

28 mars 2015

# « Addict » et enceinte

**Audrey Maurand (interne)**

**Justine Benevent (interne)**

**Isabelle Lacroix (PH)**

**Christine Damase-Michel (MCU-PH)**

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



# Le pré-test...



**Les cas...**



## **Madame D, ...**

- **Née en 1985, 1 enfant de 2 ans**
- **DDR : 22 février 2015**
- **Elle a un retard de règles d'une semaine et le test de grossesse qu'elle a réalisé est positif.**
- **Elle a une hypothyroïdie pour laquelle elle est traitée par Levothyrox<sup>o</sup>.**
- **Elle prend depuis 1 mois et demi du bupropion (Zyban<sup>o</sup>) pour un sevrage tabagique.**

**Elle vous demande quels sont les risques liés à la prise de ce médicament et si un arrêt ou un changement de traitement doit être envisagé?**

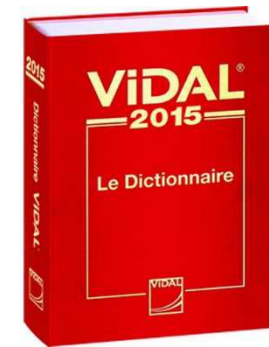
## ■ **Données intrinsèques au médicament :**

- **Pharmacocinétique :**

- **Passage transplacentaire: oui**

- **Demi-vie : Période d'exposition  $\neq$  Période de prise**

**Bupropion: 20h – métabolites: 20-33-37h**



## ■ **Données intrinsèques au médicament :**

- **Pharmacocinétique :**

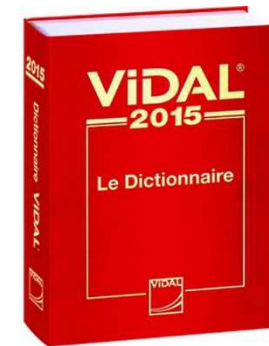
- **Passage transplacentaire: oui**

- **Demi-vie : Période d'exposition  $\neq$  Période de prise**

**Bupropion: 20h – métabolites: 20-33-37h**

- **Données de toxicologie de la reproduction**

**Non tératogène**



## ■ **Données intrinsèques au médicament :**

- **Pharmacocinétique :**

- **Passage transplacentaire: oui**
- **Demi-vie : Période d'exposition ≠ Période de prise**

