

Pharmacologie des traitements psychiatriques, risque foetal et néonatal

Dr Anne CHIFFOLEAU

Centre Régional de Pharmacovigilance,

CEIP

Pr.P. Jolliet

Dr G Veyrac, Dr. C Vigneau, Dr M Marais

02 40 08 40 96,

pharmacovigilance @chu-nantes.fr, pharmacodépendance@chu-nantes.fr

Pharmacologie des traitements psychiatriques, risque foetal et néonatal

Les antidépresseurs, les neuroleptiques,
les anxiolytiques et les hypnotiques
les psychostimulants

Quelles propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques?

Quels effets pendant la grossesse, en cas d'allaitement?

Où se renseigner ? suivi en pharmacovigilance

Les antidépresseurs imipraminiques :

Quelles propriétés pharmacologiques et cinétiques?

Clomipramine/*désméthylclomipramine*(Anafranil®), amitriptyline/*nortriptyline* (Laroxyl®), imipramine/*désipramine* (Tofranil®), maprotiline(Ludiomyl®), amoxapine(Défanyl®)

Caractéristiques pharmacodynamiques :

Blocage des pompes du recaptage de la noradrénaline, de la sérotonine, + effets post synaptiques. Action anti muscarinique, anti histaminique H1,adrénolytique α

Spécificités : amitriptyline atropinique +++, amoxapine 5HT2-

Caractéristiques pharmacocinétiques :

Résorption incomplète, effet de premier passage(biodisponibilité variable),

fixation protéique majeure (>90%), liposolubilité ++

métabolisme hépatique avec métabolites actifs : demi vies longues

Conséquences pratiques :

Passage SNC, placenta et lait , élimination prolongée par la présence de métabolites

Effets sédatifs, anti muscariniques, cardiovasculaires (action bêta-bloquante et troubles de la conduction)neurologiques, métaboliques, sevrages

AD imipraminiques : grossesse et allaitement

Tératogénèse : *chez l'Animal* :

amitriptyline : anomalies crâne et SNC chez le Hamster (+une BZD)

clomipramine, maprotiline, amoxapine : RAS rat, souris } Anomalies neurotransmetteurs
et comportement anormal
Imipramine : RAS lapin, rongeurs, primates } progéniture

+ légère augmentation pertes embryons, prématurités

chez l'Homme :

Pas d'effet malformatif, pas d'organe cible identifiés, QI normaux
dans l'étude récente comparative AD: CIV et CIA (RR : 1,87, 1,16-2,99)

Foetotoxicité :

Effets indésirables attendus liés aux propriétés pharmacologiques, puis Sevrage selon cinétique (irritabilité, pleurs, retard émission méconium, rétention urinaire, hypotonie,..)

Allaitement :

amitriptyline : < 2% dose maternelle/j

clomipramine : non détectable (4 cas!)

Imipramine, amoxapine : présence

maprotiline : ratio lait/plasma : 1,5

RCP : prudence

Les antidépresseurs IRS :

quelles propriétés pharmacologiques et cinétiques ?

Inhibition sélective des pompes du recaptage de la sérotonine

fluoxétine (Prozac®), sertraline(Zoloft®), citalopram(Séropram®), escitalopram (Séroplex®), fluvoxamine (Floxyfral®), *paroxétine(Déroxat®)*,

L'inhibition s'accompagne d'une modification de sensibilité des récepteurs 5HT
(*fluoxétine, paroxétine : léger effet atropinique*)

Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline

venlafaxine(Effexor®), milnacipram(Ixel®)

ils sont dépourvus d'effet sur les autres récepteurs

Manifestations cliniques : effets sérotoninergiques avec tachycardies, PA↓↑, nausées, insomnies, agitations, confusions, vertiges, sudation, risque hypoNa par SIADH (facteurs favorisants), saignements

(+ effets Nadr)

danger : SD sérotoninergique , fièvre, tremblements, sueurs, confusion, agitation, myoclonies, diarrhée

