
Adaptation néonatale et médicaments maternels Sevrage ou imprégnation?

Dr Elisabeth ELEFANT

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

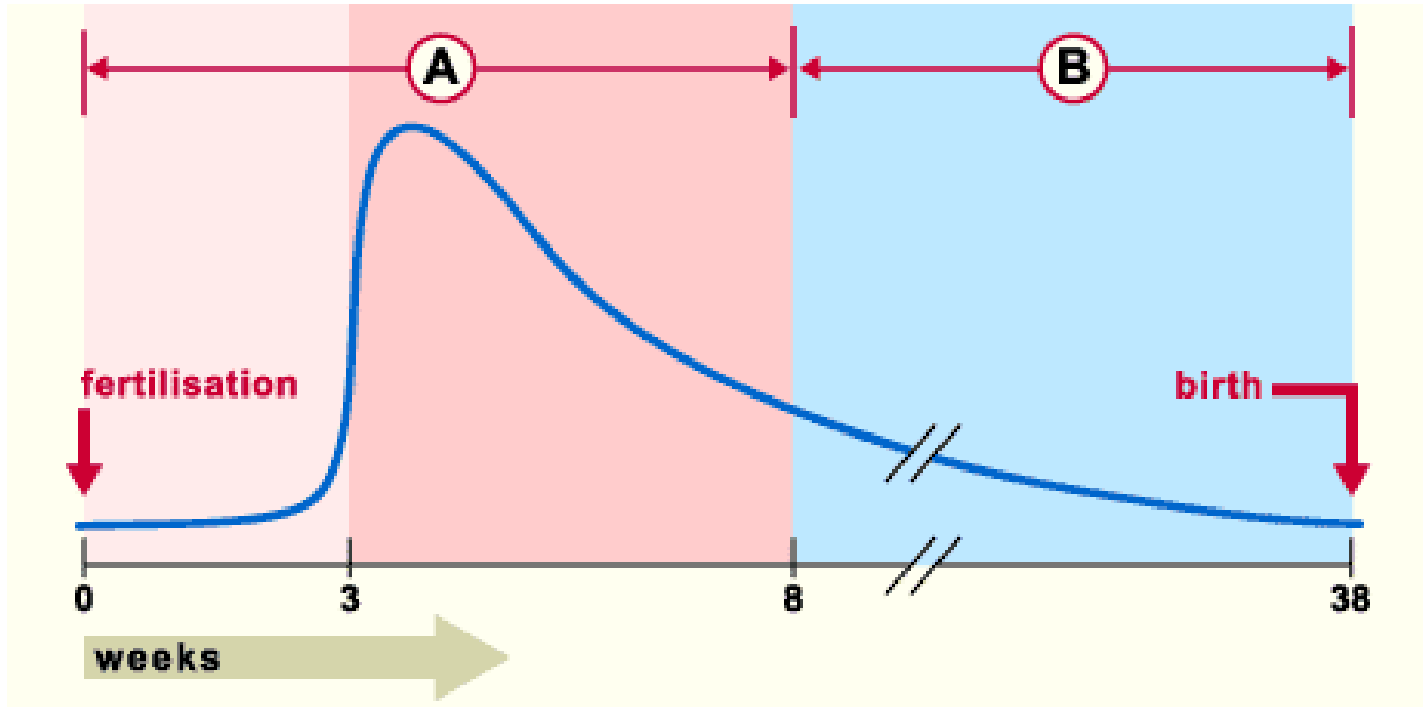
www.lecrat.fr

GEGA – 10 mai 2021

Médicaments et grossesse : position du problème

- **Perception négative de l'exposition médicamenteuse en cours de grossesse**
 - Consignes usuelles visant à **arrêter** ou à **diminuer** les médicaments en cours de grossesse de façon à réduire « l'héritage médicamenteux » des nouveau-nés
- **Réalité sur le terrain**
 - Grossesses non planifiées ($\approx 33\%$)
 - Age de la 1^{ère} grossesse augmente: présence de co-morbidités (pathologies chroniques)
 - Prescriptions (3 à 13 médicaments/ grossesse) (*Lacroix 2000*)
 - Auto-médication non négligeable
 - Nombre considérable et croissant de nouveau-nés exposés jusqu'à la naissance à un traitement maternel

Etapes du développement intra-utérin



A: Période embryonnaire. Période de sensibilité maximale aux malformations. Tératogénèse.

