

MEDICAMENTS ET SYSTEME NERVEUX CENTRAL – ALLAITEMENT

MAI 2004

DR FRANCOISE BAVOUX – DR C FRANCOUAL

ADULTE MÉTABOLISME ET ORGANES CIBLES

CLASSE THÉRAPEUTIQUE MÉDICAMENTS	ÉLIMINATION FOIE OU REIN DEMI-VIE D'ÉLIMINATION (1/2 VIE)	TOXICITÉ CHEZ L'ADULTE	PUISSANCE D'ACTION POSOLOGIE HABITUELLE CHEZ L'ADULTE
<p>1. ANXIOLYTIQUES ET HYPNOTIQUES I-1 Benzodiazépines a) longue durée d'action : Demi-vie > à 24 heures</p> <ul style="list-style-type: none"> - diazépam (Valium®) - nordazépam Lysanxia® Nordaz® Tranxène® (Noctran®) et Librax® (en association) - clobazam (Urbanyl®) - clonazépam (Rivotril®), <p>b) demi-vie intermédiaire < 24 heures</p> <ul style="list-style-type: none"> - bromazépam (Lexomil) - lorazépam (Temesta®) - nitrazépam (Mogadon®) - oxazépam (Seresta®) - alprazolam (Xanax®) - loprazolam (Havlane®) <p>I-2 Anxiolytiques, hypnotiques non benzodiazépiniques</p> <p>a) méprobamate Seul dans Equanil® en association dans plusieurs spécialités en particulier Mépronizine®</p> <p>b) buspirone (Buspar®)</p> <p>c) zolpidem (Stilnox®)</p>	<p>I-1 Très liposolubles et métabolites actifs</p> <p>a) tous les métabolites sont déméthylés et actifs</p> <p>½ vie 30 H, a un premier métabolite actif : nordazépam qui lui-même se transforme en oxazépam : Seresta®</p> <p>(½ vie = 30 à 150H) Commun à tout le groupe diazépam Il se métabolise en métabolite oxydé : oxazépam ½ vie : 11H</p> <p>½ vie : 20 H, métabolite actif : 50H</p> <p>½ vie ≈ 40 H, métabolite actif : 60 H</p> <p>Les métabolites ne sont pas tous connus</p> <p>b) L'oxazépam (Seresta®) se glycoconjugué en métabolite inactif lui-même éliminé par le rein</p> <p>Métabolisme hépatique ½ vie : 5 à 20 H</p> <p>Métabolisme hépatique, métabolite actif ½ vie : 11 H</p> <p>Métabolisme hépatique ½ vie courte : 1,5 à 4,5 heures</p>	<p>Pour tous</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Essentiellement dépendance</u> physique et psychique - Amnésie antérograde - Sédation - Diminution de l'attention - Dépression respiratoire chez le sujet âgé <p>Attention après un traitement prolongé jamais d'arrêt brutal car risque de sevrage. L'apparition de celui-ci dépend de la demi-vie du médicament</p> <p><u>L'amnésie et le sevrage sont d'autant plus sévères que la molécule est plus rapide d'élimination et plus puissante d'action.</u></p> <p>Troubles digestifs Dépression respiratoire Syndrome de sevrage Intoxication aiguë : grave : hypotension et choc cardiogénique</p> <p>Proche des benzodiazépines Dépendance, sevrage à l'arrêt</p> <p>Proche des benzodiazépines</p>	<p>Puissance d'action</p> <p><u>Haute puissance d'action :</u> Alprazolam, Bromazépam, Clonazépam, Lorazépam</p> <p>2) <u>Puissance d'action intermédiaire</u> Diazépam, Nordazépam, Nitrazépam</p> <p>3) <u>Faible puissance</u> Oxazépam</p> <p>Posologies équivalentes Diazépam 5 mg, Nordazépam 10 mg Oxazépam 15 mg, Nitrazépam 2,5 mg Lorazépam 1 mg, Bromazépam 3 mg Alprazolam 0,5 mg</p> <p>Posologie moyenne : 500 mg à 1 g Le méprobamate est utilisé comme l'oxazépam dans le traitement du sevrage de l'alcoolique. Cependant, son utilisation est beaucoup moins fréquente actuellement du fait de sa toxicité en particulier en intoxication aiguë.</p> <p>Posologie moyenne : 5 à 30 mg par jour</p> <p>Posologie usuelle : 5 à 10 mg</p>

