



« LES MATINALES DE LA PHARMACOLOGIE MEDICALE »

31 Mars 2012 Toulouse

Comment évaluer en pratique le
risque malformatif ou foetoxique
d'une exposition à un médicament ?

Le pré-test

- Remplir la fiche jaune...

Que faites vous lorsque l'une de vos patientes débute une grossesse et qu'elle a pris un ou plusieurs médicaments avant de découvrir qu'elle était enceinte?

Les cas...



- Se répartir en groupes ...

Mme A..., 38 ans, nouvelle patiente enceinte, vient en consultation le 02/12/2011 car elle présente des signes d'infection urinaire.

Au cours de la consultation, la patiente vous précise qu'elle est traitée par Procoralan^o (ivabradine) pour un angor stable chronique.

Que faites-vous ?

DDR = 27/10/2011

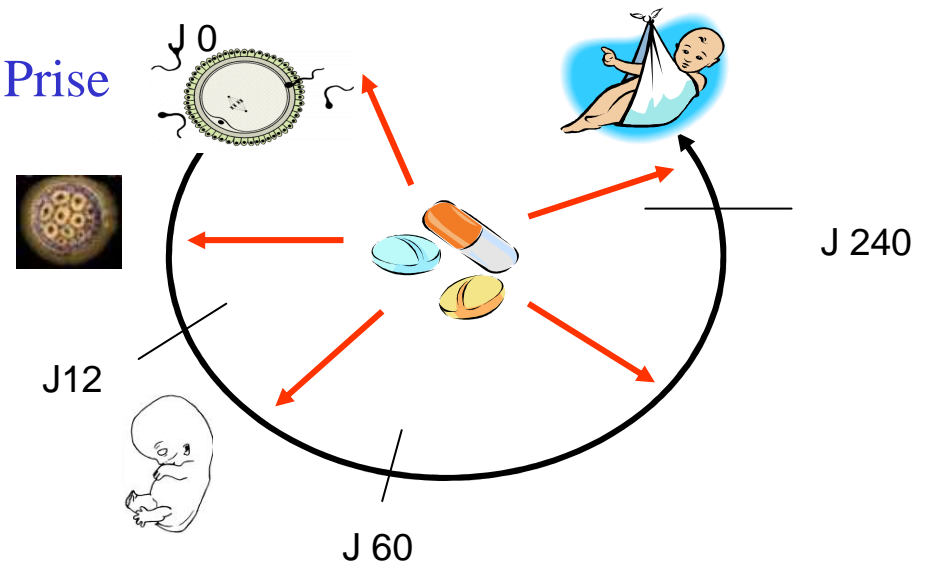
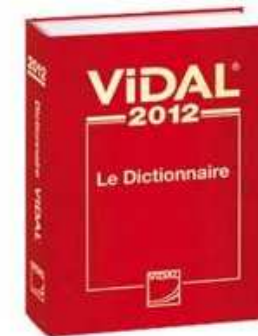
DDG = 10/11/2011

En attendant les résultats de l'ECBU et de l'antibiogramme, que prescrivez-vous ?

« Évaluer le Risque »

analyse des 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



Mme A..., 38 ans, nouvelle patiente enceinte, vient en consultation le 02/12/2011 car elle présente des signes d'infection urinaire.

Au cours de la consultation, la patiente vous précise qu'elle est traitée par Procoralan^o (ivabradine) pour un angor stable chronique.

Que faites-vous ?

DDR = 27/10/2011

DDG = 10/11/2011

En attendant les résultats de l'ECBU et de l'antibiogramme, que prescrivez-vous ?

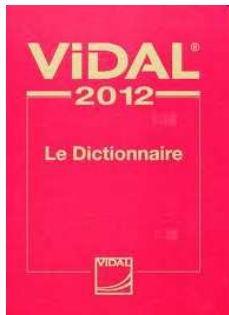
Les données...

- Données intrinsèques :

- Vidal :

- traverse le placenta??