Caractéristiques pharmacocinétiques des IRSS et des IRS

DCI	biodispo	% liaison prot.	T1/2	MB actif	élimination	Ratio lait/plasma
Fluoxétine	70%	94%	6 +11j	Norfluoxétine	Rein>	R=0,6 (6,8% dose journalière)
Paroxétine	50%	95%	24h	négligeable	Rein>	R=0,2 (1,13% dose journalière)
Fluvoxamine	50%	77%	16h	Peu actif	Rein	R=0,3 – 1,32
Sertraline	90%	98%	26h	Peu actif	mixte	R=1,9 (1,64 mb)
Citalopram	80%	<80%	33h	Moins actif	Digestif>	R =1,6-1,8 (5% dose journalière)
Escitalopram	80%	50%	30h	Moins actif	Rein>	R= ND
Milnacipram	85%	13%	8h	négligeable	Rein	R= ND
venlafaxine	50%	27%	5h+11h	O- déméthyl- venlafaxine	Rein	R=4,1

Antidépresseurs IRS et grossesse.

Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine fluoxétine, paroxétine, sertraline, citalopram, fluvoxamine

Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline venlafaxine, milnacipram

Chez l'Animal : pas d'effet tératogène décelé, légère augmentation des FC et prématurités

Chez l'Homme : pas d'anomalies décelées dans les séries étudiées, légère augmentation des FC et prématurité possible, saignements+/-

Sevrage possible (choix des cinétiques moyennes!)

mais mise en évidence cardio-toxicité de paroxétine

- dans analyses de bases de tératogénèse (RR:3,46 ou 2,22 selon sources)
- dans une étude rétrospective comparative des AD (RR : 2,08)
 - risque : CIV et CIA

Donc **utilisation possible** IRSS si bénéfice du traitement démontré, préférer demi vie moyenne et pas de métabolite actif, éviter paroxétine (?)

inclure dans l'étude cas/témoin de PV toujours d'actualité

Les autres antidépresseurs disponibles :

quelles propriétés pharmacologiques et cinétiques

DCI	Mécanisme	Biodisponibilité	% liaison prot.	T1/2	Mb actif	Élimination	Ratio lait/plasma
Miansérine Athymil®	α_2 -, H_1 -, recaptage Nad non bloqué, peu atropinique	30%	90%	17h	oui	mixte	R: 0.8-3.6 Dose : 0,5 à 1,4% dose maternelle
Mirtazapine Norset ®	α_2 -, H_1 -, 5HT- recaptage Nad non bloqué, peu atropinique,	50%	85%	20-40h	Oui (via cyp 450)	Mixte, rein >	Passage faible 1 cas documenté Aichhorn et al, Am J Psychiatry 2004; 161:2325.
Tianeptine Stablon ®	<u>Agoniste</u> adrénergique et dopaminergique, pas de blocage recaptage DA	99%	94%	Brève++ 2,30h	Oui <i>Attention proche amineptine (Survector=he patox)</i>	rein	Oui , non documenté

Autres Antidépresseurs et grossesse.

Miansérine(Athymil®) et mirtazapine(Norset®)

chez les Animaux testés : pas d'effet tératogène identifié, mais augmentation des fausses couches

chez l'Homme : pas de recul
passe peu dans le lait

A éviter

tianeptine } Aucune information fiable disponible

A éviter

Les Plantes : Millepertuis(Hypericum)

des interactions médicamenteuses +++

chez l'animal pas d'effet délétère identifié mais retard de croissance si toxicité maternelle.**chez l'homme** aucune donnée (2-3 cas!)

Antidépresseurs thymorégulateurs spécifiques

LITHIUM : Téralithe®

térogénèse cardiovasculaire

connue, risque autour de 5-7%

équilibre de la lithémie +++

si possible interruption du
traitement, sinon dose min
efficace sous contrôle lithémie et
diagnostic anté natal

Les IMAO sélectifs

toloxatone Humoryl®,

moclobémide Moclamine®,

Données peu informatives : Vidal
tout comme dans la littérature.

Peu d'études animales . Pas de suivis
chez l 'homme

A éviter

Di-valproate de Na(Depakote®) (cf anti épileptiques)
Carbamazépine etc

Antidépresseurs spécifiques

Valpromide (Dépamide®) Di-valproate de Na(Depakote®)

Mb en acide valproïque, Anti convulsivant modifiant la conductance des canaux sodiques, utilisé dans le traitement des crises d'épilepsies partielles et généralisées .

