



www.lecrat.fr



Exposition foétale aux psychotropes

Dr Elisabeth ELEFANT

***Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)
Hôpital Armand Trousseau, Paris***

www.lecrat.fr

SFMP – Lille 14 octobre 2022

Problématique générale

- **Perception négative des médicaments en cours de grossesse**
 - Aspect malformatif (thalidomide)
- **Inquiétudes renforcées par**
 - Chronicité des traitements psychotropes (tout ou partie de la grossesse)
 - Craintes sur les effets à long terme chez les enfants exposés in utero
- **Bénéfice thérapeutique maternel passe parfois en arrière plan**
 - Etudes nombreuses sur effets néfastes d'une absence de thérapeutique efficace en cours de grossesse en psychiatrie (*Cohen 2006, Viguera 2007, Gold 2008..., Jarde 2016, Bayrampour 2020..., Vlenterie 2021*)
- **Pivot de l'évolution des pratiques en psychiatrie chez la femme enceinte: évolution des connaissances à propos du médicament**

Paramètres pharmacologiques

- **Mère**

- **Diminution des concentrations plasmatiques** de certains médicaments : Lamictal[®], lithium, antidépresseurs, méthadone, antipsychotiques...

Pharmacocinétique des antipsychotiques

Table 2 Serum antipsychotic concentrations across pregnancy

Measure	Number of pregnancies	Dose ^a	Estimated serum concentrations											P ^c	CF ^b
			Baseline		1st trimester		2nd trimester		3rd trimester						
			Conc	Change	Conc	Change	Conc	Change	Conc	CI low	CI high	Change	CI low		
N	mg/day	ng/mL	%	ng/mL	%	ng/mL	%	ng/mL	ng/mL	ng/mL	%	%	%		
Quetiapine	35	400	75.6	-22	58.7	32.5		18.0	12.6	25.7	-76	-83	-66	<0.001	2.61
Olanzapine	29	10	21.3	-2	20.9	20.1		19.3	15.3	24.3	-9	-28	+14	0.40	3.20
Aripiprazole ^d	14	15	232.4	-12	204.2	151.1		111.7	87.6	142.6	-52	-62	-39	<0.001	2.23
Perphenazine IM	8	7 ^e	2.1	-15	1.8	1.2		0.9	0.6	1.2	-59	-71	-42	—	2.48
Perphenazine PO	7	30	2.5	-18	2.1	1.3		0.8	0.4	1.9	-67	-85	-25	—	2.48
Clozapine	4	300	418.6	-5	399.7	358.8		322.1	227.3	456.6	-23	-46	+9	—	3.06
Ziprasidone	3	80	56.7	-12	50.1	37.5		28.0	13.1	59.9	-51	-77	+6	—	2.42
Risperidone ^d	4	5	24.4	-5	23.2	20.7		18.4	8.9	37.7	-25	-63	+54	—	2.35
Haloperidol	2	8	5.0	-12	4.4	3.2		2.4	1.3	4.5	-52	-74	-10	—	2.66

The column "baseline" provides the model estimates for the dose-adjusted serum antipsychotic concentrations at day 0 (nonpregnant). The first, second, and third trimester columns provide the model estimates for the concentrations in gestational weeks 6, 20, and 34, respectively. The columns "change" provide the change from baseline concentration, in percent.

IM, intramuscular depot injections; PO, oral; Conc, concentration; CI, 95% confidence interval limits.

^aDose = defined daily dose. ^bSerum concentrations in mass units can be converted to molar units by multiplication with the conversion factor (CF). $\text{Nanomo/L} = \text{ng/mL} \times \text{CF}$. ^cP-value for the regression line in the statistical model. P-values are not given for drugs with observations from less than 10 pregnancies. ^dFor drugs with clinically significant pharmacologically active metabolites the total active moiety concentrations were used for calculations (i.e., aripiprazole plus dehydroaripiprazole and risperidone plus 9-hydroxyrisperidone). ^eFor perphenazine intramuscular depot injections the 7 mg dose corresponds to ~100 mg perphenazine decanoate given every 14 days.