- Demi-vie de l'ivabradine : 11h



- Rubrique grossesse : « Il n'existe pas de données ou des données limitées sur l'utilisation de l'ivabradine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Ces études ont montré des effets embryotoxiques et tératogènes (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu. Par conséquent, l'ivabradine est contre-indiquée durant la grossesse (cf Contre-indications). »

- **Données animales** : Les études de toxicité sur la reproduction ont montré l'absence d'effet sur la fertilité chez le rat quel que soit le sexe. Une incidence plus élevée de foetus atteints de **malformations cardiaques** a été observée chez le rat et un petit nombre de foetus chez le lapin ont présenté une **ectrodactylie** quand les femelles en gestation étaient traitées durant l'organogenèse avec une exposition proche des doses thérapeutiques.

- Chez le chien traité par l'ivabradine (doses de 2, 7 ou 24 mg/kg/jour) durant un an, des **modifications réversibles des fonctions rétiniennes** ont été observées mais n'ont provoqué aucun dommage sur les structures oculaires. Ces résultats sont cohérents avec l'effet pharmacologique de l'ivabradine sur le courant Ih rétinien activé par l'hyperpolarisation, et qui présente beaucoup d'homologie avec le courant pacemaker cardiaque

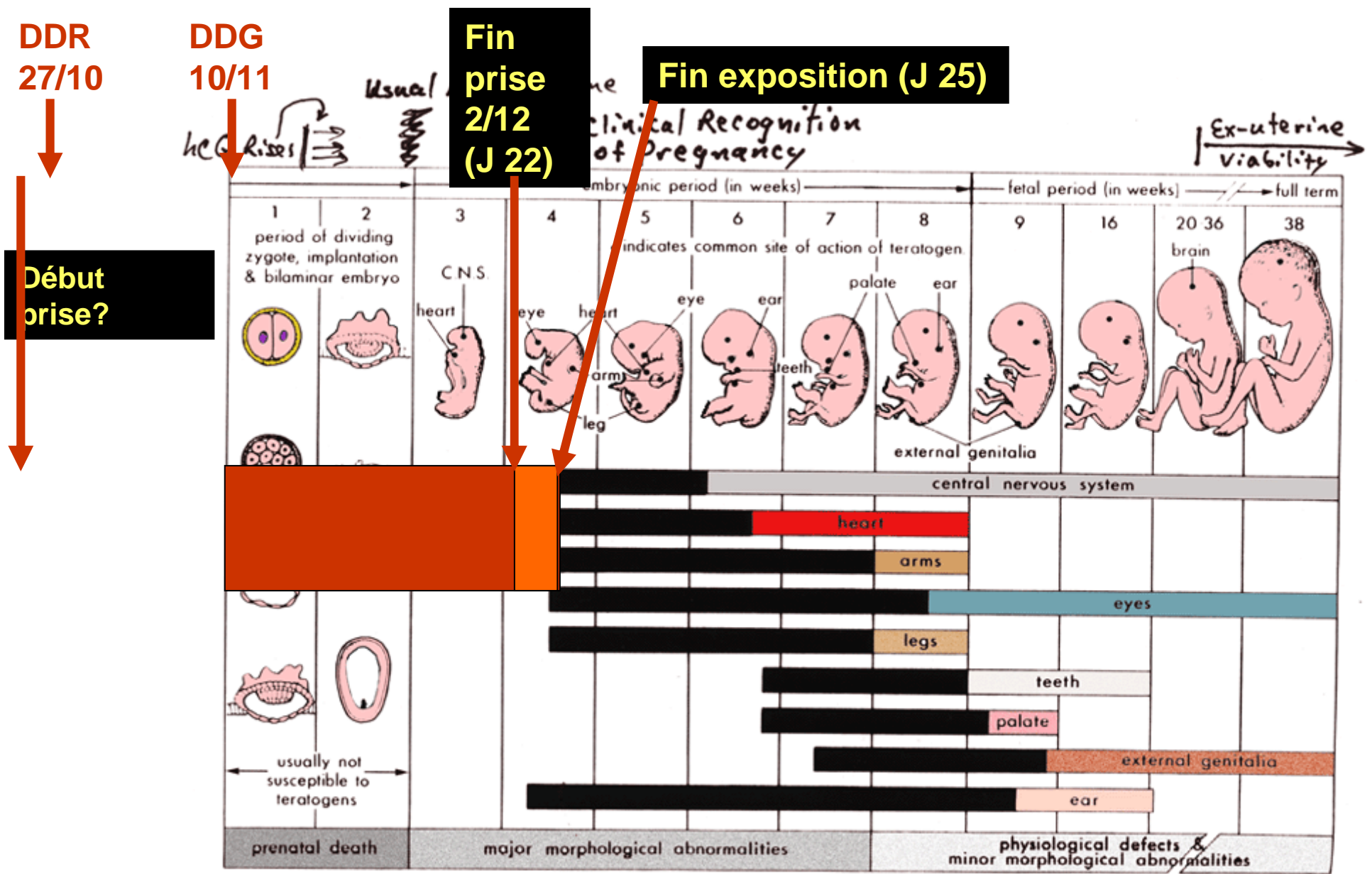
- **Données humaines** : 0

Les données...