B: Période foétale. Atteintes fonctionnelles.

Atteintes fonctionnelles pharmacologiques fœtales et néonatales

● Mécanismes

- Effet **pharmacodynamique** sur l'organisme fœtal et/ou néonatal
 - Immunosuppression, sédation, bradycardie, hypocoagulation....
 - Durée et gravité de l'effet néonatal dépend
 - Importance du passage placentaire
 - Demi-vie des médicaments (biothérapies....)
 - Capacités d'épuration (hépatique et rénale) du nouveau-né
 - Réversible
 - Survenue : dès l'exposition maternelle

Paramètres néonataux

- **Concentrations plasmatiques néonatales**
 - Peuvent être **équivalentes** (lithium...) ou **supérieures** aux concentrations maternelles (gabapentine - Neurontin°, infliximab - Remicade°...)
- **Fonctions d'élimination hépatiques et rénales immatures**
 - T $\frac{1}{2}$ élimination plus longues que chez l'adulte
 - Acide valproïque (Dépakine°, Dépamide°, Dépakote°)
 - Adulte : 15 à 24 h
 - nouveau-né : 47 ± 15 h
 - Benzodiazépines : oxazepam (Seresta°) 25 mg dose unique pendant travail
 - T $\frac{1}{2}$ mère s: 6.5 heures
 - T $\frac{1}{2}$ nouveau-nés : 22 heures
- **Liaison aux protéines plasmatiques plus faible que chez l'adulte**
 - -> fraction libre du médicament plus élevée chez le NNé

Effets néonataux « transitoires » des traitements maternels

- **Classes principales de psychotropes**
 - Anxiolytiques (benzodiazépines...)
 - Antidépresseurs (IRS, tricycliques...)
 - Antipsychotiques/neuroleptiques (chlorpromazine, olanzapine, rispéridone...)
 - Thymorégulateurs (lithium, olanzapine....)
- **Aspect tératogène: pas d'inquiétude (sauf acide valproïque et dérivés)**
- **Passage placentaire probable**, mais en proportion variée, exemple:
 - Zyprexa® : environ 70%
 - Risperdal® : environ 50%
 - Valium® et Nordaz® : $\geq 100\%$
- **Possibilité d'effets néonataux transitoires** si traitement maternel jusqu'à l'accouchement
 - **Signes d'imprégnation**
 - **Signes de sevrage**

- **Quand un nouveau-né de mère traitée présente des signes cliniques (après avoir éliminé les causes usuelles) tout le monde parle de « sevrage »**
- **Mais en réalité de quoi s'agit-il ?**
 - Imprégnation ?
 - Sevrage?
- **Distinction utile pour définir**
 - Etiologie
 - Prise en charge

