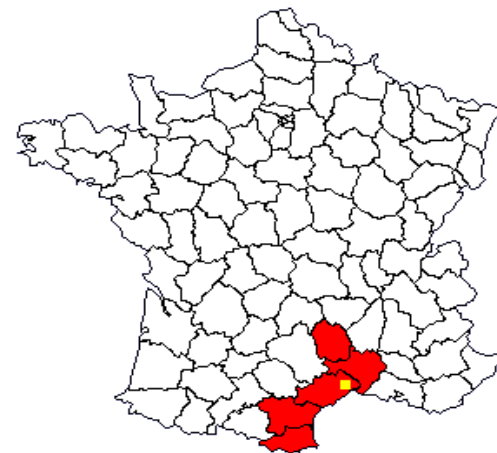


Localisation des CRPV



Hôpital Lapeyronie
371 avenue du Doyen
Gaston Giraud
34295 Montpellier cedex 5

tél: 04 67 33 67 57
Fax : 04 67 33 67 51
E-mail :
pharmacovigilance@chu-montpellier.fr

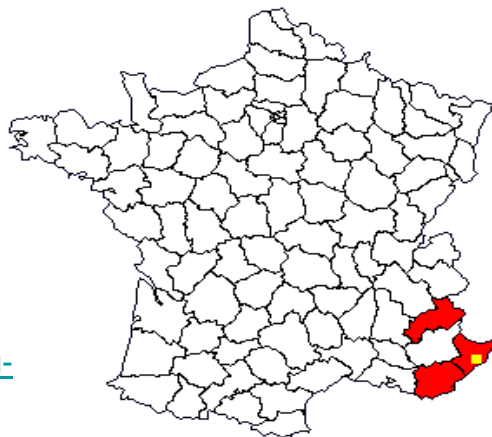


11 Aude - **30** Gard - **34** Hérault
48 Lozère - **66** Pyrénées-Orientales

Hôpital de Cimiez
BP 1179
06003 Nice cedex 1

Tél: 04 92 03 47 08
Fax : 04 92 03 47 09

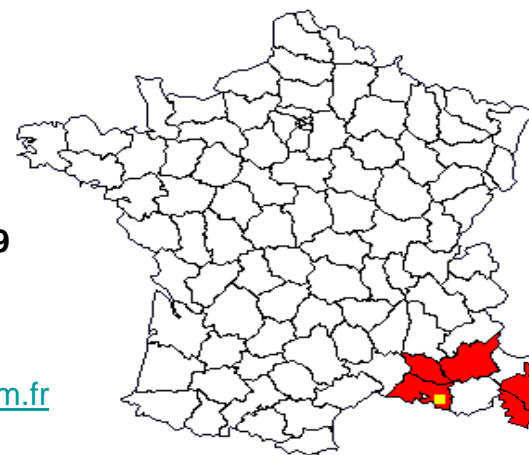
E-mail :
pharmacovigilance@chu-nice.fr



06 Alpes maritimes - **05** Hautes Alpes
83 Var

Hôpital Salvator
249 boulevard Sainte
Marguerite
13274 Marseille cedex 9

Tél : 04 91 74 75 60
Fax : 04 91 74 07 80
E-mail : mjpastor@ap-hm.fr



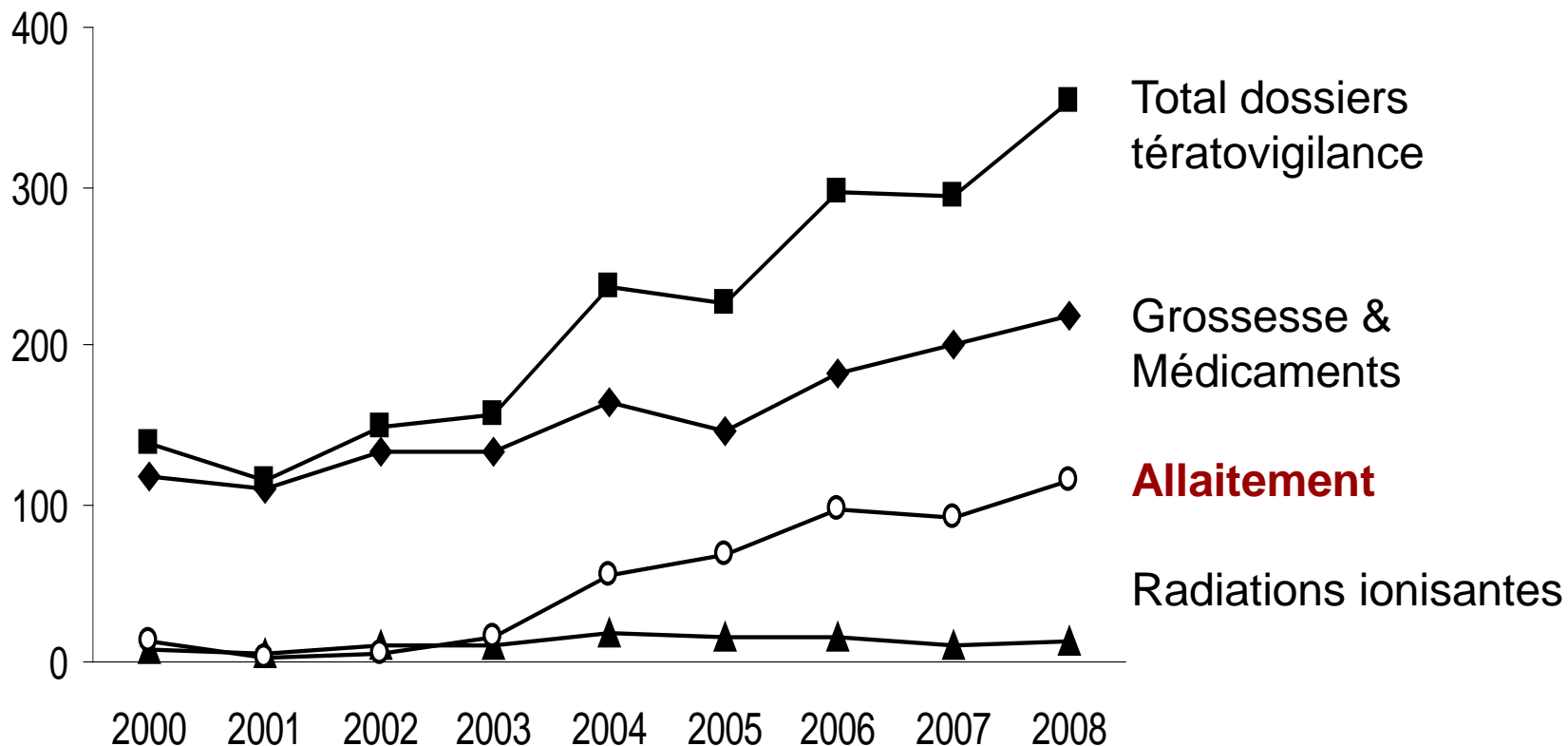
04 Alpes de Haute Provence
13 Bouches du Rhône **84** Vaucluse
2A Corse du Sud **2B** Haute Corse

Médicaments, grossesse, allaitement:

**exemple du CRPV
du Languedoc-Roussillon**

Evolution des appels du secteur tératovigilance au CRPV du Languedoc-Roussillon

Nombre
de dossiers



Activité du CRPV Languedoc-Roussillon en matière de tératovigilance/allaitement

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	<i>2009 (17 nov)</i>
Nombre total d'appels en tératovigilance	148	157	237	227	295	294	353	350
Nbre d'appels grossesse et médicaments/ radiations ionisantes	143	142	182	160	198	204	231	203
Nbre d'appels allaitement	5	15	55	67	97	90	114	147

Médicaments, grossesse et allaitement : les bons réflexes

→ S'assurer de la nécessité du traitement pour la patiente enceinte ou susceptible de l'être ou allaitante (PREVENTIF +++ si pathologie chronique).

⇒ rapport Bénéfice/Risque

→ Le (s) médicament (s) pose(nt)-t-il (s) un problème:

- en début de grossesse (téatogénicité au sens strict)?
- en fin de grossesse (foetotoxicité)?
- à la naissance?
- **pour l'allaitement maternel? *Aborder la question au début du 3^{ème} trimestre de grossesse***

→ Faut-il modifier, interrompre un traitement ? Si oui, à quel moment?