- Données extrinsèques



- Période d' exposition : du ? au 2/12/11 (22j de grossesse) + 7 demi-vies (environ 77h soit environ 3.2jours) soit 25 j d'exposition.
- Facteurs de risque : âge
- Contexte : grossesse inattendue mais désirée



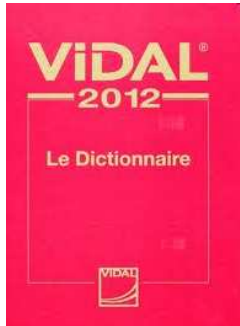
Developmental Progression & Susceptibility to Teratogens & Fetal Loss

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

- Mme C..., 26 ans, vient vous voir pour un retard de règles de 15 jours. Elle se rappelle avoir oublié un soir de prendre sa « pilule ».
- Elle est traitée depuis 2 mois pour un syndrome anxio-dépressif par de la tianeptine (Stablon^o) un comprimé 3 fois par jour et du bromazépam (Lexomil^o) un comprimé et demi par jour.
- Que lui préconisez-vous ? Argumentez votre décision et les modalités de votre suivi. .

Les données...

- Données intrinsèques : Tianeptine



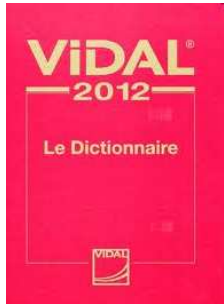
- traverse le placenta ??
- **Demi-vie** : « La demi-vie d'élimination : 2h30».
- **Rubrique grossesse** : « Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse et si possible en monothérapie.
- Les données animales sont rassurantes, mais les données cliniques sont encore insuffisantes.
- Compte tenu de ces données, il est préférable d'éviter d'utiliser la tianeptine au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. S'il s'avère indispensable d'instaurer ou de maintenir un traitement par la tianeptine au cours de la grossesse, tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, du profil pharmacologique de la molécule..

– Données humaines :

- Aucune

Les données...

- Données intrinsèques : bromazepam



- traverse le placenta??
- **Demi-vie : 20 heures**
- **Rubrique grossesse** : Compte tenu de ces données, l'utilisation de bromazépam 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 bromazépam, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

- **Données animales** : ??

- **Données humaines** : « 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. »

Les données...