Effets néonataux : imprégnation

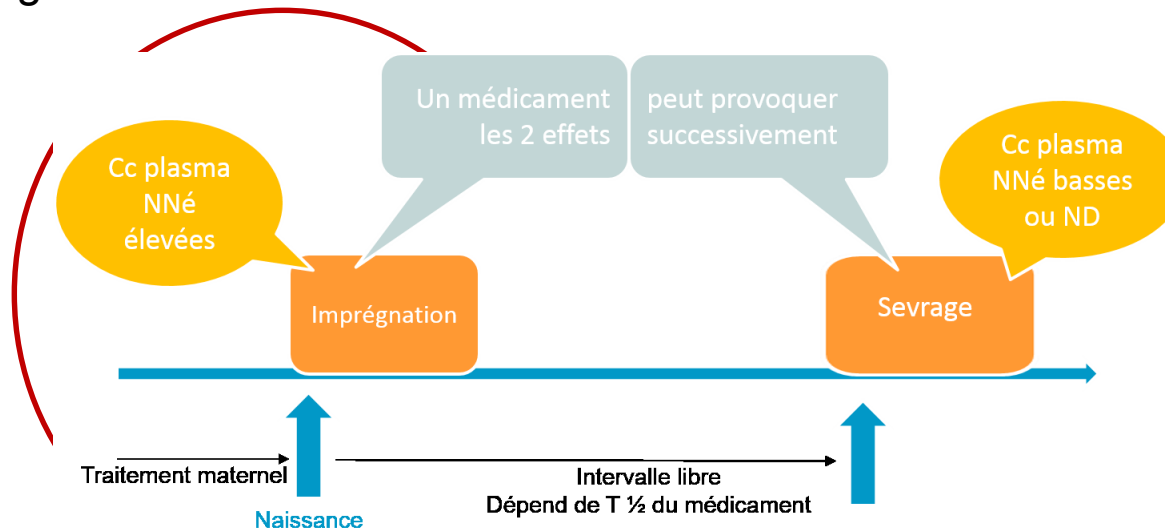
- **Imprégnation**

- Si TT maternel poursuivi **jusqu'à l'accouchement** ou **encore circulant** au moment de l'accouchement (AC monoclonaux à demi-vie très longue...)
- Effets néonataux le plus souvent **similaires** aux **effets pharmacologiques attendus** chez la mère
 - Immunosuppresseurs: immunodépression...Benzodiazépines : sédation...
- Effets **néonataux spécifiques** au nouveau-né
 - Chlorpromazine (Largactil^o) : signes extra-pyramidaux, opisthotonos, mouvements anormaux des membres, flexion poignets...
- **Survenue** des symptômes **dès la naissance**
- **Concentrations plasmatiques** de médicament **élevées** chez le NNé
- **Durée** de l'effet chez le nouveau-né
 - Dépend de la demi-vie d'élimination du médicament
 - Capacités d'épuration de l'enfant, âge gestationnel...

Imprégnation néonatale

● Imprégnation

- Evolution en général spontanément **favorable**
- Ne **pas surcharger pharmacologiquement** un enfant déjà imprégné
- **Durée** de la surveillance des NNés dépend :
 - Demi-vie d'élimination des médicaments (5 demi-vies : élimination à 97%)
 - Age gestationnel des enfants / éventuelles co-morbidités



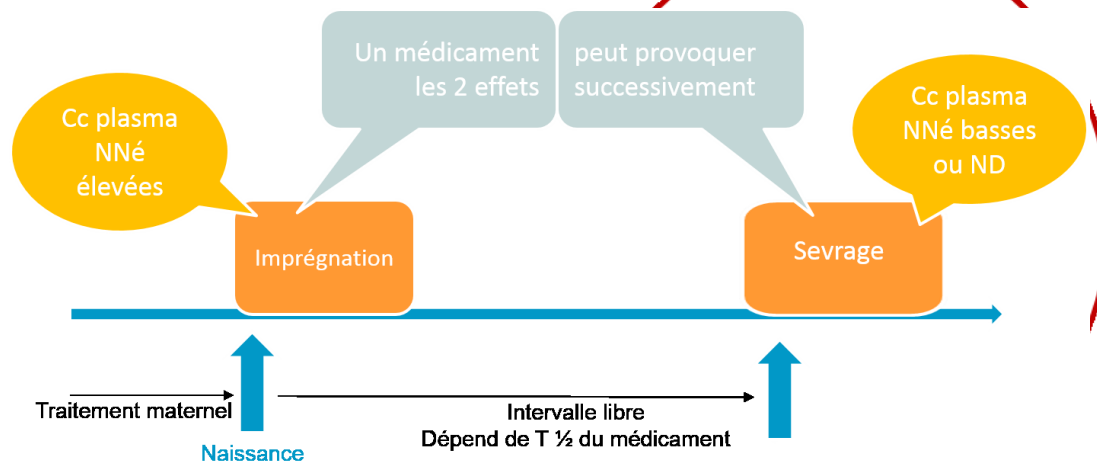
Effets néonataux : sevrage

- **Sevrage**
 - Si TT **chronique** maternel, **responsable de sevrage chez l'adulte**, est poursuivi **jusqu'à l'accouchement** ou **arrêté brutalement avant l'accouchement**
 - Opiacés : morphine, tramadol, Subutex®, méthadone, oxycodone (Oxycontin°)...
 - Antidépresseurs : paroxétine (Deroxat®...), duloxétine (Cymbalta°)...
 - Benzodiazépines : Alprazolam (Xanax®)...
 - Liorésal (Baclofène®)
 - Sevrage chez le NNé
 - Ne dépend pas de la posologie maternelle mais surtout de la **durée** de la prise
 - **Intervalle libre** entre la naissance et le sevrage
 - Délai de survenue post-natale dépend de la **demi-vie d'élimination** du médicament
 - Signes cliniques peuvent être similaires à ceux de l'imprégnation (antidépresseurs)
 - Concentrations plasmatiques médicaments NNé **faibles** ou **indétectables**