Indication : troubles bipolaires

Chez l'Animal : effet tératogène type fente labiale , lésions rénales et malformations cardiaques, risque de spina bifida et de dysfonctionnement urogénital

Chez l'Homme : spina bifida , méningomyèlocèle , hydrocéphalie , autisme , hypoglycémie , anomalies crâniennes et squelettiques , syndrome fœtal du valproate (retard de croissance , microcéphalie , dysmorphie faciale , malformations cardiovasculaires , anomalies orthopédiques , génitales et pulmonaires) , syndrome hémorragique chez l'enfant .

Conduite à tenir : **déconseillé ++**

monothérapie sous surveillance hématologique chez l'enfant

(dosage fibrinogène , TCA , numération plaquettaire) et **supplémentation en acide folique** 2 mois avant et un mois après la conception pour limiter le risque de spina bifida .(mais????)

Antidépresseurs spécifiques

Carbamazépine (Tégréto[®])

Anti convulsivant modifiant la conductance sodique utilisé dans les épilepsies type grand mal et partielles, les troubles bipolaires, états maniaques et douleurs

Inducteur enzymatique.

Chez l'animal : malformations squelettiques , tissulaires et mort fœtal relatées chez la souris , effet dose-dépendante chez le rat .

Chez l'homme : **anomalie du tube neural** (spina bifida , myéломéningocèle) ,micro- et anophtalmie ,dysfonctionnement neurologique et défaut de minéralisation dus au **modification du métabolisme P-Ca** , **syndrome fœtal de la carbamazépine** (défaut de croissance , de développement , anomalies faciales) , anomalies cardiaques , fente labiale ,diminution de la taille et du poids , hépatotoxique

Conduite à tenir : déconseillé++

à utiliser avec précaution en **ajoutant de la Vit.K1** à la mère (10-20 mg/J per os durant le mois précédant l'accouchement) et au nouveau-né (1-4 mg/J per os pendant 1 semaine) , **de la Vit D3 et de l'acide folique** 2 mois avant et 1 mois après la conception .

Antidépresseurs spécifiques

Lamotrigine(Lamictal[®])

Anti convulsivant modifiant la conductance sodique et la libération de glutamate utilisé dans les épilepsies type grand mal et partielles .

pas AMM en F troubles bipolaires

Chez l'Animal :

Pas de malformation décelées dans les tests de reproduction mais réduction des poids, et toxicité si doses maternelles importante
inhibiteur des folates : conséquences?

Chez l'Homme

des expositions dans diverses conditions, des malformations variées (fentes palatines, anomalies osseuses, pieds bots, face, crâne, hydronéphroses...)

modification RCP en cours

allaitement : lait plasma =0,6 et estimation : 30% dose maternelle

Antipsychotiques

- Action pharmacologique :
 - Antagonistes Dopaminergiques SNC (D₂ post synaptiques et D₄ proches)
 - et /ou Antagonistes 5HT₂
 - ⇒ balance D/5HT : différence de profil thérapeutique
 - effets latéraux :
 - **anti-émétique,**
 - **endocrinien** : ↑ prolactine avec gynécomastie, galactorrhée et ↓ FSH/LH avec aménorrhée
 - **effets extrapyramidaux et dyskinésies**
 - effets latéraux par action sur autres récepteurs (manque de spécificité)
 - **blocage muscarinique, alpha adrénergique, et histaminique H1**
 - ⇒ effets atropinique, hypotenseur, anti allergique et sédatif
 - autres effets
 - Syndrome malin
 - allongement de QT et torsades de pointe
 - prise de poids (40% des cas), hyperglycémie et coma acido-cétosique(ZYPREXA)
 - effets cutanées