- Données extrinsèques

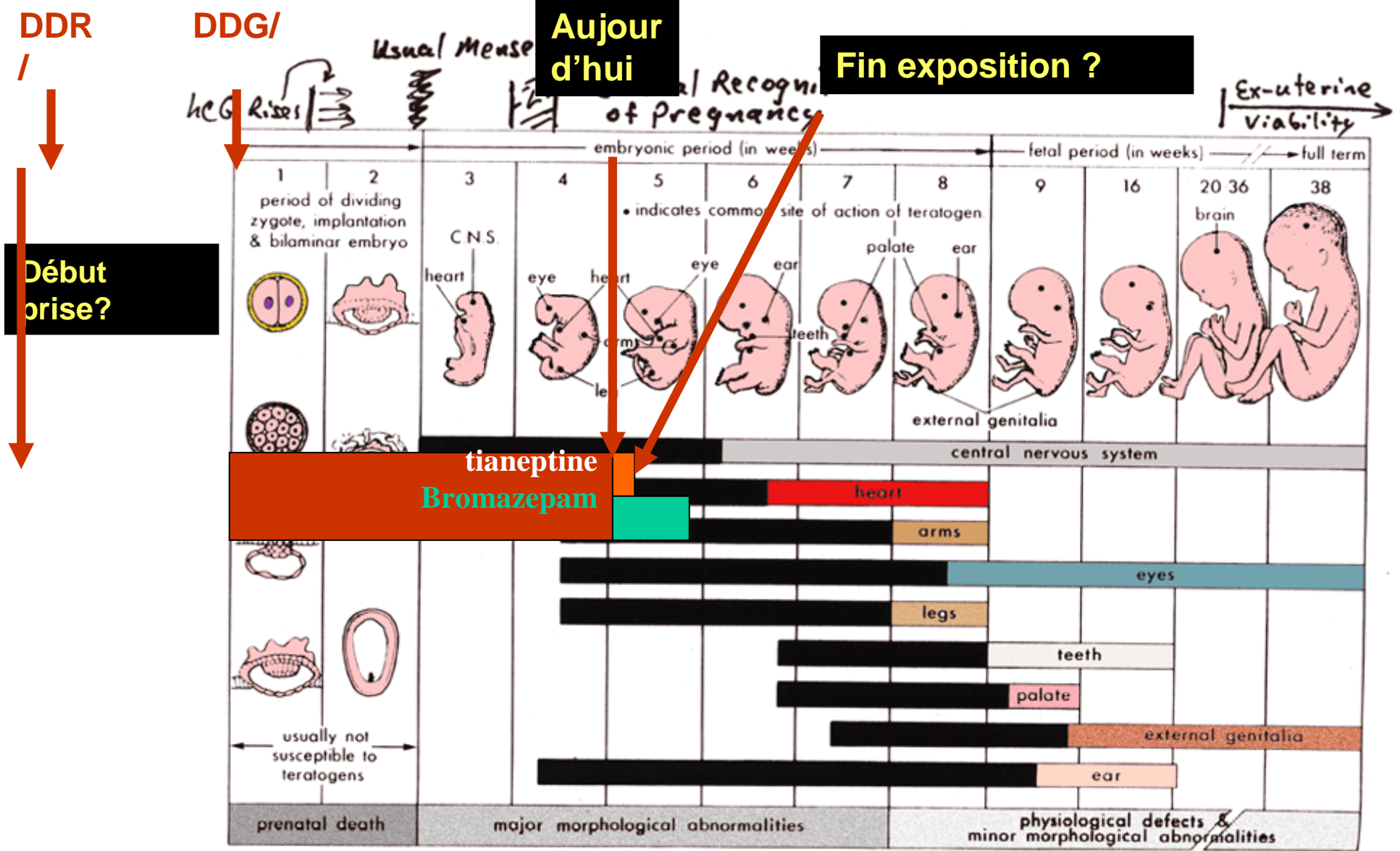
- Période d' exposition :



- Tianeptine : du ? au 31/3/12 (4 semaines de grossesse) + 7 demi-vies (environ 18h soit environ 1jours) soit 29 j d'exposition
- Bromazepam : du ? Au 31/3/12 (4 semaines de grossesse) + 7 demi-vies (environ 140 h soit environ 6 jours) soit 34 j d'exposition

- Facteurs de risque : ?

- Contexte : grossesse non attendue (oubli de contraception)



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.)

Tératogènes et foetotoxiques à
connaître...

ABSOLUMENT!

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



EMBRYOPATHIE AUX RETINOIDES

Anomalies cranio-faciales



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

- **Anomalies des oreilles 70%**, allant d'appendices prétragien à anotie, asymétrique, avec imperforation des canaux auditifs
- Front étroit et large occiput (crâne triangulaire)
- Microstomie, petite mandibule 35%
- Fentes Labio-Palatines 15%
- Anomalies oculaires: x5

EMBRYOPATHIE AUX **RETINOIDES**

Autres anomalies

- **FCS**
- **Anomalies cérébrales 70%**
 - Hydrocéphalies, microcéphalies
 - Anomalies cérébelleuses
 - 50% QI limite
- **Malformations cardiaques 38%**
- **Anomalies thymus 35%**



CAUSES BIRTH
DEFECTS



DO NOT GET
PREGNANT



isotretinoïne:
contraception pendant et 1 mois après arrêt

acitrétine (Soriatane®) :
contraception pendant et 2 ans après arrêt

Prils / Sartans / kirene

- Oligoamnios voire anamnios
- Insuffisance rénale néonatale
- Mort in utero
- Retard d'ossification des os du crâne
- Arrêt du traitement pendant la grossesse
- Surveillance ante-natale et néonatale si exposition