Sevrage néonatal

● Sevrage

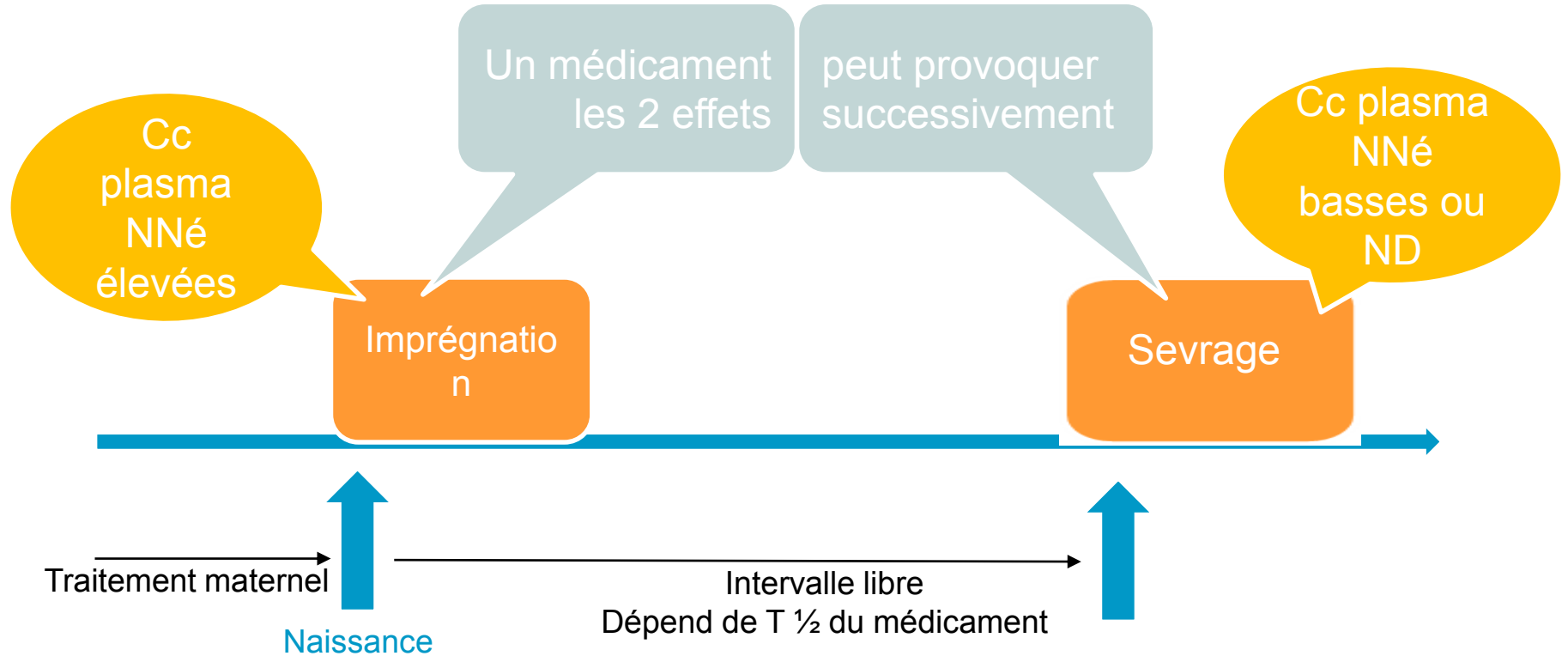
- **Ne pas traiter de principe** par des **opiacés** ou du **phénobarbital**
- **Adapter** le traitement de l'enfant à celui que la mère prenait pendant la grossesse
- Ne pas trop compter sur l'allaitement pour « traiter » ou « éviter » ou « diminuer » un syndrome de sevrage néonatal potentiel ou avéré



Imprégnation / sevrage néonatal

- **Ne pas arrêter brutalement un traitement maternel en vue de l'accouchement**
 - Communiquer entre les différents intervenants
- **Ne pas diminuer systématiquement les posologies maternelles non plus en fin de grossesse**
 - Sevrage est lié à chronicité et non à la dose
 - Mère peut être déséquilibrée
- **Interroger la mère**
- **Avoir le réflexe des dosages chez l'enfant (sang, urines...)**
- **Demander conseil pour le diagnostic et la prise en charge**
 - Alternatives thérapeutiques maternelles les plus sûres
 - Diagnostic néonatal
 - Prise en charge de l'enfant (durée...)
 - Décider de traiter à partir de scores (Finnegan ou Finnegan simplifié) ou de l'état clinique et des dosages
- **Signaler les dossiers (c'est comme ça que les choses progressent)**
 - Souvent des associations médicamenteuses....