NB Un médicament s'élimine à 96% au bout de 5 demi-vies

Tableau IV 1

MÉDICAMENTS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL ADULTE

CLASSE THÉRAPEUTIQUE MÉDICAMENTS	ÉLIMINATION FOIE OU REIN DEMI-VIE D'ÉLIMINATION (1/2 VIE)	TOXICITÉ CHEZ L'ADULTE	POSOLOGIE PUISSANCE D'ACTION
<p>II NEUROLEPTIQUES = ANTIPSYCHOTIQUES</p> <p>a) phénothiazines - chlorpromazine (Largactil®) (chef de file) - cyamémazine (Tercian®)...</p> <p>b) butyrophénones - halopéridol (Haldol®) (chef de file) molécule polyvalente peu sédative</p> <p>c) benzamides - sulpiride (Dogmatil®), amisulpride (Solian®)</p> <p>- Tiapride (Tiapridal®)</p> <p>d) Neuroleptiques récents - <u>clozapine et dérivés</u> : clozapine : Leponex®</p> <p>olanzapine : Zyprexa®</p> <p>- <u>rispéridone</u> : Risperdal®</p>	<p>½ vie : 30 H environ métabolites pas tous connus. Éliminations de certains des métabolites : plusieurs semaines</p> <p>½ vie : 24 H métabolites +++</p> <p>Élimination mixte : Métabolisme hépatique Élimination sous forme inchangée dans les urines</p> <p>Tous métabolismes hépatiques ½ vie : 5 à 16 H</p> <p>½ vie : 30 à 50 H</p> <p>½ vie : 20 à 24 H</p>	<p>Tous les neuroleptiques peuvent entraîner des syndromes extrapyramidaux : Dystonie : contractions musculaires mouvements anormaux, laryngospasme, torticolis, opisthotonos (ex : métoclopramide : Pimpéran®) : fréquent chez l'adulte jeune et l'enfant Syndrome parkinsonien : Hypertonie, rigidité, tremblement Dyskinésies : tardives</p> <p>Propriétés atropiniques Ralentissement du transit, hyperexcitabilité Neutropénies toxiques de fréquence rare Hépatites cholestatiques</p> <p>Pas de propriété atropinique Syndromes extrapyramidaux fréquents et pouvant être sévères</p> <p>Syndromes extrapyramidaux fréquents Prise de poids</p> <p>Agranulocytose = 0,46 % Aplasie : délai de survenue dans les 18 mois Convulsions, hypotension, propriétés atropiniques, toxicité cardiaque à posologies très élevées, cardiomyopathie</p> <p>Effets hématologiques : fréquence plus faible. Toxicité cardiaque</p> <p>Moins d'effets extrapyramidaux que l'halopéridol</p>	<p>- Posologies moyennes efficaces en monothérapie - 50 à 400mg de chlorpromazine - 2 à 50mg d' halopéridol (les 2 molécules les plus anciennes et de référence)</p> <p>- Chlorpromazine : 300 mg = 20 mg d'halopéridol</p> <p>Utilisé dans les schizophrénies ne répondant pas aux autres neuroleptiques</p> <p>Clozapine : 150 mg = 20 mg d'halopéridol</p> <p>Rispéridone : 6 mg = 20 mg d'halopéridol</p>

