Médicaments souvent demandés: évaluation des risques

Barbara Lardi

Le groupe de travail suisse de pharmacologie périnatale (SAPP) a consacré son deuxième congrès annuel aux médicaments fréquemment demandés pendant la grossesse et l'allaitement, tout en faisant l'objet de discussions. Faut-il arrêter la prise d'antidépresseurs pendant la grossesse? Comment les troubles du sommeil doivent-ils être traités? Quels antalgiques peuvent-ils être remis lors de fortes douleurs durant la naissance?

Des pharmaciens d'officine, médecins accoucheurs, néonatologues, pharmacologues cliniques, pédiatres, médecins de premier recours et sages-femmes ont traité de ces questions et de bien d'autres encore. Une sélection d'exposés est résumée ci-après.

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) pendant la grossesse et l'allaitement

(Dr méd. Christoph Schaefer, Dr méd. Antje Heck)

L'incidence élevée de dépressions pendant la grossesse (env. 20%) souligne l'importance d'un traitement sûr. Aux USA, 13% des femmes enceintes prennent un antidépresseur et la tendance ne fait que s'accroître. Autrefois, les tricycliques étaient considérés comme les produits de premier choix. Aujourd'hui, les ISRS sont néanmoins privilégiés. Lors de la prescription, il faut considérer que les épisodes dépressifs peuvent se répercuter négativement sur l'enfant et que 60% de toutes les femmes qui arrêtent leur antidépresseur durant la grossesse finissent par le reprendre. L'évolution de plus de 10 000 grossesses a été évaluée (sur la base entre autres de divers registres de

Tableau 1. Aperçu des ISRS les plus souvent utilisés pendant la grossesse et l'allaitement

Principe actif (spécialité)	Pharmacocinétique	Données	Exposition durant le 1er trimestre	Exposition durant le 3e trimestre	Nouveau-né	Allaitement	Effets à long terme
Sertraline	PTP: O/P = 0,33 (le plus faible des ISRS) $t_{½}$ = 24 h PM = 306 g/mol	bonnes	→ Augmentation du taux de fausses couches → Incidence légèrement supérieure de malformations, mais aucun lien avec malformations spécifiques	→ Grossesse plus courte → Event. augmentation des risques de saignement	Symptômes de sevrage, troubles de l'adaptation, hypertension pulmonaire persistante	acceptable	Déficits moteurs, sociaux, interactifs, autonomes, visuels, auditifs
Citalopram	Liposolubilité élevée VD élevé O/P = 0,83 $t_{½}$ = 33 h PM = 324 g/mol	bonnes	→ Aucune augmentation du taux de malformations par rapport aux autres ISRS	→ Grossesse plus courte → Event. augmentation des risques de saignement → Risque 4× supérieur d'ICU	Symptômes de sevrage, troubles de l'adaptation, sommeil agité	acceptable M/P 1,8 agitation ou somnolence	non disponible
Paroxétine	PTP: O/P = 0,42 $t_{½}$ = 24 h PM = 329 g/mol	bonnes	→ Malformations cardiaques évent. plus fréquentes qu'avec d'autres AD → Dose-dépendance	→ Grossesse plus courte → Event. augmentation des risques de saignement	Symptômes de sevrage, troubles de l'adaptation, évent. plus fréquents qu'avec d'autres ISRS	évent. oui	non disponible
Fluoxétine	PTP: O/P = 0,73 $t_{½}$ = 4-6 d métabolite actif norfluoxétine $t_{½}$ = 4-16 j PM = 310 g/mol	relativement bonnes	→ Petites malformations plus fréquentes → Augmentation du taux de fausses couches → Event. passer à un autre ISRS	→ Grossesse plus courte → Event. augmentation des risques de saignement → Davantage de petites malformations	Symptômes de sevrage, troubles de l'adaptation, prise de poids ralentie, évent. convulsions, hypertension pulmonaire persistante	relativement contre-indiqué M/P 0,25 cas d'enfants symptomatiques rapportés	QI, évolution du langage, évolution neurologique normale (–86 mon.)
Fluvoxamine	PTP: O/P = 0,78 $t_{½}$ = 17-22 h PM = 318 g/mol	moyennes	→ Données chiffrées trop faibles pour calculer le taux de malformations	→ Grossesse plus courte → Event. augmentation des risques de saignement	Symptômes de sevrage, troubles de l'adaptation, hypertension pulmonaire persistante	possible M/P = 0,3	non disponible

Abréviations: PTP = passage transplacentaire, O/P = concentration de sang dans la veine ombilicale/concentration veineuse plasmatique de la mère, $t_{½}$ = demi-vie, PM: poids moléculaire, VD = volume de distribution, ICU = intensive care unit, M/P = concentration dans le lait maternel/concentration plasmatique de la mère (tableau rédigé par A. Heck)

naissance), et aucun élément n'a permis de prouver qu'une exposition aux ISRS augmentait le nombre de malformations. Cependant, l'apparition de malformations particulières (p.ex. cardiaques) suite à la prise d'ISRS pendant le premier trimestre de grossesse ne peut être exclue.