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®

Risque malformatif x2 à 5 /population générale

Anomalie de fermeture du tube neural



2% à 3% des cas

Facteur de risque : dose > 1g/j

Période critique : 4 à 6SA

Dysmorphie :

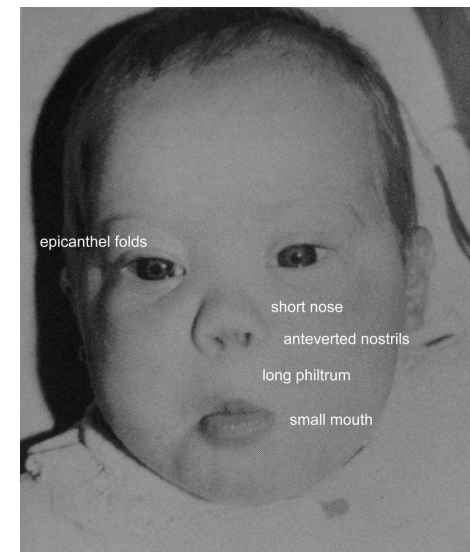
Hypoplasie de l'étage moyen: 60%

Narines antéversées avec ensellure nasale large ou plate: 50%

Anomalies modérées des oreilles (46%)

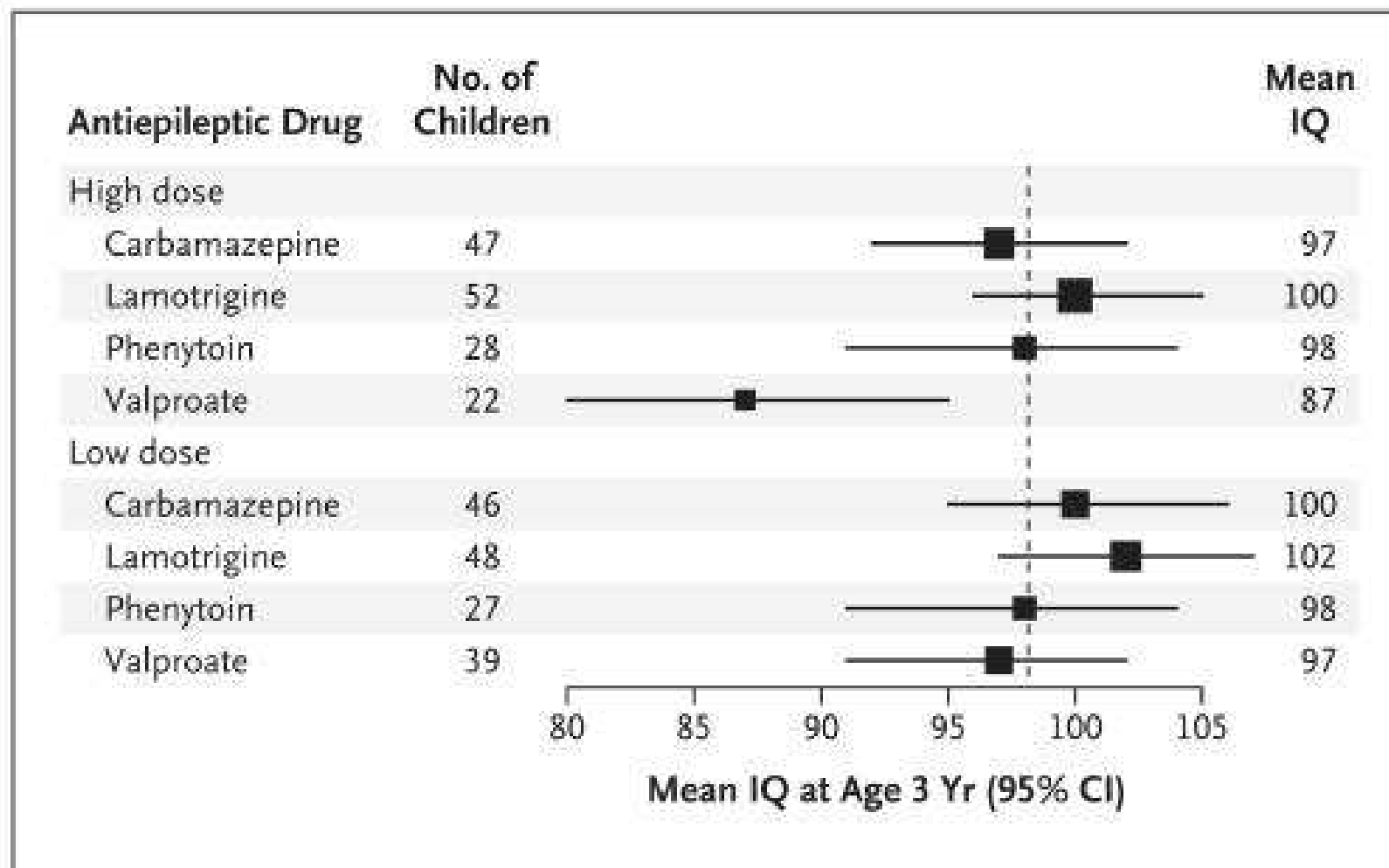
Philtrum long et convexe (43%)