**Bupropion: 20h – métabolites: 20-33-37h**

- **Données de toxicologie de la reproduction**

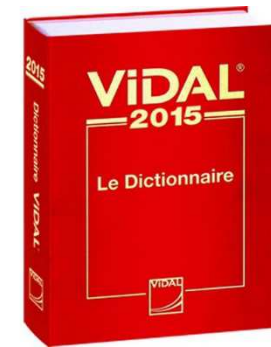
**Non tératogène**

- **Données cliniques : « le hasard ou la nécessité »**

**Vidal: Etude rétrospective sur + de 1000 grossesses: pas d'augmentation du risque tératogène.**

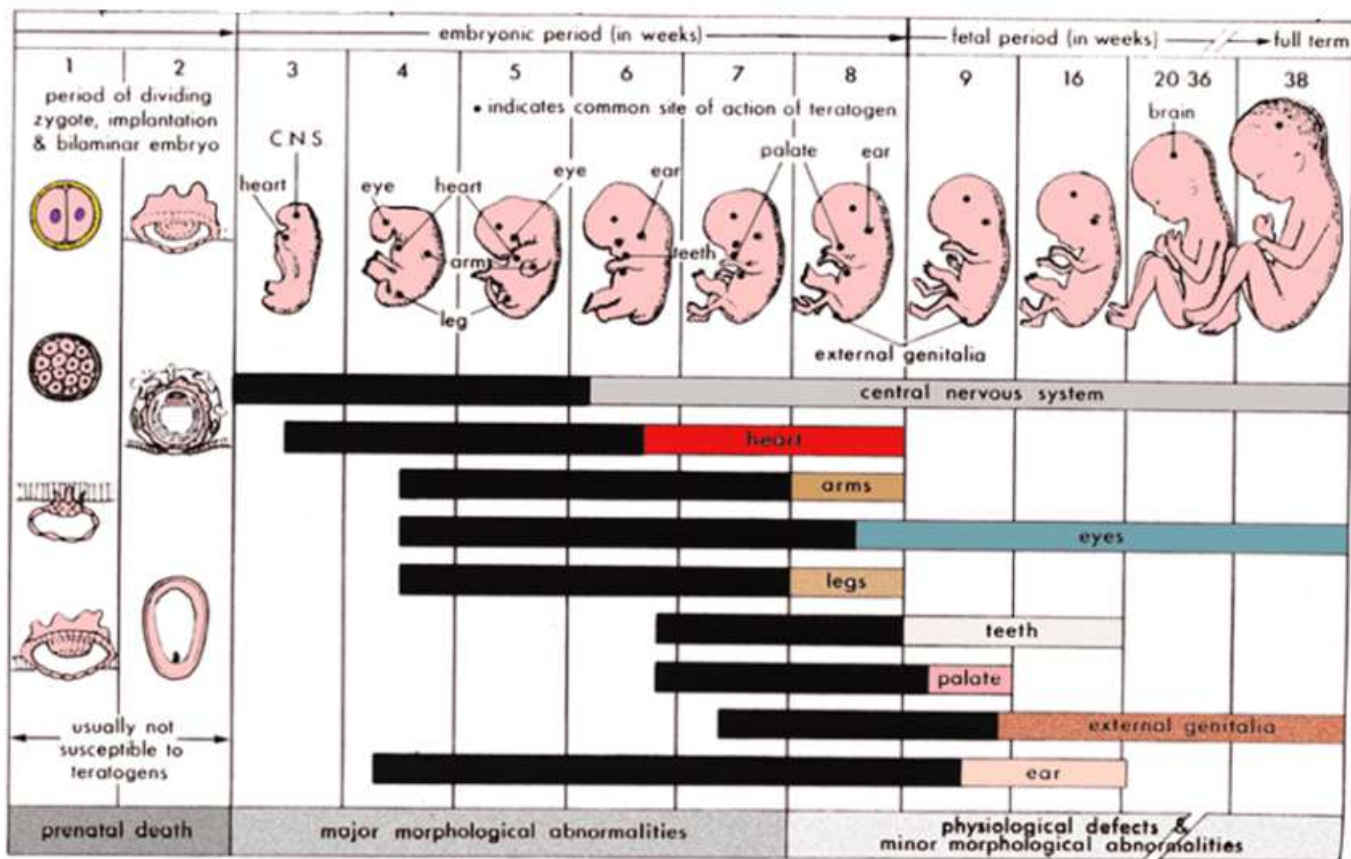
### **Littérature:**

- **Registre Firme: 1005 grossesses (taux malformation: 3,6%, malformations cardiovasculaires?)**
- **Etude rétrospective comparative (136 exposées vs 136 témoins): pas de risque tératogènes ↗ (groupe témoin?)**
- **Etude cas-témoins (6853-5869): légère ↗ du risque de malformations cardiovasculaires**



## ■ Données extrinsèques :

- Période d'exposition



Developmental Progression & Susceptibility to Teratogens & Fetal Loss

(Modified from Keith Moore, *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 3rd Ed., W.B. Saunders Co.: Philadelphia, PA, 1983.)

- Facteurs de risque





Tabac

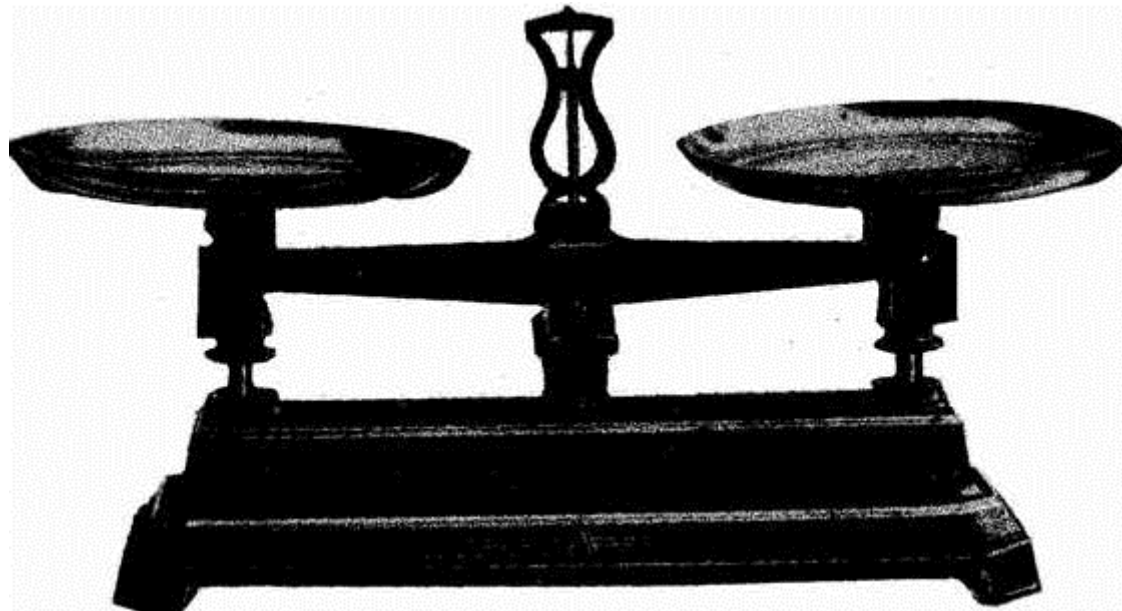
Nicotine



Bupropion Zyban°



Varénicline Champix°





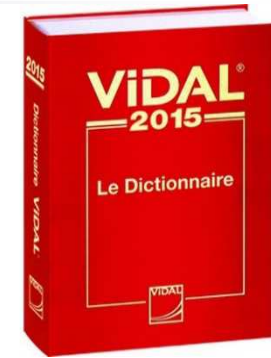
## **Mme M...**

- **31 ans**
- **VHC +**
- **Consommation Skenan<sup>o</sup> (morphine) + héroïne**
- **10 cigarettes/j**
  
- **Elle vient consulter à 10 SA. Elle vient de découvrir sa grossesse. Elle s'inquiète pour le bébé mais n'arrive pas à décrocher...**



## **Mme M...**

- **Vous demande votre avis sur les risques d'avoir un bébé malformé.**
- **Vous demande de l'aide pour la prise en charge de sa dépendance car elle voudrait arrêter.**
- **Voudrait savoir s'il peut y avoir d'autres problèmes pour son bébé...**



## ■ **Données intrinsèques au médicament :**

### ● **Pharmacocinétique :**

- **Passage transplacentaire: oui**
- **Demi-vie : Période d'exposition ≠ Période de prise**

**Morphine, Héroïne :** courte, max 2-3h donc – de 24h après la dernière prise

### ● **Données de toxicologie de la reproduction**

**Héroïne :** Non tératogène chez hamster, augmentation risque anomalies du tube neural chez souris

**Morphine :** Tératogène chez souris, hamster mais pas rat et lapin

### ● **Données cliniques : « le hasard ou la nécessité »**

**Héroïne :** Cas rapportés, difficulté d'interprétation (témoins?)

Augmentation complications : prématurité, RCIU, mortalité périnatale, risque mort subite, syndrome de sevrage