Les ISRS provoquent chez un tiers des nouveau-nés des troubles du système nerveux central, des troubles gastro-intestinaux et des troubles respiratoires, qui sont généralement auto-limitants et sans conséquence pour l'évolution ultérieure de l'enfant. En principe, les ISRS sont acceptables pendant la grossesse. La sertraline et le citalopram sont considérés comme les produits de premier choix les mieux étudiés. Hormis la fluoxétine, aucune substitution n'est utile avec les autres représentants de ce groupe à condition toutefois que les patientes soient dans un état stable (voir tableau 1). Les associations de traitement devraient néanmoins être évitées (p.ex. incidence quatre fois supérieure de défaut du septum lors d'administration combinée d'ISRS).

Les ISRS sont éliminés dans le lait maternel, sans toutefois atteindre la concentration plasmatique maternelle. Les substances à longue demi-vie présentant des métabolites actifs sont particulièrement inappropriées. La paroxétine et la sertraline en monothérapie paraissent relativement sûres pendant l'allaitement; la fluoxétine doit être évitée (voir tableau 1).

Luminothérapie comme alternative?

(Dr méd. Ulrike Frisch)
Une luminothérapie quotidienne (7000 lux, 1 heure par jour pendant au moins cinq semaines) ou une promenade le matin tôt peut constituer une alternative sûre et efficace au traitement de la dépression pendant la grossesse. Pour plus d'informations, consulter le site www.chronobiology.ch ou www.cet.org.

Benzodiazépines pendant la grossesse

(PD Dr méd. Stefan Russmann)
Les femmes enceintes souffrent souvent de troubles du sommeil pendant la grossesse. La sécurité des benzodiazépines est donc une question importante. D'après des rapports de cas et l'analyse de registres de naissance, l'exposition à des benzodiazépines en début de grossesse peut avoir des effets tératogènes (bec-de-lièvre, malformations cardiaques, hernie inguinale, etc.). Près d'un tiers des patientes traitées par benzodiazépines prennent également un antidépresseur. Ceci complique donc l'évaluation de telles études.

Lors d'exposition péripartum, des troubles fonctionnels ont été décrits après la naissance. Ils incluent une dépression respiratoire, le syndrome de l'enfant «mou» («floppy infant syndrom»), des symptômes de sevrage et des crises convulsives. Ces effets indésirables sont réversibles, s'expliquent par le mécanisme d'action des benzodiazépines et sont bien documentés. A supposer qu'il existe, le risque tératogène des benzodiazépines, bien que controversé, semble toutefois faible. Il n'existe aucune donnée clinique fiable permettant de comparer la tératogénité des diverses benzodiazépines. Il faudrait si possible éviter de les utiliser pendant la grossesse. Après analyse soigneuse de la balance bénéfice-risques, une utilisation isolée est néanmoins envisageable. Les causes traitables doivent alors être exclues (p.ex. carence en fer lors de syndrome des jambes sans repos («restless-legs-syndrome»). En outre, il faut considérer la pertinence de l'indication (troubles du sommeil, dépendance, épilepsie) ainsi que le risque en cas de non-traitement.