Séquence des évènements



Cas clinique CRAT

BZD et nouveau-né (1)

- **Enfant de 5 jours**, né à 36 SA + 6 j, hypotrophe (2060 g)
- **Transféré dès la naissance** en néonatalogie pour **suspicion d'infection materno-fœtale, succion faible, hypotonie axiale et périphérique**
- **Mère traitée pendant toute la grossesse par :**
 - Zolpidem (Stilnox[®]) : 2/j
 - Alprazolam 0,5 (Xanax[®]) : 4/j
 - Fluoxétine (Prozac[®]) : 1/j
- **A J5 : persistance d'une hypotonie axiale importante** (amélioration de l'hypotonie périphérique après J1), pas d'infection, prend bien les biberons
- **Question au CRAT à J5 : rôle du traitement maternel ?**

Cas clinique CRAT

BZD et nouveau-né (2)

- **Réponse du CRAT**

- **Imprégnation** par benzodiazépine et molécule apparentée **probable**
 - L'hypotonie axiale et périphérique du NNé peut être due à l'alprazolam (Xanax[°]) et au zolpidem (Stilnox[°])
 - Persistance de l'hypotonie à J5 est possible car:
 - T $\frac{1}{2}$ alprazolam chez l'adulte 10 à 20 h -> élimination en 2 à 4 jours
 - T $\frac{1}{2}$ certainement plus longue chez le nouveau-né, en particulier prématuré, donc imprégnation encore possible à J5
- De plus ces molécules peuvent entraîner un syndrome de sevrage chez le nouveau-né -> à **surveiller**

Cas clinique CRAT

BZD et nouveau-né (3)

- **Evolution du nouveau-né**

- Hypotonie réversible en 11 jours
- Apparition d'un syndrome de **sevrage** aux benzodiazépines nécessitant à **J 14** un traitement par **diazépam (Valium®)** à doses dégressives pendant 15 jours.
- Sortie à J 43

Antidépresseurs IRS

- **Distinction entre sevrage et imprégnation sérotoninergique parfois difficile car les symptômes sont proches**
 - Notion d'intervalle libre +++
- **Tableau de « troubles de l'adaptation néonatale » (poor neonatal adaptation syndrome - PNAS - ou post natal adaptation syndrome)**
 - Signes **neurologiques** (trémulations, irritabilité, agitation, troubles du sommeil ou de l'alimentation, troubles du tonus),
 - Troubles **respiratoires** (détresse respiratoire ou tachypnée)
 - Plus rarement **convulsions**.
 - Durée : 2 à 6 jours
- **Fréquence**
 - PNAS 5 fois plus élevé si antidépresseur (surtout IRS) en fin de grossesse :
 - **OR 5,13 [IC 95% 2,86-9,21]**. (*Méta-analyse Grigoriadis S et al. 2013*)
 - Trémulations : OR 7,89 (IC 95% 3,33-18,73)

Antidépresseurs IRS

- **Symptômes transitoires, peu sévères dans la grande majorité des cas et leur prise en charge est le plus souvent non médicamenteuse (nursing).**
- **Traitement médicamenteux est rarement nécessaire, mais à ce jour aucune thérapeutique n'a été clairement évaluée.**
 - Distinction imprégnation / sevrage difficile
 - **Phénobarbital** parfois proposé (*Sie SD et al. 2012*)
 - **Diazépam** a été utilisé (*Eleftheriou 2013*)
 - **Chlorpromazine** (Largactil°) a été utilisée (*Nordeng HL 2001*)

Baclofène - Liorésal©

- **Myorelaxant à action centrale**

- Traitement de la **spasticité** (30 à 80 mg/j)
- Prise en charge de la **dépendance alcoolique**, à des doses pouvant être beaucoup plus importantes.