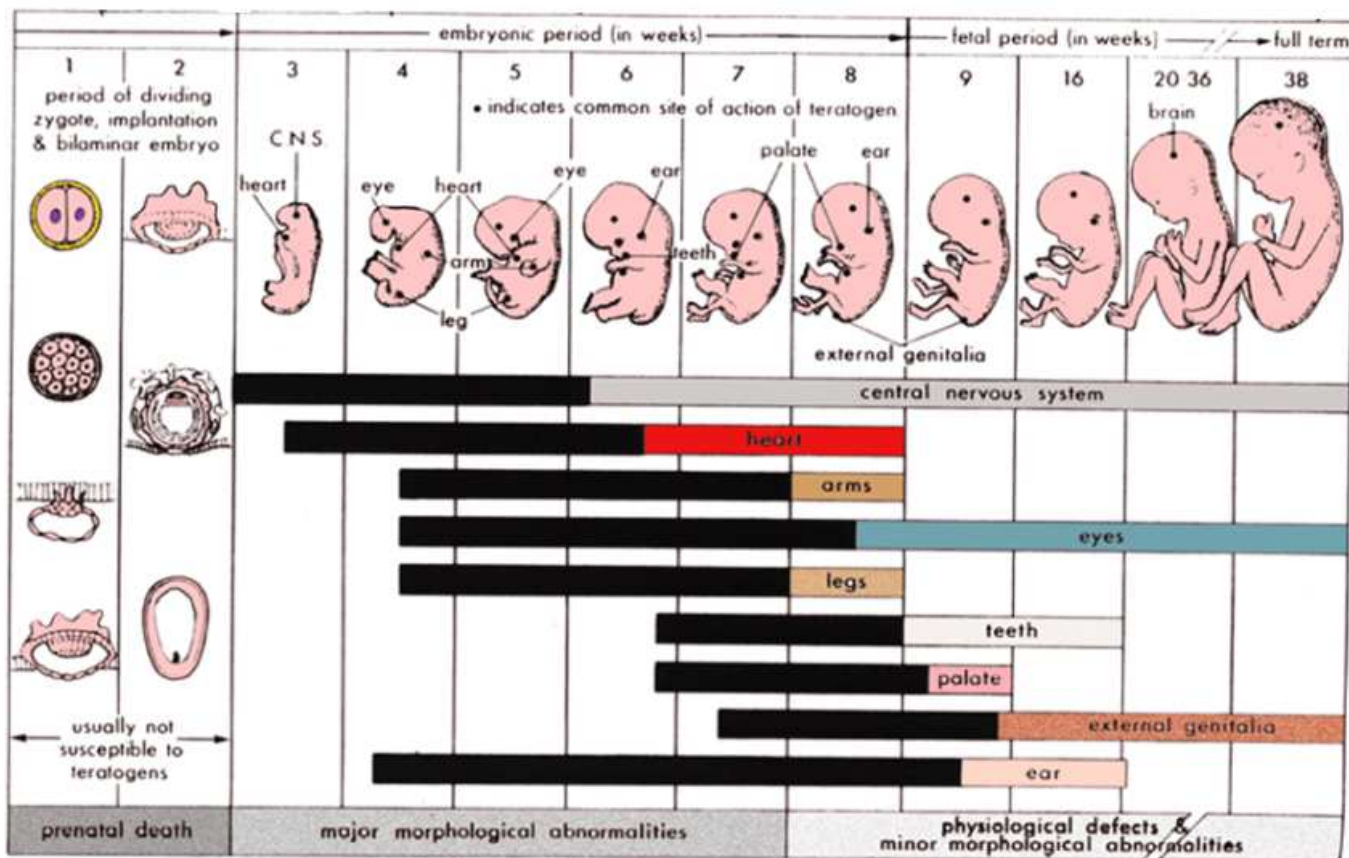
**Morphine :** données contradictoires. Augmentation du risque d'anomalies cardiaques, du SNC et gastroschisis?

## ■ Données extrinsèques :

- Période d'exposition

Prise

Exposition



Developmental Progression & Susceptibility to Teratogens & Fetal Loss

(Modified from Keith Moore, *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 3rd Ed., W.B. Saunders Co.: Philadelphia, PA, 1983.)