Epicanthus (30%)...



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.



IQ Scores of Children Who Were Exposed to Antiepileptic Drugs In Utero, According to Drug and Dose



ANTICOAGULANTS ORAUX

«Warfarin fetal syndrome»:

- Hypoplasie nasale + troubles respiratoires (rarement atrésie des choanes)
- Calcification anormale des zones de chondrogenèse :
 - squelette axial
 - région proximale fémur (épiphyses ponctuées)
 - calcaneum
- Hypoplasie extrémités (ongles hypotrophiques, doigts courts...)
- Hypotrophie

Warfarin fetal syndrom



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





ANTICOAGULANTS ORAUX

Evolution

- Régression des anomalies au cours de la croissance
- Nez peut rester petit
- Anomalies courbure du rachis + troubles neurologiques (exceptionnels)

Période à risque : 6 à 9 SA ou 6 à 12 SA

Fréquence : 4 - 7 %

Mécanisme évoqué : inhibition du recyclage de la vitamine K, cofacteur de la carboxylase qui active les protéines vitamines K dépendantes



ANTICOAGULANTS ORAUX

En cas d'exposition aux 2^o et/ou 3^o trimestres

Atteinte du SNC dans 2 à 3% des cas:

Atrophie optique, atrophie corticale, kystes de la fosse postérieure, microcéphalie, hydrocéphalie, retard mental...

Echographies, RMN cérébrale foetale

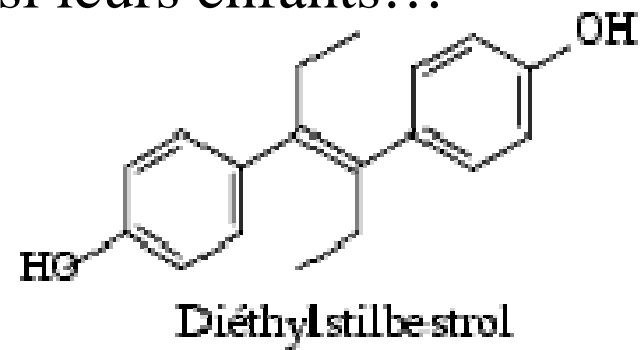
Mécanisme: hémorragique vraisemblablement

Difficultés de prise en charge pour les porteuses de prothèses valvulaires cardiaques.

Savoir qu'il faut surveiller en particulier...