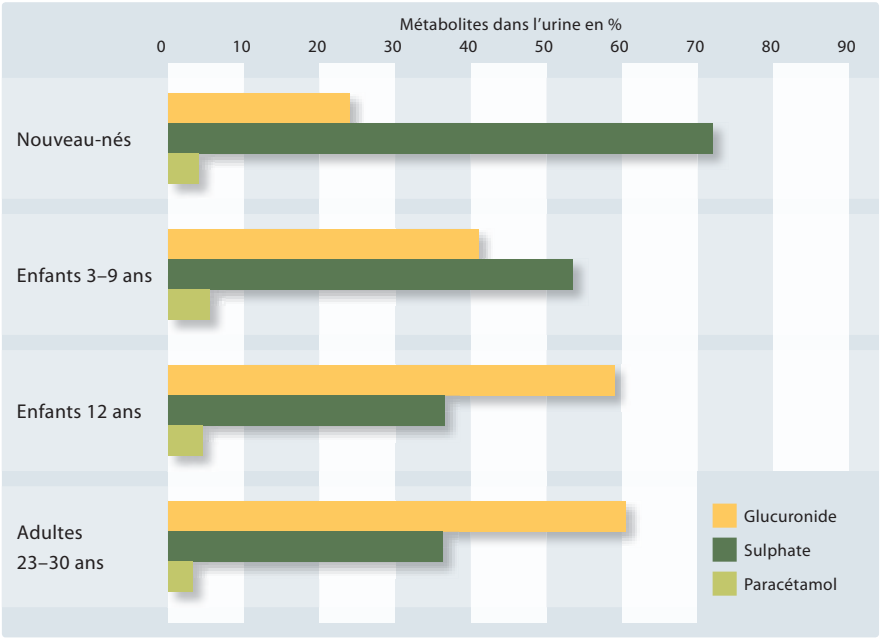
Valériane pendant la grossesse

(Prof. Dr sc. nat. Beat Meier)
Aucun risque n'a été observé lors de son utilisation durant la grossesse (aucune étude systématique n'a cependant jamais été organisée). Les tisanes, les teintures et les extraits d'alcool ne contiennent aucun des valépotriates éventuellement nuisibles. Comme les troubles du sommeil pendant la grossesse s'expliquent plus par des causes physiques ou psychiques et moins par une architecture du sommeil perturbée, l'efficacité de la valériane lors de troubles du sommeil durant la grossesse est remise en question.

Codéine et paracétamol pendant la naissance

(Dr Alice Panchaud, PhD, Dr méd. Hugo Kupferschmidt)
La mort subite d'un nourrisson allaité dont la mère recevait un traitement à la codéine a soulevé de nombreuses questions (pour plus de détails, consulter le site www.sappinfo.ch → Aktuell, de même que le pharManuel 2010, p. 145). En Suisse, l'association de paracétamol et de codéine n'est habituellement pas prescrite pour l'analgésie en postpartum. Le premier choix doit porter sur le paracétamol ou un AINS (de préférence ibuprofène). Tous les antalgiques à mécanisme d'action central recèlent un risque de dépression respiratoire; la codéine, la morphine, le fentanyl et le tramadol sont les substances les mieux documentées. Il

Fig. 1: Différences de métabolisation du paracétamol chez les enfants et les adultes



n'existe donc pas d'alternative plus sûre pour le traitement de fortes douleurs (de niveau 2 et 3). Si l'utilisation de codéine est indispensable dans ces circonstances, la substance doit être prise après l'allaitement, le nourrisson allaité doit être étroitement surveillé et la mère doit connaître les éventuelles manifestations toxiques. Une administration prolongée de codéine est déconseillée.

Prudence:

→ Antitussifs contenant de la codéine et disponibles en automédication

→ Chez les enfants, la plupart des intoxications au paracétamol sont dues à des erreurs de médication: p. ex. suppositoire destiné aux frères et sœurs plus âgés, intervalle de dosage trop court, association de plusieurs préparations contenant du paracétamol, etc.

Le paracétamol est considéré comme sûr pendant la grossesse et l'allaitement. Chez le nouveau-né, la glucuronidation et le métabolisme oxydatif du paracétamol (responsable de la formation de métabolites toxiques) sont restreints (voir Fig. 1). Ceci prolonge fortement la demi-vie (entre 10 et 37 heures), mais n'a pratiquement aucune incidence sur la toxicité. Il est intéressant de constater que le paracétamol est moins toxique chez les nourrissons que chez les adultes (dose-limite: 200 mg/kg versus 150 mg/kg). Les enfants entre 6 et 10 ans métabolisent le paracétamol de manière similaire aux adultes. En cas de fièvre et de malnutrition, la demi-vie se prolonge toutefois aussi. De graves intoxications chez les enfants sont heureusement très rares malgré l'utilisation fréquente de paracétamol. Les surdosages sont dans tous les cas (grossesse, allaitement, enfants, adultes) traités au moyen de N-acétylcystéine. ▮

Le prochain congrès SAPP consacré au traitement des maladies infectieuses aura lieu le 9 décembre 2010 à l'USZ (auditoire U West, près de l'entrée USZ, bâtiment principal).

Liens utiles

www.sappinfo.ch (Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Perinatale Pharmakologie)

www.swisstis.ch (Swiss Teratogen Information Service)

www.pharmakologie.usz.ch (→ health professionals → Dienstleistungen → Medikamenteninformationsdienst)

Adresse de correspondance

Dr sc. nat. Barbara Lardi-Studler
Apothekerstr. 16
8610 Uster
E-mail: barbara.lardi@gmail.com

Relecture

Dr méd. Antje Heck, spécialiste FMH
Psychiatrische Klinik Königsfelden
mediQ – Qualitätszentrum für Medikamentensicherheit und Diagnostik
Psychopharmakologischer Konsiliardienst in Schwangerschaft und Stillzeit
Postfach 432
CH-5201 Brugg
E-mail: antje.heck@pdag.ch