- Facteurs de risque

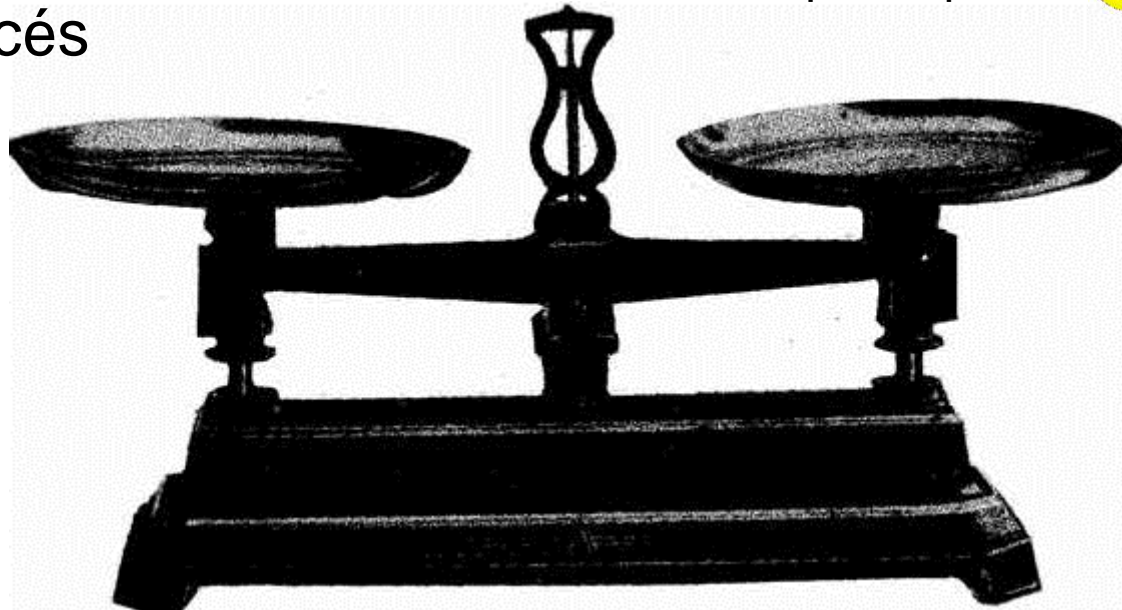


## **Mme M...**

- **A pris méthadone 100 mg/j puis 110mg/j de 11 à 38 SA**
- **Accouchement le 18 du mois sous péridurale**
- **Petite fille 2510g, 46 cm**
- **Le 28 : pleurs +++, très agitée, ne tète pas bien, vomit...**
- **Score de Finnegan >8 à plus de 2 reprises**



## Dépendance aux opiacés



Héroïne



Morphine



Sevrage



Méthadone



Buprénorphine





# Syndrome de sevrage néonatal

## ■ Signes cliniques

- **Troubles neurologiques**

**Pleurs importants, Cris aigus, Hyperactivité, Hypertonie, Tremblements, Convulsions, Insomnies...**

- **Troubles digestifs**

**Troubles succion, Diarrhées, Vomissements**

**→ risque de déshydratation, perte de poids**

- **Troubles respiratoires**

**Tachypnée, Apnées, Cyanose**

- **Troubles généraux**

**Fièvre, Hypersudation, Bâillement, Eternuements**



# Score de Finnegan



Date : ...../...../..... Poids : .....

FINNEGAN	Signes et symptômes	Score	.... h	.....	.....
Troubles du SNC	Cri aigu-excessif	2			
	Cri aigu-excessif-continu	3			
	Sommeil entre repas < 1 h	3			
	Sommeil entre repas < 2 h	2			
	Sommeil entre repas < 3 h	1			
	Reflexe de Moro hyperactif	2			
	Reflexe de Moro <u>pas</u> hyperactif	3			
	Tremulations faibles provoquées	1			
	Tremulations sévères provoquées	2			
	Tremulations légères non provoquées	3			
	Tremulations sévères non provoquées	4			
	Hypertonie	2			
	Excoriations (1 par localisation : nez, genou, oreille, talon)	1			
	Mouvements myocloniques	3			
Convulsions généralisées	3				
Troubles métaboliques, vasomoteurs, respiratoires	Transpiration	1			
	37°2 C < Température < 38°2 C	1			
	Température > 38°3 C	2			
	Bâillement fréquent	1			
	Marbrures	1			
	Encombrement nasal (resiflements)	1			
	Etourdissements (> 3 - 4 / intervalle)	1			
	Battement des ailes du nez	2			
	Rythme respiratoire > 60/min	1			
	Rythme respiratoire > 60/min + tirage	2			
Troubles gastro-intestinaux	Succion excessive	1			
	Difficultés d'alimentation	2			
	Régurgitations	2			
	Vomissements en jet	3			
	Diarrhées + (selles molles)	2			
	Diarrhées ++ (selles liquides)	3			
SCORE TOTAL					

Prise en charge médicamenteuse :

- en cas d'échec des moyens de nursing
- Score > 8 à 3 évaluations successives
- Morphine per os à la dose la plus basse de

0,30mg.kg/j



## **Mme N, 21 ans...**

- **Prend au long cours :**
  - **Alimémazine THERALENE**
  - **clorazépate dipotassique TRANXENE**
  - **zopiclone IMOVANE.**
- **Contexte de dépendance aux benzodiazépines et d'abus: prises médicamenteuses désordonnées, vols de médicaments dans l'entourage (zopiclone, alprazolam XANAX, cyamémazine, prazepam LYSANXIA...)**
- **Consommation quotidienne de cannabis**
- **Diagnostic de grossesse à 5 SA.**
- **Vous voyez alors la patiente en consultation.**

**Que faites-vous ?**

## ■ Données intrinsèques à l'alimémazine

### ● Pharmacocinétique :

- Passage transplacentaire: **oui**
- Demi-vie : Période d'exposition ≠ Période de prise

**Alimémazine : 5 – 8 h**

**nombreux métabolites**

### ● Données de toxicologie de la reproduction

**Pas de données**

### ● Données cliniques : « le hasard ou la nécessité »

**Vidal: à éviter par prudence, manque de données**

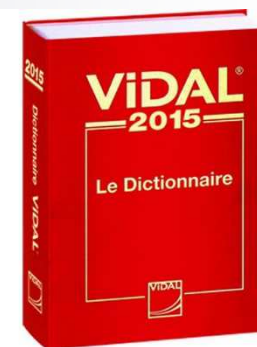
#### **Littérature**:

- Très peu de femmes exposées (140 grossesses dont 14 à T1) mais aucun élément inquiétant

**ATTENTION si exposition à T3 : imprégnation**

- Signes atropiniques : hypertonie, trémulations, troubles respiratoires, distension abdominale
- effet sédatif