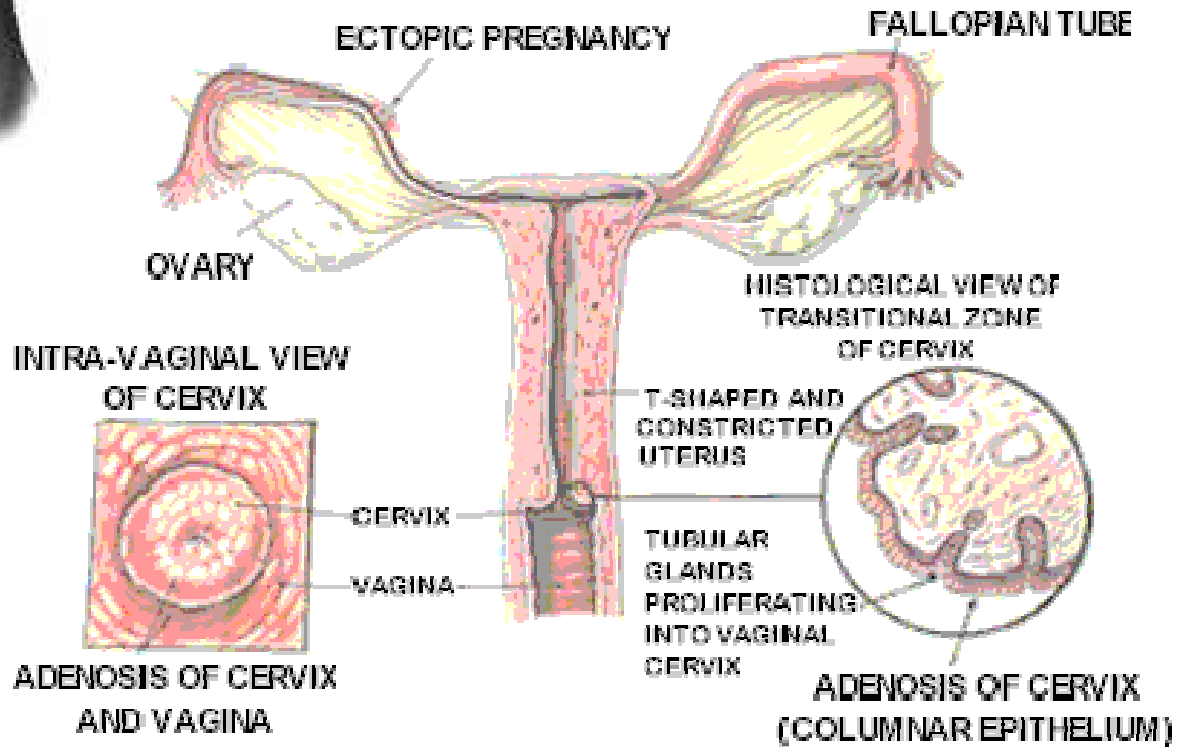


Les « filles du Distilbene mais aussi leurs enfants...



Yes...
desPlex
 to prevent ABORTION, MISCARRIAGE and
 PREMATURE LABOR
 recommended for routine prophylaxis
 in ALL pregnancies...
 No per oral live delivery with desPlex
 in one series of 1200 women...
 - bigger and stronger babies, too...
 No genetic or other side effects with desPlex
 in one other high or low dosage...^{1,2,3}

ABNORMALITIES DUE TO DES EXPOSURE



Les médicaments pouvant entraîner un 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



- **Antidépresseurs :**

- **IRS** : hyperexcitabilité et de troubles du tonus. souvent transitoire, peu sévère et de courte durée, dans les premiers jours de vie.
- **Imipraminiques** : symptômes néonataux, le plus souvent transitoires et peu sévères, dans les premiers jours de vie : détresse respiratoire, hyperexcitabilité, troubles du tonus, ralentissement du transit et/ou d'une sédation du nouveau-né

- **Neuroleptiques :**

- symptômes de type extrapyramidal et/ou atropinique dans les premiers jours de vie : hypertonie, trémulations, troubles respiratoires, distension abdominale.

- **Beta-bloquants :**
 - une hypoglycémie, bradycardie, hypotension
 - le plus souvent dans les 24 premières heures de vie et peuvent durer jusqu'à 3 ou 4 jours, voire plus en fonction de la demi-vie de la molécule.
 - Très rarement défaillance cardiaque néonatale (incapacité d'adaptation cardiaque à une situation de stress (accouchement difficile, souffrance fœtale aigue ...)).
- **Valproate :**
 - Thrombopénies, diminution du fibrinogène, hypoglycémies
- **Phenobarbital, carbamazepine, phenitoine :**
 - hémorragies néonatales précoces, dues à l'effet inducteur enzymatique qui diminue les facteurs vitamine K-dépendants du nouveau-né

S'attendre au Syndrome de sevrage...

Principalement avec les médicaments ou substances qui entraînent des pharmacodépendances...

- Opiacés:
 - Héroïne, Méthadone, Subutex^o, Codéine...
- Cocaïne
- Barbituriques
- Benzodiazépines
- Alcool

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			
	Réflexe de Moro hyperactif	2			
	Réflexe de Moro <u>très</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, orteils, talons)	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			
	Éternuements (> 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			
	Diarrhée + (selles molles)	2			
	Diarrhée ++ (selles liquides)	3			
SCORE TOTAL					

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

Le post test...

Merci de votre participation!!