Paramètres pharmacologiques

- **Mère**

- **Diminution des concentrations plasmatiques** de certains médicaments : Lamictal[®], lithium, antidépresseurs, antipsychotiques, méthadone...
- **Rechutes possibles** en cours de grossesse
- Dosages plasmatiques à surveiller
- **Augmentation posologies peut être nécessaire pendant la grossesse** pour maintenir l'équilibre thérapeutique maternel

Paramètres pharmacologiques

- **Placenta**

- N'est pas une « barrière »
- En particulier pour les psychotropes
- Ex. passage placentaire de certains antipsychotiques :
 - Olanzapine : environ 70%
 - Quétiapine : environ 25%
 - Aripiprazole : environ 70% et son métabolite actif déhydro-aripiprazole environ 50%
 - Risperidone : environ 50%
 - Acide valproïque : [cc néonatales] = 1.4 à 2.4 [cc maternelles]

Paramètres pharmacologiques

- **Nouveau-né**
 - Apparition foétale intra-utérine précoce de récepteurs centraux aux médicaments du SNC (benzodiazépines...)
 - Fonctions **d'épuration** (hépatiques et rénales) des médicaments sont **immatures** chez le Nné, même à terme :
 - Elimination des médicaments plus longue que chez l'adulte
 - Ex Seresta : $T_{1/2}$ adulte = 6.5 h - $T_{1/2}$ Nné : 22h
 - **Liaison** aux protéines plasmatiques **plus faible** que chez l'adulte : fraction libre (= **fraction active**) du médicament **plus élevée**.
 - **Impact éventuel** plus important du TT maternel sur l'organisme néonatal.

Nature des risques pendant la grossesse

- **Risque tératogène :**

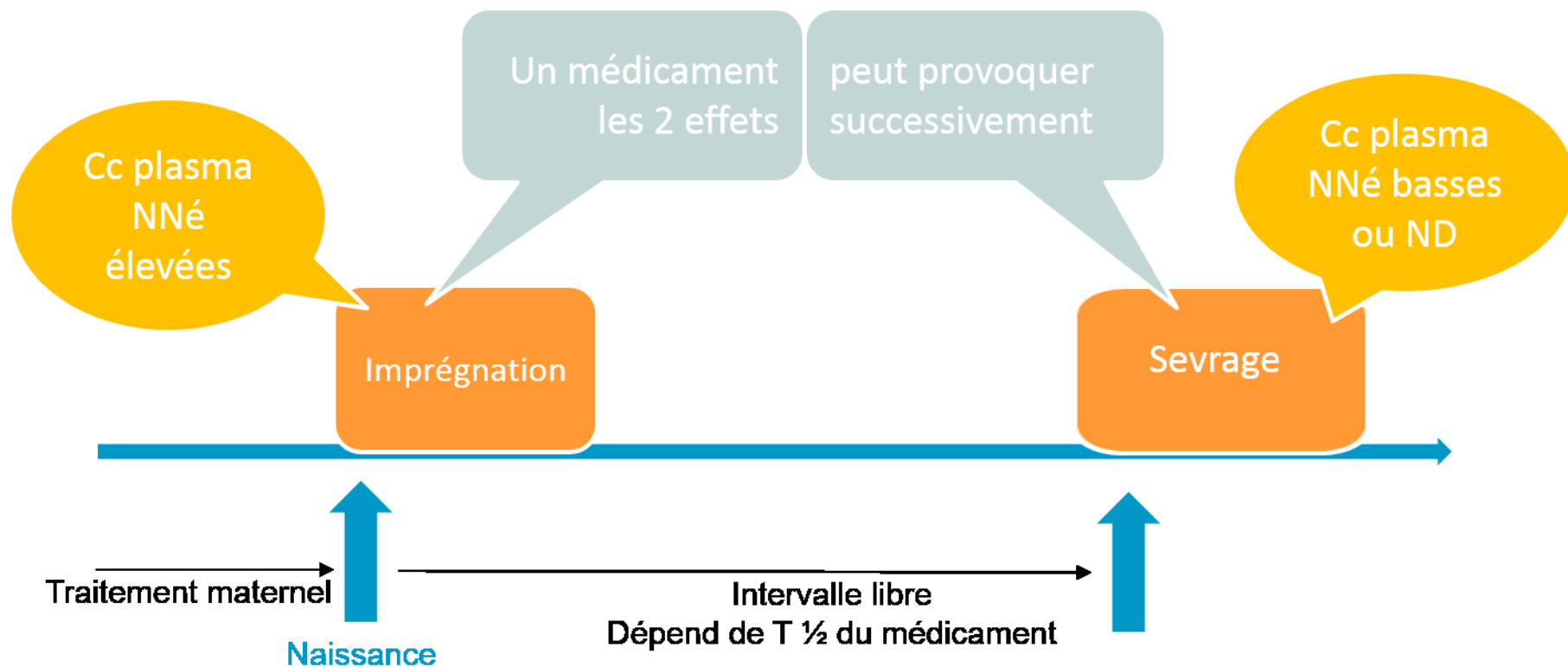
- Risque malformatif au sens classique (morphotératogène).
- Période à risque : **2 premiers mois post-conception** (lithium).