→ prise en charge adaptée du NN







# Neuroleptiques et grossesse

- **Ne pas arrêter brutalement le NL à la découverte d'une grossesse**
- **Si un traitement est nécessaire :**
  - **Traiter efficacement**
  - **Ne pas sous-doser**
  - **↑ posologie si efficacité du traitement ↓**

→ **but : équilibre du traitement !!!**

- **NL les mieux évalués :**
  - **chlorpromazine Largactil,**
  - **haloperidol Haldol,**
  - **olanzapine Zyprexa**

## ■ Données intrinsèques aux benzodiazépines

### ● Pharmacocinétique :

- Passage transplacentaire: **oui**
- Demi-vie : Période d'exposition ≠ Période de prise

Variable selon la bzd

zopiclone : courte (5 h)      métabolite, également actif : courte (4 h 30)

alprazolam : intermédiaire (10 – 20 h)

clorazepate : longue      métabolite, également actif : très longue (30–150h)

prazepam : longue (30-150h)

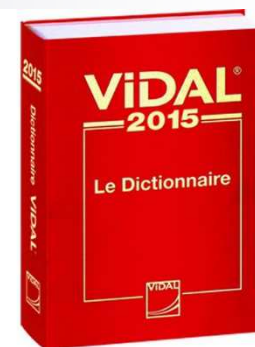
### ● Données cliniques : « le hasard ou la nécessité »

#### Littérature:

Aucun effet malformatif mis en évidence (controverse sur risque de fente labio-palatine)

**ATTENTION** si exposition à T3 : imprégnation puis syndrome de sevrage

→ prise en charge adaptée du NN



# Syndrome d'imprégnation :

## « floppy infant syndrom »

### ■ Forme modérée

- Hypotonie axiale, baisse de réactivité
- Somnolence
- Troubles de la succion → mauvaise prise de poids

### ■ Forme sévère

- Dépression respiratoire
- Apnée
- hypothermie

### ■ durée variable

→ préférer bzd demi-vie intermédiaire : **oxazepam**



# Cannabis



- ↗ RCIU, petits poids de naissance, prématurité  
→ effets cannabis / tabac ?
- pas d'augmentation du risque tératogène observée
- MAIS chez pré-ados exposés *in utero* : possibles déficits de l'attention, hyperactivité, perturbation de tests cognitifs...  
→ poursuite de la consommation non souhaitable !





# En pratique

## ■ Alimemazine

- Ne pas arrêter brutalement le traitement
- Ne pas hésiter à traiter efficacement
- Surveiller le bébé à la naissance (imprégnation)

## ■ Benzodiazépines

- Préférer  $\frac{1}{2}$  vie intermédiaire : oxazepam
- Suivi échographique : palais
- Surveiller le bébé à la naissance (imprégnation et sevrage)

## ■ Cannabis :

- Arrêt recommandé



## **Mme N, 21 ans...**

- **À *priori* arrêt du traitement...**
- **... mais en pratique prises médicamenteuses désordonnées**
- **TS médicamenteuse à 28 SA (zopiclone + alprazolam) → B / R arrêt traitement ?**
- **Suivi de grossesse chaotique**



## **Mme N, 21 ans...**

- **Accouchement à terme (40,6 SA)**
- **Garçon, 3.2 kg, 50 cm**
- **Souffrance fœtale chronique avec imprégnation NN**
  - **Hypotonie**
  - **Difficultés alimentaires → hypoglycémie**
  - **Hypothermie**
- **Bzd + (sang)**
- **Cannabis, morphine, cocaïne, amphet – (urines)**
- **Surveillance ++++ couveuse, gavage gastrique**
- **Bonne évolution**



## **Mme S.**

- **39 ans, alcoolique**
- **Prend du baclofène à la dose de 100 mg/j depuis 6 mois pour son sevrage alcoolique**
- **Elle découvre tardivement qu'elle est enceinte (de 16 SA)**
- **Elle vous avoue qu'elle a consommé occasionnellement de l'alcool depuis la date de début de grossesse.**



## **Mme S.**

- **Quels sont les risques liés aux différentes expositions pendant cette grossesse ?**
- **Quelle attitude adoptez-vous pour la prise en charge de cette patiente ?**

## ■ Données intrinsèques à l'alcool :

### ● Pharmacocinétique :

- Passage transplacentaire: **oui, très bien !**
- Demi-vie : Période d'exposition  $\neq$  Période de prise  
**7 à 8h**

### ● Données de toxicologie de la reproduction

Tératogène chez l'animal

### ● Données cliniques : « le hasard ou la nécessité »

1<sup>ère</sup> cause de retard mental d'origine non génétique

Consommation d'alcool de façon chronique et à doses élevées (>6 unités/j) :

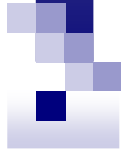
#### **Syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) :**

- Exposition à T1 : RCIU ; Malformations face, cardiaques, squelettiques
- Exposition à T2 et T3 : retard mental, atteintes neurologiques...