- **Profil d'effets indésirables comporte**

- Somnolence
- Syndrome de **sevrage** en cas d'arrêt brutal

- **Pharmacocinétique**

- T $\frac{1}{2}$ plasmatique moyenne **3 à 4 heures**
- Peu métabolisé, principal métabolite inactif
- Élimination
 - principalement sous forme inchangée
 - par voie rénale

Syndromes de sevrage au baclofène

- **Ratnayaka 2001**

- 80 mg/j toute la grossesse (+ oxybutynine) (paraplégie)
- Post-natal immédiat : RAS, mais la mère avait noté des mouvements anormaux dès le 2^{ème} jour
- **J7 : convulsions.** Hospitalisé, bilan négatif.
 - Echec du phénobarbital, phénytoïne, clonazépam, lidocaïne, pyridoxine
 - Diagnostic de syndrome de sevrage au baclofène évoqué (décrit chez l'adulte)
- **J11 : baclofène per os** (1 mg/kg/j en 4 prises) arrêté sur 2 semaines

- **Duncan 2013**

- 90 mg/j toute la grossesse (paraplégie)
- Né à 33 SA (RPM)
- Au 3^{ème} jour, Finnegan de 5 à 11 (cri aigu, trémulations, hypertonie, succion excessive, troubles du sommeil, hyperthermie...)
- **J3 : baclofène per os** (0,5 mg/kg/j en 4 prises) arrêté à J13
- J18 : sortie avec examen neurologique normal

Ce qu'il faudrait éviter de faire

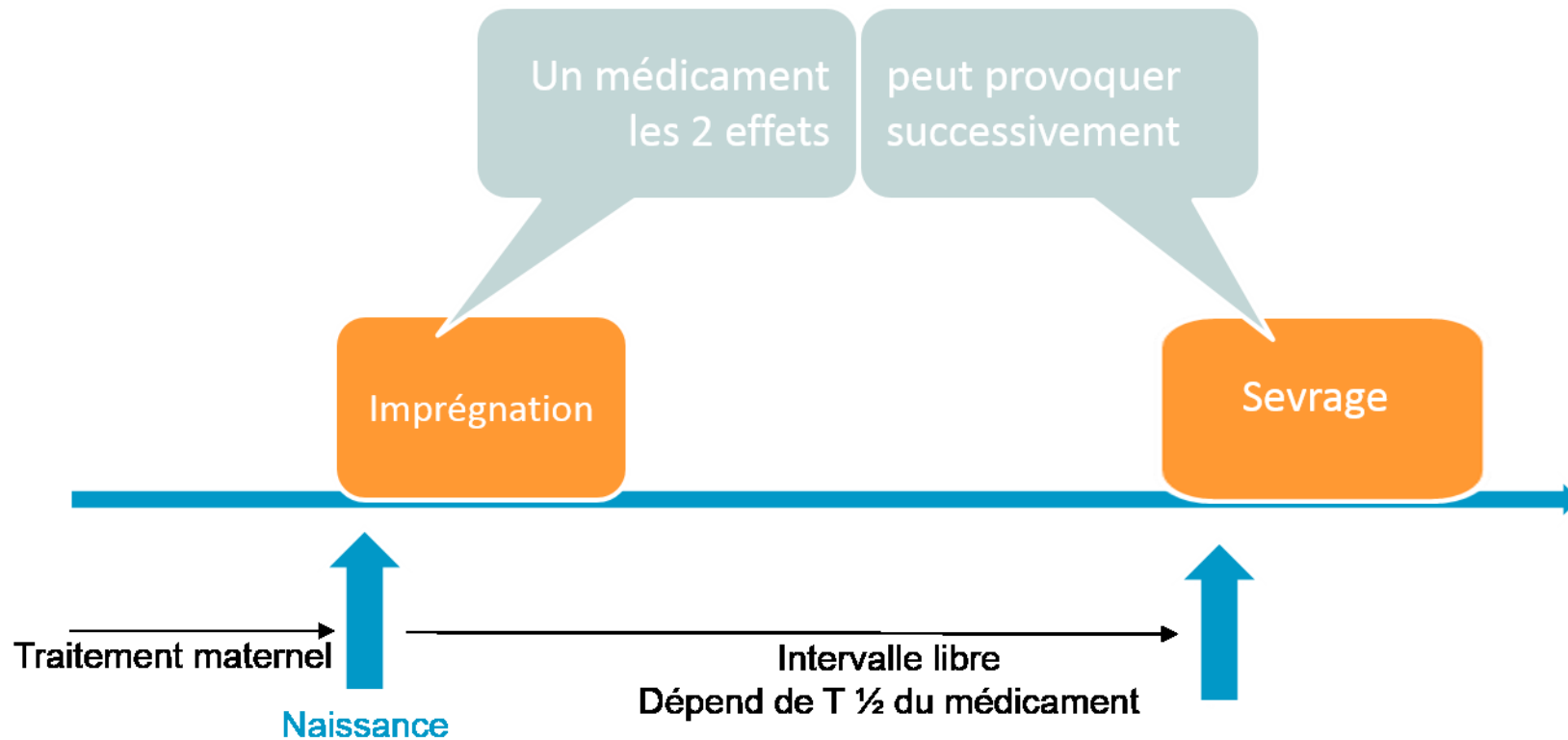
Un troisième enfant (Moran 2004)