- **Risques fonctionnels**

- **Effets foetaux ou néonataux réversibles** : action pharmacodynamique directe sur le fœtus ou le nouveau-né des produits passés par le placenta (benzodiazépines, Atarax®).
- **Lésions irréversibles** histologiques, enzymatiques : foetotoxicité, cancérogenèse, troubles neurodéveloppementaux à distance... (valproate de sodium).

Effets pharmacodynamiques

- **Savoir faire la différence entre imprégnation et sevrage néonatal**

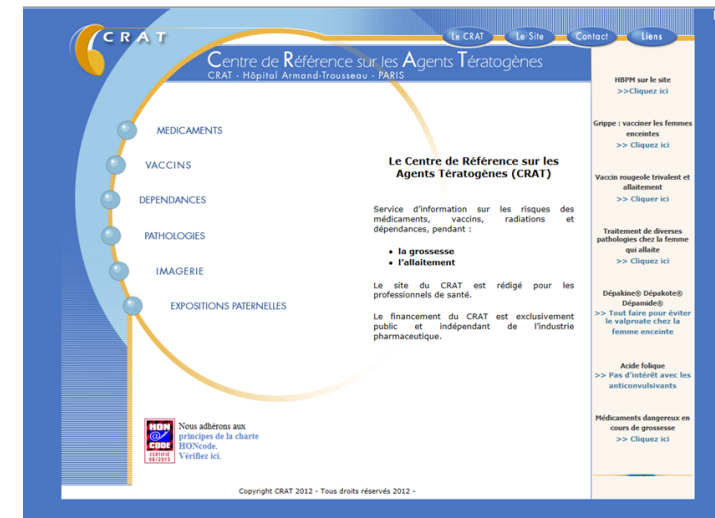


Psychotropes

Classes principales

- **Antidépresseurs**
 - IRSS/IRSNa
 - Tricycliques
- **Anxiolytiques**
 - Benzodiazépines
 - Non benzodiazépines
- **Neuroleptiques/antipsychotiques**
- **Thymorégulateurs**
 - Lithium, Lamictal®, Zyprexa®, Depakote®, Depamide® ...
- **Hypnotiques**

www.lecrat.fr



The screenshot shows the homepage of the Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). The header includes the CRAT logo and navigation links for 'Le CRAT', 'Le Site', 'Contact', and 'Liens'. The main content area features a vertical menu on the left with categories: MEDICAMENTS, VACCINS, DEPENDANCES, PATHOLOGIES, IMAGERIE, and EXPOSITIONS PATERNELLES. The central text reads: 'Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) Service d'information sur les risques des médicaments, vaccins, radiations et dépendances, pendant : • la grossesse • l'allaitement'. Below this, it states: 'Le site du CRAT est rédigé pour les professionnels de santé. Le financement du CRAT est exclusivement public et indépendant de l'industrie pharmaceutique.' A small logo at the bottom left indicates adherence to HONcode principles. The right sidebar contains several links: 'HBPP sur le site', 'Grappe : vacciner les femmes enceintes', 'Vaccin rougeole trivalent et allaitement', 'Traitement de diverses pathologies chez la femme qui allaite', 'Dépakine®/Dépakote®/Depamide®', 'Acide folique', and 'Médicaments dangereux en cours de grossesse'.

Antidépresseurs IRSS/IRSNa

IRS: inhibiteurs de recapture de la sérotonine

- Sélectifs : IRSS (Deroxat[®], Seropram[®], Seroplex[®], Prozac[®], Zoloft[®]...)
- IRS + inhibition de recapture de la noradrénaline : IRSNa (Effexor[®], Cymbalta[®]...)