Antipsychotiques

- Action pharmacocinétique
 - bonne résorption, taux sanguins efficaces variables,
 - lipophiles passent dans le SNC et vers le fœtus, dans le lait,
 - métabolisme divers (sang, foie...), métabolites parfois actifs,
 - élimination urinaire prépondérante,
 - demi-vies de l'ordre de 24 h
 - mise à disposition de formes injectables IM retard
 - action précoce sur l'agitation et l'angoisse
 - action plus tardive (semaines!) sur hallucinations, idées délirantes, désorganisation psychique
 - au long cours : prévention des rechutes

Antipsychotiques « typiques »

Les phénothiazines :

chlorpromazine : Largactil[®]

lévopromazine : Nozinan[®]

cyamémazine : Tercian[®]

fluphémazine : Moditen[®], *Moditen AP*[®],
Modécate[®]

propériciazine : Neuleptil[®]

pipothiazine : Piportil[®] + *Piportil L4*[®]

perphénazine : *Trilifan R*[®]

Les butyrophénones

halopéridol : Haldol[®] + *Haldol Decanoas*[®]

dropéridol : Droleptan[®]

pipampérone : Dipipéron[®]

penfluridol : *Semap*[®]

Les Thioxanthènes

flupentixol : Fluanxol[®]

zuclopenthixol : Clopixol[®]

Les benzamides :

amisulpride : Solian[®]

sulpiride : Dogmatil[®], Synedyl[®]

sultopride : Barnetil[®]

tiapride : Tiapridal[®]

autre :

pimozide : Orap[®]

XX : risque allongement QT

Antipsychotiques « atypiques »

Les diazépines et oxazépines

clozapine : Leponex[®]

loxapine : Loxapac[®]

olanzapine : Zyprexa[®]

le benzisoxazole

rispéridone : Risperdal[®] Risperdal constat[®]

nouvelle classe :

aripiprazole : Abilify[®]

Antipsychotiques et clinique

- Antipsychotiques plutôt sédatifs (agitation, angoisse) :
Lagactil[®], Nozinan[®], Tercian[®]
- Antipsychotiques plutôt antiproductifs (hallucinations, délires) :
Haldol[®]
- Antipsychotiques plutôt antidéficitaires (désorganisation, repli, autisme)
Dogmatil[®], Piportil[®]
- Les antipsychotiques atypiques sont antidéficitaire et antiproductifs
Risperdal[®], Zyprexa[®], Leponex[®]

Antipsychotiques et grossesse

- les phénothiazines (chlorpromazine , les autres moins connues) et
- les butyrophénones (halopéridol, perphenazine, les autres ?)
 - anomalies peu spécifiques (fentes palatines, squelettes) chez les rongeurs
 - pas de malformation chez l'Homme mais toxicité avec imprégnation, sédation, signes extrapyramidaux, ileus paralytiques, colites nécrosantes
 - allaitement : 3% dose maternelle
- les benzamides **Amisulpride, sulpiride, tiapride**
 - pas de malformations chez l'Animal (↑ poids sulpiride)
 - pas de malformation chez l'Homme, toxicité idem
 - allaitement : dose ?
 - **sultopride le moins connu**
- les thioxanthènes (**flupentixol**)
 - pas de malformation chez l'Animal, ni chez l'Homme , toxicité : idem
 - allaitement : rapport lait / plasma : 1,3 dose 0,5% dose maternelle
 - **zuclopenthixol** : pas de toxicité animale mais pas assez évalué chez l'Homme

Attention aux anti parkinsoniens :
majoration signes atropiniques

Antipsychotiques et grossesse

- les diazépines et oxazépines

 - loxapine

 - données de tératogénèse animale discordantes sur plusieurs espèces

 - olanzapine

 - pas de malformation animale ou humaine, quelques cas sporadiques « douteux », des avortements plus fréquents?
 - Allaitement : lait /plasma : 0,46 et environ 1 à 2% dose maternelle

- rispéridone :

 - pas de malformation chez l'Animal, (↓poids, mortalité néonatale par toxicité mère)
 - pas de malformation chez l'Homme nombre de cas?
 - allaitement : entre 2 et 5% de la dose (+mb)

- aripiprazole :

 - malformations chez l'Animal (hernie diaphragmatique, squelette, avortement, mort fœtale, anomalie testiculaire...)
 - aucun recul chez l'Homme

Hypnotiques (sédatifs)