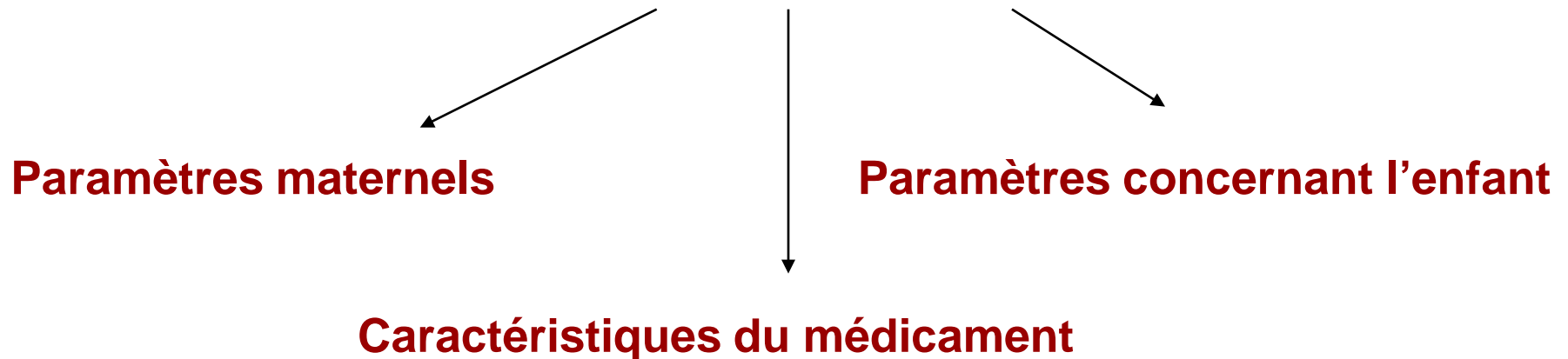
Allaitement et médicaments

Paramètres pour l'évaluation du passage des médicaments dans le lait maternel

Pour une réponse documentée, le raisonnement se base sur:

- **des données pharmacocinétiques**
- **des données d'observation clinique**

1. Données pharmacocinétiques



1.1 Paramètres maternels :

- nombre de molécules
- **posologie et concentration plasmatique maternelle** (*plus elle est élevée, plus la quantité présente dans le lait risque d'être importante*)
- **horaires de prise/ rapport au pic présumé de la molécule dans le lait** (*pic dans le lait décalé le plus souvent d'1 à 2h par rapport au pic plasmatique*)
- pathologie(s) : chronique, aiguë
- traitement déjà présent au cours de la grossesse, traitement chronique ou de courte durée

1. 2. Caractéristiques du médicament :

- demi-vie de la molécule (*conditionne l'élimination de la molécule*) ⇒ **privilégier demi-vie courte**

- présence de métabolites actifs (*et leur demi-vie*) ⇒ **attention à l'accumulation**

- capacité de passage de la molécule dans le lait

Le passage sera maximal pour les molécules:

- *peu liées aux protéines plasmatiques*

- **très liposolubles** ⇒ **psychotropes**

- *non ou peu ionisées*

- *dont le poids moléculaire est faible. (les molécules dont le PM est compris entre 500 et 800 Da sont peu susceptibles de traverser les membranes alvéolaires)*

Cependant : dans les 3 à 5 jours après l'accouchement, les espaces entre les alvéoles sont plus importants, permettant à de grosses molécules (Ig..) de passer dans le lait maternel.

1. 2. Caractéristiques du médicament :

- **biodisponibilité orale de la molécule** : si la biodisponibilité orale est faible, la molécule sera peu ou pas absorbée au niveau digestif chez l'enfant, même si elle est présente dans le lait

- profil de **toxicité de la molécule** (*immunosuppresseur...*)

- utilisation de la molécule chez le nouveau-né ou le nourrisson (*arguments rassurants*)

1.3. Paramètres concernant l'enfant: ses capacités d'élimination

→ **Facteurs de risque particuliers:**

- Les **nouveaux-nés**, pendant au moins la première semaine de vie et les prématurés ont des **fonctions d'élimination réduites** (*immaturité des systèmes enzymatiques*).
Les demi-vies sont souvent plus longues.
- Pathologie du nouveau-né pouvant affecter sa fonction hépatique ou rénale.
- Caractéristiques génétiques (*déficits enzymatiques...*)

1.4. Quelques indicateurs

→ ratio lait/plasma

$$L/P = \frac{\text{concentration du médicament dans le lait maternel}}{\text{concentration du médicament dans le plasma maternel}}$$

- Si $L/P < 1$: *taux minimum transmis dans le lait*
- Si $L/P > 1$: *indicateur que le médicament peut se concentrer dans le lait*

→ **estimation de la quantité journalière de médicament ingérée par l'enfant via le lait rapportée au poids** (calculée à partir des concentrations mesurées dans le lait et d'un volume de lait absorbé par l'enfant de 150 ml/kg/j).