Aspect tératogène

- **Pas d'augmentation du taux global des malformations pour toute la classe (IRSS et IRSNa)**
- **Pas d'augmentation du risque de cardiopathies congénitales**
 - Pour toute la classe
 - Pour certains IRSS incriminés : paroxétine, sertraline, fluoxétine...risque très faible et résultats contradictoires

Aspect néonatal (1)

- **Jusqu'à environ 30% des nouveau-nés : « troubles d'adaptation néonatale »**
 - Symptômes le plus souvent **transitoires, peu sévères et de courte durée**
 - Hyperexcitabilité, trémulations, troubles de l'alimentation, du sommeil, troubles respiratoires (détresse respiratoire et tachypnée), pleurs incessants, difficultés d'adaptation à la vie extra-utérine sans plus de précisions, hypoglycémie
 - Parfois transfert en néonatalogie nécessaire
 - Cause de ces symptômes : **syndrome sérotoninergique** (imprégnation néonatale) ou **syndrome de sevrage**
 - **Durée des symptômes courte**

Aspect néonatal (2)

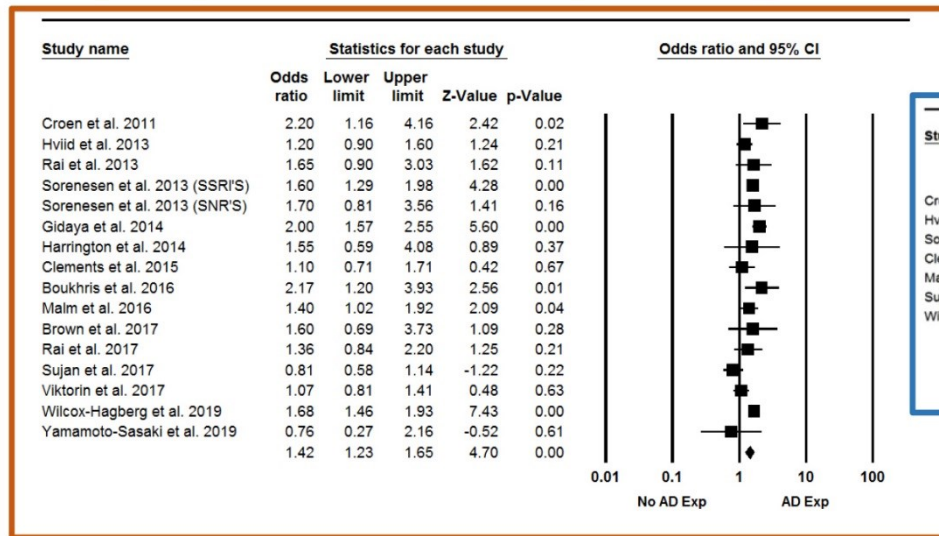
- **HTAP néonatales et IRSS (enfants \geq 37 SA)**
 - Le risque serait doublé => environ 3/1000 chez les enfants exposés en 2^{ème} partie de grossesse à un IRSS (1 à 2/1000 population générale)
 - **Mais facteurs de risque connus d'HTAP néonatale pas tous pris en compte** : Indice de Masse Corporelle (IMC) maternel élevé, césarienne en dehors du travail...
 - Pas décrit à ce jour avec IRSNa, mais par analogie, un risque de même nature, s'il existe, ne peut être exclu.