Médicament induisant le sommeil \approx sommeil physiologique
durée d'induction, durée totale, durée sommeil REM(mvts oculaires)et profond
médicament idéal : induction rapide, sommeil proche physiologie et élimination complète au réveil

les classes de médicaments

anciennement : **barbituriques** (suspension AMM « insomnie » en février 2001)

hydrate de chloral : qq utilisations marginales

les phénothiazines = antipsychotiques action D_2^- , $5HT_2^-$, H_1^- , α^-

alimémazine (Théralène®) T_{max} 1-2h, $T_{1/2}$: 4h-6 à 8 h(enfant)

prométhazine(Phénergan®) T_{max} 1,5 -3h , $T_{1/2}$: 10-15h

doxylamine(Donormyl®) T_{max} : 1-2 h, $T_{1/2}$: 24h

niaprazine(Nopron®) T_{max} : 1h, $T_{1/2}$: 24h

en association :

méprobamate, acéprométhazine : Mépronizine® T_{max} : 1-3h, $T_{1/2}$: 6-16h

clorazéate, acéprométhazine, acépromazine(Noctran®) T_{max} , $T_{1/2}$: 30-150 h

du fait du clorazéate et de son métabolite le desméthyldiazépam

Hypnotiques (sédatifs)

les classes de médicaments

benzodiazépines :

triazolan(Halcion®) T_{max} :0,5- 4h , T_{1/2}: 3h

loprazolam(Havlane®) T_{max} : 1h, T_{1/2} : 8 h

témazépam(Normison®) T_{max} : 3/4 h-4h, T_{1/2}: 8-10h

loprazolam(Noctamine®) T_{max} : 3h, T_{1/2} : 10h

estrazolam(Nuctalon®) T_{max} : ?, T_{1/2} : 17h

flunitrazépam (Rohypnol®) T_{max} rapide, T_{1/2} :19h(7h-35h)

nitrazépan(Mogadon®) T_{max} : 2-3h, T_{1/2} : 23h(16h-48h)

cyclopyrone

zopiclone (Imovane®) T_{max}: 1,5 -2h, T_{1/2} : 7h

imidazopyridine:

zolpidem (Stilnox®) T_{max}:0,5-3h, T_{1/2} : 2,4h(1h-3,5h)

Anxiolytiques

Les benzodiazépines :

oxazépam(Séresta®), T_{1/2}: 10 h
alprazolam (Xanax®), T_{1/2}: 12h
lorazépam(Témesta®), T_{1/2}: 15h
bromazépam(Léxomil®), T_{1/2}: 20h
diazépam(Valium®) T_{1/2}: 32 h
clobazam(Urbanyl®) T_{1/2}: 40h
prazépam(Lysanxia®) T_{1/2}: 65 h
clorazépate(Tranxène®) T_{1/2}: 70 h

Les anti Histaminiques H1:

hydroxyzine (Atarax®)

Les carbamates :

méprobamate (Equanil®)

Azapirone :

bupirone(Buspar®)

Autres :

étifoxine (Stresam®)

captodiamine (Covatine®)

Béta bloquants : propranolol

antidépresseurs (attaque de panique,
troubles anxieux)

Mécanisme d'action- effets cliniques

benzodiazépines et apparentés :(cyclopyrone et imidazopyridine)

mécanisme d'action :

facilitation de la transmission GABA(neuromédiateur inhibiteur du SNC)

liée au canal chlore (GABA ouvre le canal Cl)

le récepteur a deux sites synergiques : GABA et BZD (BZD seule sur son site: inactive)

effets cliniques :

sédatif (*mais attention conduite machines et véhicules*)

anxiolytique

myorelaxant

anticonvulsivant

amnésiant (*risque soumission chimique*)

dépendance et sevrage (insomnie, agitation, tremblement , crampes, convulsions...)

parfois effet paradoxal (agressivité, agitation)

danger du surdosage (coma)

antidote : flumazénil (Anexate®) ATG compétitif

Mécanisme d'action –effets cliniques

Les carbamates

mécanisme d'action reste mal connu :

action inhibitrice au niveau thalamique,
diminution de l'excitabilité du système
limbique

clinique :

effet sédatif, anxiolytique et
myorelaxant

toxicité et effets indésirables :

nausées, somnolence, vertiges

défaillance cardio-circulatoire majeure si
surdosage

Azapirone : buspirone(Buspar®)

mécanisme d'action

agit comme agoniste partiel 5HT_{1A}
donc diminue la stimulation 5HT

aucun effet sur le GABA

clinique : pas ou peu de sédation, peu
de troubles mnésiques

effets indésirables : nervosité, vertiges
et sensations vertigineuses, céphalées

Autres : ???