Consommation plus faible : SAF partiel

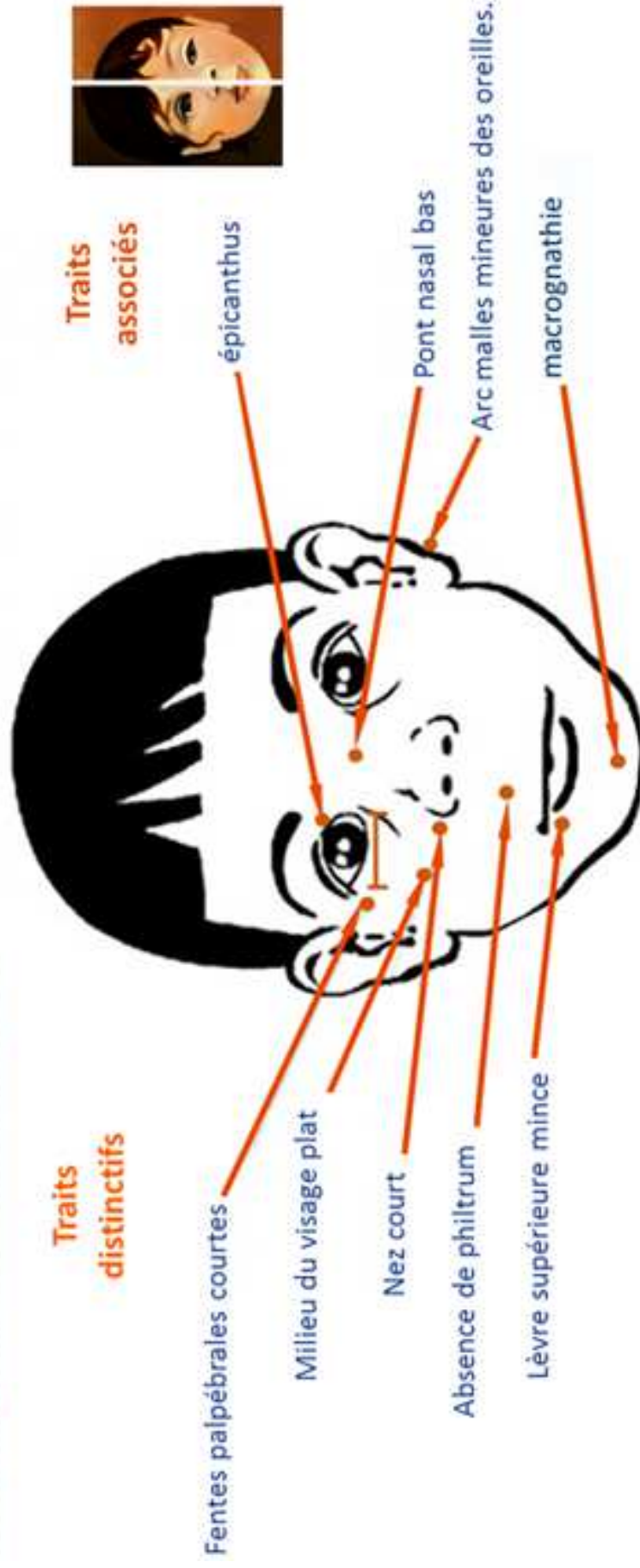


**Zéro alcool  
pendant la grossesse**



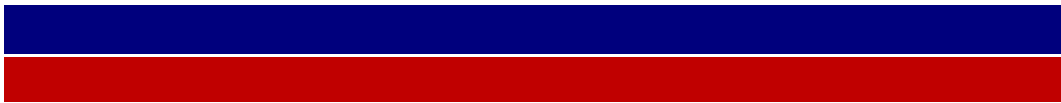
## ACTION DE L'ALCOOL SUR LE FŒTUS

### Faciès du syndrome d'alcoolisme foetal



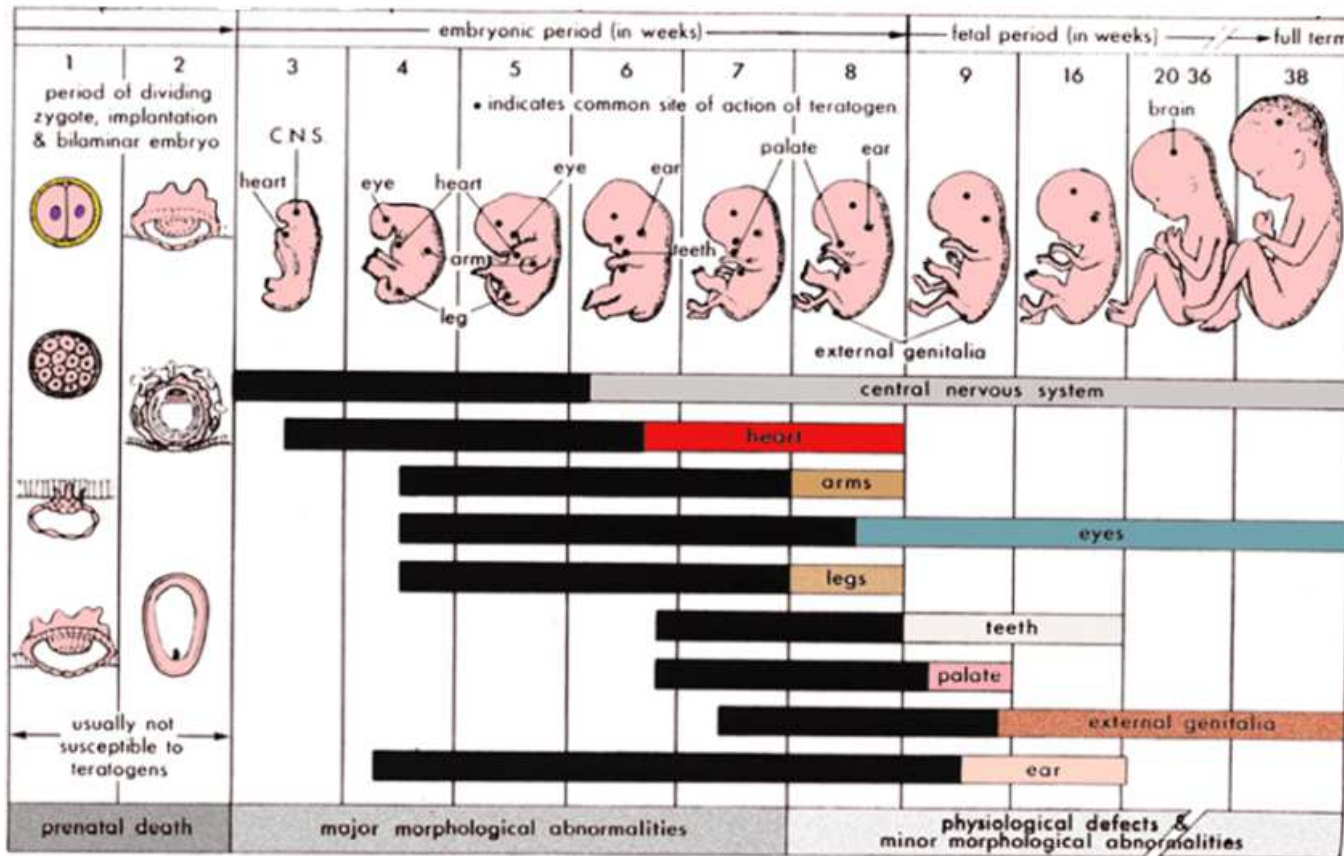
## ■ Données extrinsèques :