Le plus souvent exprimé en % de la dose maternelle rapportée au poids (mg/kg)

$$\text{Relative Infant Dose (RID)} = \frac{C_{\text{max}}/l \times 0.150 \text{ l/kg/j}}{\text{Posologie maternelle (mg/kg/j)}}$$

RID < 10% : quantité reçue par l'enfant estimée faible

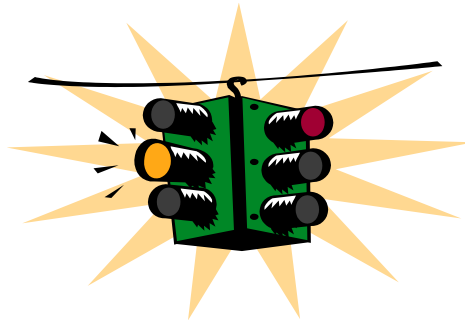
2: Données d'observation clinique: présence ou absence d'effets indésirables chez les enfants allaités

→ **Déterminantes par rapport à la pharmacocinétique** mais

- Nombre très limité de cas publiés
- Suivi des femmes allaitantes peu connu ⇒ **améliorer le retour d'information entre patientes, cliniciens et pharmacovigilance**
- Très peu de dosages chez des femmes allaitant et leurs enfants
 - techniques délicates
 - grande variabilité intra et inter-individuelle
 - nécessité de prélèvements sériques (chez la mère et chez l'enfant) et au niveau du lait

Dans la majorité des cas, l'exposition aux médicaments pour l'enfant via le lait maternel est faible ($\approx 1\%$ de la dose maternelle)

PROBLEMATIQUE DES PSYCHOTROPES



Les **psychotropes** dans leur très grande majorité ne sont pas des tératogènes puissants mais **sont tous susceptibles d'entraîner des manifestations néonatales**

Allaitement

⇒ **Problématique d'un traitement :**

- **au long cours (le plus souvent pendant la grossesse)**
- **souvent des associations de plusieurs molécules**
- **molécules sans indication pédiatrique, souvent lipophiles et à demi-vie longue**

⇒ ***en raison des caractéristiques pharmacodynamiques des psychotropes, il est le plus souvent inutile, voire potentiellement à risque pour l'équilibre de la mère de modifier un traitement juste avant la naissance***

Les antidépresseurs : *molécules sous surveillance*

- 1. Antidépresseurs ISRS:** ⇒ Prescription courante chez la femme enceinte (*l'utilisation des ISRS a doublé au cours des 10 dernières années dans l'année précédant la naissance, aux Pays-Bas* ⁽¹⁾)

1.1. Tératogénicité :

Une augmentation du risque de malformations cardiaques (anomalies au niveau du septum ⇒ communications) est évoquée pour **la paroxétine**.

Ce risque est cité pour les autres ISRS. Le risque global est estimé faible.

1.3. Risque de manifestations néonatales :

→ Effets sérotoninergiques et/ou syndrome de sevrage:

Délai d'apparition moyen : dès J1, J2

Manifestations : irritabilité, tremblements, convulsions, pleurs persistants, difficultés d'alimentation, troubles du sommeil, troubles respiratoires.