étifoxine (Stresam®)

captodiamine (Covatine®)

Traitements anxiolytiques et sédatifs au cours de la grossesse

- **Les benzodiazépines** : *prescription 4 sem pour hypnotiques et 12 pour anxiolytiques mais toujours des conditionnements trop grands!*

risque tératogène peu probable compte tenu du recul actuel malgré qq effets animaux

les retards de croissance et d'acquisition possibles : retentissement réel ?

Mais toujours l'imprégnation néonatale et **le risque de sevrage +++**

- **Zopiclone et Zolpidem** pas d'anomalies chez l'Animal, recul encore modeste chez l'Homme mais effets de sevrage équivalents à ceux des benzodiazépines

- **Les anti Histaminiques H1**

tératogénèse animale possible mais globalement non confirmée chez l'Homme mais **attention aux effets atropiniques et sédatifs**

hydroxyzine : Atarax® , anomalies cardiaques chez l'Animal mais recul +++chez l'homme, sans problème connu

et phénothiazines (**alimémazine** : Théralène ® , **prométazine** : Phénergan ®)

Traitements anxiolytiques et sédatifs au cours de la grossesse

Les phénothiazines utilisées comme hypnotiques :

Niaprazine (Nopron®) ou acéprométazine, acépromazine +clorazépate (Noctran®)

études contradictoires quant au risque malformatif des phénothiazines, effet atropinique certain et effet sédatif à prendre en compte : à éviter

Doxylamine (Donormyl®) données animales peu fiables mais études chez l'homme rassurantes (utilisation hors AMM dans les vomissements de la grossesse!)

Méprobamate : effet tératogène faible possible donc contre indication

Buspirone : peu sédatif, action retardée, pas de risque identifié chez l'Animal mais peu de recul chez l'Homme donc à éviter sauf nécessité

- **les plantes : valériane, passiflore** pas « médicament » → peu d'informations recensées
 - *a priori* effets tératogènes peu probables AUX DOSES USUELLES
 - nécessité de sources d'approvisionnement contrôlées

Psychostimulants

Méthylphénidate (Concerta® Ritaline®) :

troubles de l'attention et hyperactivité, enfant et adolescent

mécanisme d'action : mal connu ,blocage de la recapture de la Nadr et Dopamine...

effets indésirables : céphalées, aggravation agitation, blessures, tachycardie, HTA,

tératogène dans 2 espèces animales. Des spina bifida ainsi que des malformations des membres ont été rapportés chez le lapin. Chez le rat des anomalies des vertèbres ont été rapportées et leur relation avec le méthylphénidate est discutable.

Modafinil (Modiodal ®)

narcolepsies et hypersomnies idiopathiques (travail posté aux US!)

mécanisme d'action : proche des amphétamines mais moins « toxique »

effets indésirables : nervosité insomnie, confusion

grossesse : pas d'effets tératogènes chez l'Animal, très peu de cas d'exposition chez l'Homme mais pas d'alerte spécifique ou d'organe cible précis

Pharmacologie des traitements psychiatriques, risque foetal et néonatal

Les antidépresseurs, les anxiolytiques et les neuroleptiques :
Où se renseigner pour des infos en temps réel ?

sites ouvert au public :

Site de l'Afssaps, dossier grossesse : www.afssaps.sante.fr

Site du CRAT: www.lecrat.org

Pour les professionnels :

Le CRPV (accès aux bases spécialisées), *le CRAT*

par tel, mail, visite, courrier... réponses écrites systématiques (CRPV)

NB : Suivi français antidépresseurs et grossesse