- Mère traitée jusqu'à l'accouchement par 40 mg/j de **baclofène** par voie orale, 2 mg/j de **clonazépam** (Rivotril°) et 50 mg/j d'**oxycodone** [antalgique morphinique] (algodystrophie)
- Césarienne à 39 SA, RAS, BP.
- **Baclofène per os** dès la naissance **en prévention d'un syndrome de sevrage** 0,5 mg/kg/j (réparti en 4 prises)
 - Baclofène progressivement arrêté sur 9 jours
- Finnegan de 6 à 11 au cours des 24 premières heures de vie -> **phénobarbital**.
Rôle de l'oxycodone et du clonazépam ?
- Sort à J16 (avec encore de faibles doses de phénobarbital). Examen neuro normal, idem à 6 semaines

Ce qu'il aurait fallu faire

- **Ne pas traiter un sevrage avant la présence de signes cliniques**
- **Cibler le bon traitement nouveau-né / mère**
 - Sevrage au Rivotril : donner du Rivotril°
 - Sevrage à l'oxycodone : donner un opiacé

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



Balance bénéfique/risque

- **Certaines expositions peuvent présenter un risque malformatif ou fœtotoxique ... mais sont indispensables à la mère**
 - Bénéfice maternel +++
 - Perte de chances si abstention thérapeutique
- **Donc médicament « à risque » ne veut pas forcément dire « contre-indiqué » en cours de grossesse...**
 - Possibilités de diagnostic prénatal
 - Anticiper une prise en charge prénatale et postnatale multidisciplinaire
- **Situation typique dans les pathologies maternelles chroniques**



www.lecrat.fr

Centre de Référence sur les Agents Térogènes (CRAT)

Site internet

www.lecrat.fr

Conseils aux
professionnels de santé

Fax : 01 44 73 53 95

Consultations hospitalières

Hôpital Armand Trousseau

DMU ESPRIT

Paris



The screenshot shows the homepage of the Centre de Référence sur les Agents Trogènes (CRAT). The header includes the CRAT logo and navigation links: Le CRAT, Le Site, Contact, and Liens. The main title is 'Centre de Référence sur les Agents Trogènes' with the subtitle 'CRAT - Hôpital Armand-Trousseau - PARIS'. A vertical menu on the left lists: MEDICAMENTS, VACCINS, DEPENDANCES, PATHOLOGIES, IMAGERIE, and EXPOSITIONS PATERNELLES. The main content area features the title 'Le Centre de Référence sur les Agents Trogènes (CRAT)' and a description: 'Service d'information sur les risques des médicaments, vaccins, radiations et dépendances, pendant :'. Below this, it lists 'la grossesse' and 'l'allaitement'. It also states: 'Le site du CRAT est rédigé pour les professionnels de santé.' and 'Le financement du CRAT est exclusivement public et indépendant de l'industrie pharmaceutique.' On the right side, there are sections for 'Pictogrammes "Grossesse" sur les boîtes de médicaments' with a warning icon and the text 'Une bonne intention, un résultat calamiteux', and 'Médicaments et grossesse' with links '>> Généralités' and '>> Médicaments dangereux'. At the bottom left, there is a logo for 'HON @ CODE CERTIFIÉ 06/2013' with the text 'Nous adhérons aux principes de la charte HONcode. Vérifiez ici.' and an RSS icon. The footer contains the copyright notice: 'Copyright CRAT 2018 - Tous droits réservés 2018 -'.