- Période d'exposition



Prise

Exposition



Developmental Progression & Susceptibility to Teratogens & Fetal Loss

(Modified from Keith Moore, *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 3rd Ed., W.B. Saunders Co.: Philadelphia, PA, 1983.)

- Facteurs de risque



## ■ **Données intrinsèques au médicament :**

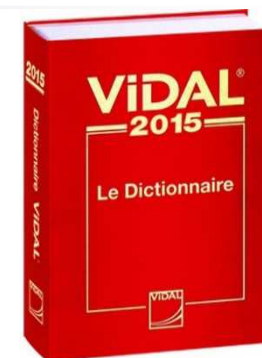
- **Pharmacocinétique :**

- **Passage transplacentaire: oui**

- **Demi-vie : Période d'exposition ≠ Période de prise**

$T_{1/2}$  : 3 à 4h

Période d'exposition : 2-3 jours après arrêt



- **Données de toxicologie de la reproduction**

Effet **tératogène** du BACLOFENE par voie orale chez l'animal (à des doses 10 fois supérieures à celles utilisées chez l'homme)

Effets observés : Omphalocèle, Spina Bifida, diminution du poids fœtal, anomalies d'ossification

- **Données cliniques : « le hasard ou la nécessité »**

Risque malformatif et de syndrome de sevrage

Données insuffisantes pour juger de la toxicité du BACLOFENE utilisé pendant la grossesse à plus de 100 mg/j

Données disponibles concernant des doses inférieures ou égales à 100 mg/j

1 étude sur **134 grossesses exposées** (dont 8 pour l'alcoolodépendance) : **risque de malformations graves potentiellement augmenté** (OR : 4,96 ; IC 95 : 1,37 – 17,93)

Effets : malformations du SNC (spina bifida, myéломéningocèle, anencéphalie), kyste de la fosse postérieure, syndromes de sevrage (4)

# Autres médicaments d'aide au maintien de l'abstinence

- **Disulfirame ESPERAL®** *Inhibiteur de l'acetaldehyde-déshydrogénase*
  - Les conséquences d'un effet antabuse peuvent être graves pour le fœtus
- **Acamprosate AOTAL®** *Analogue structural du GABA*
  - Tératogène chez l'animal
  - Données humaines insuffisantes : 18 cas d'exposition à T1, dont 3 avec des malformations
- **Naltrexone REVIA®** *Antagoniste des récepteurs  $\mu$* 
  - Pas d'augmentation du risque de malformation chez l'animal, mais suspicion d'effets comportementaux
  - Données humaines limitées (16 grossesses exposées)
- **Nalméfène SELINCRO®** *Antagoniste des récepteurs  $\mu$* 
  - Toxicité sur la reproduction chez l'animal
  - Données humaines insuffisantes
  - Indication : réduction de la consommation d'alcool

# Conduite à tenir

- Informer la patiente
- Dialoguer, accompagner
- Dépister une éventuelle atteinte fœtale (suivi échographique)
- Prise en charge multidisciplinaire : médecins, associations, psychologues, administratifs, ...
- Médicaments de l'abstinence :
  - Balance B/R défavorable
  - Naltrexone REVIA® = risque semble plus faible que les autres
  - Intérêt du médicament s'il permet l'abstinence d'alcool?





**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 6<sup>ème</sup> mois de grossesse**



# Eviter le plus possible de prescrire ...



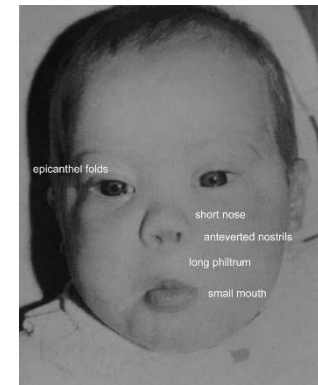
# ■ Valproate:

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

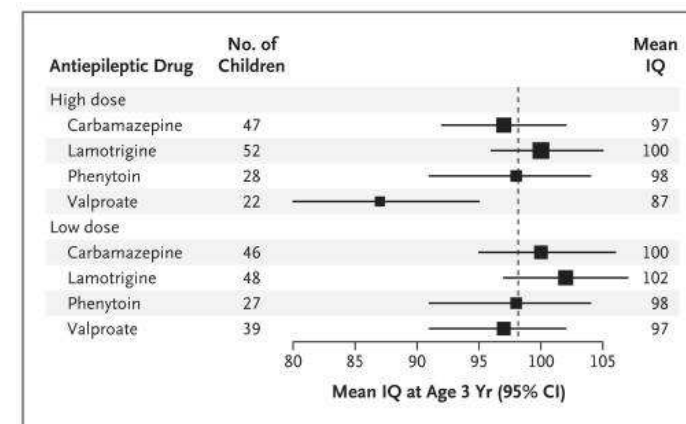
## Anomalie de fermeture du tube neural



## Dysmorphie :



## Diminution du QI



## ANTICOAGULANTS ORAUX

«Warfarin fetal syndrome»:



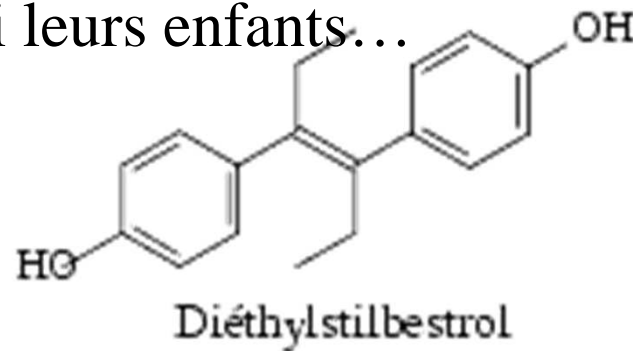
Fetal Warfarin Syndrome : infant with hypoplastic nose, flat face and low nasal bridge as well as altered calcification (Smith 1982).



**Savoir qu'il faut surveiller en particulier...**



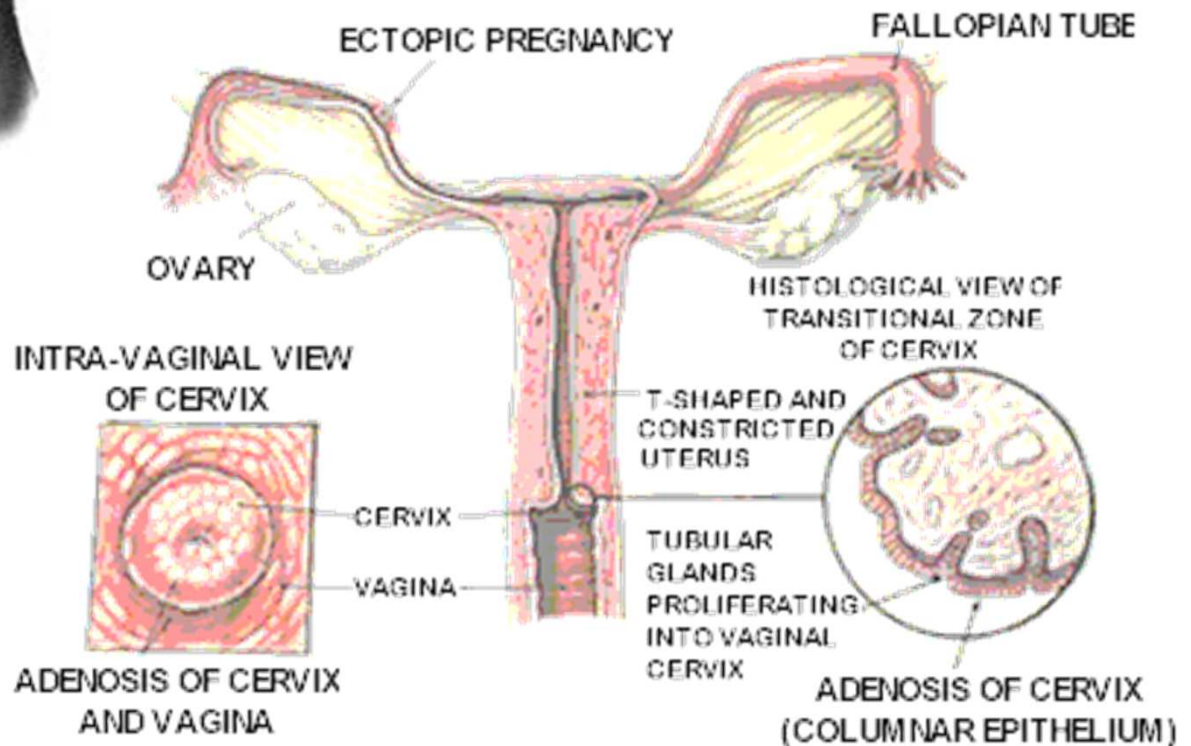
# Les « filles du Distilbene mais aussi leurs enfants...



Yes...  
**des PLEX**  
 to prevent ABORTION, MISCARRIAGE and  
 PREMATURE LABOR

recommended for routine prophylaxis  
 in ALL pregnancies . . .  
 96 per cent live delivery with desPlex  
 in one series of 1200 parturients\*  
 = bigger and stronger babies, too.†  
 No gonorr or other side effects with desPlex  
 in either high or low dosage.†,‡

## ABNORMALITIES DUE TO DES EXPOSURE



# Mycophenolate

## Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen: Case report and review of the literature



- anomalies de l'oreille :  
microtie ou anotie +/- atrésie  
du conduit auditif externe,
- fentes labio-narinales et  
palatines,
- micrognathies,
- Cardiopathies
- ...

American Journal of Medical Genetics Part A

Volume 149A, Issue 6, pages 1241-1248, 13 MAY 2009 DOI: 10.1002/ajmg.a.32685

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.32685/full#fig1>

**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, reproduction, grossesse et allaitement »**

**CRPV Midi-Pyrénées**

** 05 61 25 51 12**

** [medrepro@chu-toulouse.fr](mailto:medrepro@chu-toulouse.fr)**

**[www.bip31.fr](http://www.bip31.fr)**





**Le post test...**

**Merci de votre participation!!**