→ **Risque d'Hypertension Pulmonaire Persistante chez le NN (PPHN)** en cas d'utilisation d'ISRS en fin de grossesse (après la 20ème SG)

→ **Syndromes hémorragiques** chez le NN : *anomalie de l'agrégation plaquettaire, induite ou révélée par la déplétion de sérotonine intraplaquettaire due au traitement par ISRS?*

1.3. Allaitement sous ISRS: → Pas de corrélation grossesse/allaitement

La molécule la plus compatible avec l'allaitement : **la paroxétine (DEROXAT®)**

- ratio L/P très variable mais le plus souvent faible (0.056-1.3)
- RID faible (en moyenne 2.1%)
- indétectable au niveau sérique chez des enfants allaités
- $\frac{1}{2}$ vie : 24h ; pas de métabolite actif
- un seul cas d'effets indésirables rapportés (irritabilité)
- plusieurs études disponibles

Alternative : **la sertraline (ZOLOFT®)**

- ratio L/P faible (en moyenne 0.89)
- RID faible (en moyenne 2.2%)
- $\frac{1}{2}$ vie : 26h ; métabolite actif 10 fois moins puissant que la molécule mère
- détectable au niveau sérique chez quelques enfants allaités ; détection du métabolite (desmethylertraline) + freq
- un cas d'effet indésirable rapporté (sommolence)
- plusieurs études disponibles

1.3. Allaitement sous ISRS:

Allaitement déconseillé avec les autres ISRS :

- la fluoxétine (PROZAC®)

- $\frac{1}{2}$ vie : 4 à 6 jours ; métabolite actif, la norfluoxétine : 4 à 16 jours.

- le citalopram (SEROPRAM®)

- $\frac{1}{2}$ vie : 33h ; métabolite actif, le des méthylcitalopram. Détection ++ au niveau sérique chez les enfants. Effets indésirables

- l'escitalopram (SEROPLEX®)

→ taux plus importants dans le lait

→ détection au niveau sérique chez des enfants

→ $\frac{1}{2}$ vie longue

→ métabolites actifs

→ effets indésirables rapportés chez des enfants : difficultés d'alimentation, troubles digestifs, troubles du sommeil, irritabilité

1.3. Allaitement sous ISRS:

Allaitement déconseillé avec les autres molécules ISRS ou apparentées: *Beaucoup moins de données*

Les « mixtes » (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline), type **venlafaxine (EFFEXOR®)** :

- similitude avec les ISRS
- manifestations néonatales ++ (2)
- taux importants de la molécule et surtout son métabolite au niveau sérique chez des enfants allaités

2. Antidépresseurs tricycliques : la clomipramine (ANAFRANIL®)

→ **Pas de d'augmentation du risque tératogène** (*un doute soulevé par une étude sur la possibilité d'augmentation des malformations cardiaques*) ⁽³⁾

→ **Risque de manifestations néonatales :**

⇒ *Syndrome d'imprégnation atropinique, si le traitement est prolongé jusqu'à l'accouchement*: retard à l'émission du méconium, difficulté de mise en route de l'alimentation, rarement distention abdominale, hyperexcitabilité, tachycardie sinusale

⇒ *Syndrome de sevrage*

→ **Allaitement : considéré compatible**

- ratio L/P : 0.84-1.62
- RID : 2.8%
- pas d'effets indésirables rapportés
- recul d'utilisation
- ½ vie : 21h

Les anxiolytiques : benzodiazépines

→ **Pas de d'augmentation documentée du risque tératogène** Ce sont des molécules lipophiles : elles traversent facilement le placenta, surtout en fin de grossesse et passent facilement dans le lait maternel.

⇒ **Le problème essentiel est ainsi l'accumulation qui dépend de la demi-vie, de la dose et de la durée totale d'administration: grandes différences entre les molécules : éviter les posologies fortes et les prises prolongées au cours du 3^{ème} trimestre.**

- **Molécule de 1^{ère} intention: oxazépam (SERESTA®),** demi-vie courte (8h), absence d'effets tératogènes rapportés

→ **Risque de manifestations néonatales :**

⇒ « *Floppy infant syndrom* » = *Imprégnation toxique* : dans les heures suivant la naissance : dépression respiratoire, apnées, troubles de la thermorégulation, hypotonie

⇒ *Syndrome de sevrage* : plus tardif : hyperexcitabilité, trémulations, hypertonie

Allaitement : *déconseillé avec toutes les BZD.*

Eventuellement possible avec l'**oxazépam**, si prises ponctuelles, posologies faibles, sans association avec d'autres psychotropes

→ *Alternative possible : l'hydroxyzine (ATARAX®), antihistaminique sédatif ; vigilance cependant afin de détecter tout signe de somnolence, d'irritabilité... chez l'enfant.*

Taux attendu dans le lait entre 3h et 4h après la prise.