Antidépresseurs IRSS/IRSNa conclusions

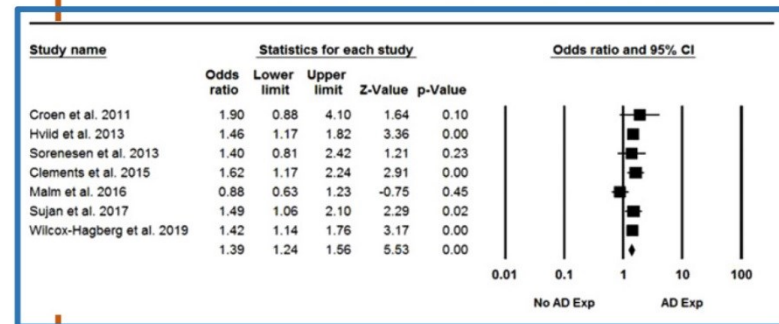
- Prescription **possible tout au long de la grossesse** si indication bien posée et prise en charge non pharmacologique insuffisante.
- Augmenter éventuellement les posologies en cours de grossesse (augmentation du métabolisme hépatique maternel)
- Equipe **obstétrico-pédiatrique informée en amont** pour la PEC à la naissance
- Surveillance du NNé : dépend de la **durée élimination** des produits et facteurs autres (prématurité, présence de signes cliniques...)
- Prévoir **l'allaitement** ! Si allaitement envisagé :
 - Sertraline (Zoloft®) et paroxétine (Deroxat®, Divarius®)

Antidépresseurs et troubles du neurodéveloppement

Association between maternal exposure to anti-depressant and the risk for ASD in offspring



The association between preconception maternal exposure to anti-depressant and the risk for ASD in offspring



Forest plot of OR for ASD in offspring. Black boxes represent point estimates for OR surrounded by 95% CI.
 *OR, odds ratio; ASD, autistic spectrum disorder; CI, confidence interval; AD, antidepressants; EXP, exposure.

Although we found an association between exposure to SSRIs/SNRIs during pregnancy and the risk for ASD and ADHD, an association with those disorders was present also for exposure pre-pregnancy, suggesting that the association might be due to unmeasured confounding.

The risk of ASD in the Offspring following exposure during pregnancy.

Antidépresseurs et troubles du neurodéveloppement

- Association significative entre TSA et TDHA et
 - Exposition in utero aux IRSS/IRSNa
 - Exposition seulement avant la grossesse aux IRSS/IRSNa
- Pas de différence de risque de TSA/TDAH dans les fratries discordantes pour l'exposition in utero aux IRSS/IRSNa
- En faveur d'un facteur de confusion résiduel qui serait la **pathologie maternelle.**

Problématique générale des pathologies psychiatriques en cours de grossesse

- Si l'on décide d'avoir recours à un traitement psychotrope en cours de grossesse :
 - Multidisciplinarité de la prise en charge ++
 - Choisir un traitement **et des posologies efficaces**
 - Eviter les polythérapies inutiles
 - **Ne pas diminuer de façon systématique les posologies** avant l'accouchement
 - Prendre en compte le désir **d'allaitement**
 - Ne pas hésiter à faire des **dosages** médicamenteux au cordon
 - Nature et durée de la surveillance du Nné adaptées au profil du TT maternel
 - **Ne pas confondre imprégnation et sevrage**
 - Réajuster s'il le faut les posologies maternelles dans le post-partum



www.lecrat.fr

Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)

Site internet accès libre

www.lecrat.fr

Conseils aux professionnels de santé

crat.secretariat.trs@aphp.fr

Fax: 01 44 73 53 95

Hôpital Armand Trousseau

DMU ESPRIT

Épidémiologie et biostatistique, Santé publique, Pharmacie,
Pharmacologie, Recherche, Information médicale,
Thérapeutique et médicaments

GHU APHP.Sorbonne Université

Paris



TROUSSEAU
LA ROCHE-GUYON

CRAT
Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CRAT - Hôpital Armand-Trousseau - PARIS

Le CRAT | Le Site | Contact | Liens

- MEDICAMENTS
- VACCINS
- DEPENDANCES
- PATHOLOGIES
- IMAGERIE
- EXPOSITIONS PATERNELLES

Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)

Service d'information sur les risques des médicaments, vaccins, radiations et dépendances, pendant :

- la grossesse
- l'allaitement

Le site du CRAT est rédigé pour les professionnels de santé.

Le financement du CRAT est exclusivement public et indépendant de l'industrie pharmaceutique.

Nous adhérons aux principes de la charte HONcode. Vérifiez ici.

RSS

Vaccin à ARNm contre la Covid 19 - Grossesse et allaitement
>> Cliquez ici

Gels et Solutions Hydro-Alcooliques
>> Cliquez ici

Pictogrammes "Grossesse" sur les boîtes de médicaments
Une bonne intention, un résultat calamiteux

Médicaments et grossesse
>> Généralités
>> Médicaments dangereux

Copyright CRAT 2018 - Tous droits réservés 2018 -