Un thymorégulateur : le lithium

-Térogène chez l'Homme au 1er trimestre : malformations du cœur et des gros vaisseaux (augmentation de l'incidence de la maladie d'Ebstein)

-Toxicité néonatale (4,5):

- hypotonie, cyanose, léthargie, hypoglycémie
- possibilité de **diabète insipide** (*inhibition de l'hormone anti-diurétique*)
- **goître et d'hypothyroïdie, transitoires.** (*concentration du lithium dans la thyroïde. Blocage de la captation de l'iode et diminution de la sécrétion des hormones thyroïdiennes*)
- **anomalies cardiaques transitoires fonctionnelles** : *bradycardie, régurgitation tricuspide, flutter auriculaire*

- Allaitement : contre-indiqué

- Lithium fréquemment retrouvé dans le sérum du nouveau-né allaité (*taux plasmatiques de l'enfant pouvant atteindre 30 à 40% des taux maternels*)
- Cas rapportés d'effets indésirables chez l'enfant (**hypotonie, anomalies du rythme cardiaque**)

4. Kozma C.. Am J Med Genetics 2005; 132A: 441-444

5. Frassetto F et al. Ann Pharmacother. 2002; 36(11): 1745-8

Autres thymorégulateurs

Attention à l'utilisation en psychiatrie d'autres molécules, appartenant à d'autres classes pharmacologiques

Exemple type : **l'acide valproïque (DEPAKINE®, DEPAMIDE®, DEPAKOTE ®)**
⇒ **Effets tératogènes reconnus** (*RCIU, anomalies cardiaques, du tractus urogénital, de fermeture du tube neural, risques de troubles du comportement (autisme?)*)

Allaitement: Possible mais surveillance NN

- Passage faible dans le lait (ratio L/P : 0.42 ; RID :0.68%)
- 1 cas de thrombocytopénie et d'anémie (dose-dépendant). ⇒

Surveillance de l'enfant: pâleur, hématomes, dosage enzymes hépatiques et plaquettes

Autre exemple : la **lamotrigine: LAMICTAL®** : **Allaitement fortement déconseillé** : concentrations sériques élevées chez tous les enfants allaités (RID moyenne : 22.7%)

Un cas rapporté d'épisodes d'apnée, dont un sévère (mère forte posologie, 850 mg/j ; arrêt des symptômes avec l'arrêt de l'allaitement)

Les neuroleptiques

Pas de tératogénicité démontrée mais:

- modalités de surveillance de la grossesse spécifiques
- manifestations néonatales possibles (troubles extrapyramidaux)
- encore peu de recul pour les nouvelles molécules

→ Les phénothiazines: type chlorpromazine(LARGACTIL®)

- Allaitement** :
- Molécule très sédative et demi-vie longue (30h)
 - 1 cas de léthargie, sédation rapporté chez 1 NN
 - Précaution ++ (*même si RID estimée à 0.25%*)

→ Les butyrophénones: type halopéridol (HALDOL®)

- Allaitement** :
- RID estimée : 0.2- 9.6%
 - Pas d'effets indésirables rapportés
 - Envisageable sous surveillance, au cas par cas si pas d'association à d'autres psychotropes et si posologie faible ; capacité de la mère pour surveiller son bébé

→ Les neuroleptiques atypiques

→ olanzapine (ZYPREXA ®)

Allaitement : envisageable (cas par cas)

- quelques études
- L/P : 0.38 ; RID : 0.3-1.6%
- pas d'effets indésirables rapportés
- $\frac{1}{2}$ vie : 32-37h
- surveillance car encore peu de recul et un cas rapporté de détection d'un taux significatif à l'âge de 4 mois chez un enfant

→ rispéridone (RISPERDAL ®)

Allaitement : données limitées

- L/P : 0.42 ; RID : 2.3-4.7%
- $\frac{1}{2}$ vie de la fraction active: 24h
- encore peu d'études
- détection au niveau sérique chez un enfant

Conclusion

- Beaucoup de temps (*années*) nécessaire après commercialisation d'un médicament pour connaître son impact sur la grossesse et l'allaitement : ISRS...
- **Les connaissances évoluent constamment et le conseil se fait au cas par cas**
- Anticiper les questions relatives à des manifestations néonatales et l'allaitement
- Collaboration cliniciens- pharmacovigilance à renforcer