**TABLEAU IV 1 MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL
ADULTE**

CLASSE THERAPEUTIQUE MEDICAMENTS	ELIMINATION FOIE OU REIN DEMI-VIE D'ELIMINATION (1/2 VIE)	TOXICITE CHEZ L'ADULTE	POSOLOGIES MOYENNES PUISSANCE D'ACTION
<p>III ANTIDEPRESSEURS III-1 Tricycliques : Imipraminiques : classiques - amitriptyline (Laroxyl®, Elavil®)</p> <p>- imipramine (Tofranil®) - désipramine (Pertofran®)</p> <p>- trimipramine (Surmontil®) - clomipramine (Anafranil®)</p> <p>- doxépine (Quitaxon®)</p> <p>III-2 antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine : IRS - fluoxétine (Prozac®)</p> <p>- citalopram (Séropram®) - paroxétine (Déroxat®) - sertraline (Zoloft®)...</p> <p>- molécule mixte : venlafaxine : Effexor® : propriétés IRS + propriétés imipraminiques</p> <p>III-3 antidépresseurs divers : - miansérine : Athymil®</p>	<p>Métabolismehépatique (déméthylation) Métabolites actifs</p> <p>½ vie : 10 à 50 H son métabolite actif : ½ vie: 15 à 90 h</p> <p>½ vie : 5 à 35 H son métabolite actif : ½ vie : 10 à 80h</p> <p>½ vie : 10 à 30 H métabolite = désipramine ½ vie : 17 à 30 H(métabolite actif déméthylé)</p> <p>½ vie : 10 à 35 H</p> <p>Pour tous métabolismes hépatiques avec métabolites déméthylés actifs Elimination très lente médicament et métabolite ½ vie : 4 à 6 jours norfluoxétine : 4 à 16 jours</p> <p>½ vie : 33 H ½ vie : 5 à 65 H ½ vie : 24 à 30 H</p> <p>½ vie : 5 H, 3 métabolites actifs déméthylés</p> <p>½ vie : 20 H</p>	<p>- Effets atropiniques puissants : sécheresse buccale, ralentissement du transit, excitation, confusion, céphalées</p> <p>- Intoxications aiguës : Etat de mal convulsif Toxicité cardiaque : troubles de conduction Décès</p> <p>Syndrome sérotoninergique : - psychiques : agitation, confusion, hypomanie, angoisse - moteurs : myoclonie, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité - végétatifs : hypo ou hypertension, tachycardie, frissons, sueurs, hyperthermie - digestifs : vomissements, diarrhées ATTENTION : possibilité d'interaction médicamenteuse pouvant aggraver les signes d'imprégnation sérotoninergique par exemple avec tramadol : Topalgic®</p> <p>Coagulation : possibilité d' hématomes liés au transport de la sérotonine plaquettaire</p> <p>Très sédatif, prise de poids ++, Neutropénie et agranulocytose dose dépendant, supprimé dans certains pays</p>	<p>POSOLOGIES MOYENNES Amitriptyline : 75-300 mg Nortriptyline : 75-300 mg Imipramine : 60-100 mg Désipramine : 75-200 mg Clomipramine : 75-200 mg Trimipramine : 75-300 mg</p> <p>Posologies usuelles : - fluoxétine : 10 à 80 mg - citalopram : 20 à 60 mg - sertraline : 50 à 200 mg - paroxétine : 10 à 50 mg</p> <p>-</p> <p>venlafaxine : 75 à 250 mg</p> <p>Moins utilisé que les « classiques » Posologie variable : 10 à 90 mg / jour</p>
<p>IV THYMOREGULATEURS Lithium (Teralithe®)</p>	<p>- Elimination rénale suit la clairance à la créatinine. : ½ vie : 10 à 40 H La clairance diminue si régime sans sel</p>	<p>- Troubles digestifs, goître hypothyroïde - Polyurie, polydypsie, insuffisance rénale - Prise de poids, troubles du rythme, tremblements, convulsion - Nombreuses interactions - Régime sans sel contre indiqué - Marge thérapeutique étroite - Premiers signes d'intoxication aiguë : troubles digestifs, tremblements</p>	<p>Posologie prophylactique : 450 à 1500 mg / jour adaptée en fonction des lithémies, dosage toujours au même laboratoire dans les mêmes conditions</p>

**TABLEAU IV 1 MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL
ADULTE**

CLASSE THERAPEUTIQUE MEDICAMENTS	ELIMINATION FOIE OU REIN DEMI-VIE D'ELIMINATION (1/2 VIE)	TOXICITE CHEZ L'ADULTE	POSOLOGIES MOYENNES PUISSANCE D'ACTION
V ANTICONVULSIVANTS = ANTIPILEPTIQUES	Métabolisme hépatique Pour certains actifs, pour certains plus toxiques	<u>Acide valproïque</u> :	500 à 2 500 mg
a) <u>classiques</u>		Toxicité hépatique, thrombopénie, hémostasie : diminution du fibrinogène et du temps de saignement, de l'aggrégation plaquettaire et de certains facteurs de coagulation comme le facteur VIII.	
- acide valproïque (Dépakine®)	½ vie ~ 20 H Béta oxydation, voie des acides gras		
- carbamazépine (Tégréto®)	½ vie adulte ~ 20 H métabolite actif	<u>Carbamazépine</u> : Toxicité neurologique Inducteur enzymatique (métabolisme vitamines D et K), atteinte des lignées sanguines rare, cholestase, syndrome d'hypersensibilité, carence en folates	400 à 1 500 mg
- phénobarbital (Gardéna® en association dans Alepsal®)	Demi-vie adulte 150 H ½ vie chez le nouveau-né non exposé pendant la grossesse : 200 à 500 H – très longue demi-vie	<u>Phénobarbital</u> : Sédation +++ Inducteur enzymatique, syndrome d'hypersensibilité, carence en folates	30 à 180 mg
-primidone (Mysoline®) voir phénobarbital (métabolisée en phénobarbital)			
-phénytoïne (Di-Hydan®)	Cinétique non linéaire, à partir d'un taux plasmatique variable suivant les sujets, dépend de la saturation hépatique. Avant saturation, ½ vie moyenne = 20 h ; après saturation : incalculable	<u>Phénytoïne</u> : Inducteur enzymatique, syndrome d'hypersensibilité, toxicité hépatique, toxicité neurologique, carence en folates	100 à 300 mg
b) <u>plus récents</u>			
- vigabatrin (Sabril®)	Métabolisme hépatique Métabolites actifs ½ vie ≈ 5 à 8 H	<u>Vigabatrin</u> : Diminution de l'acuité visuelle : nécessité de surveillance régulière du champ visuel Troubles psychiques pouvant être sévères	
- lamotrigine (Lamictal®)	½ vie ≈ 30 H augmente x 2 si association acide valproïque	<u>Lamotrigine</u> : Atteintes dermatologiques fréquentes : Lyell (plus fréquent chez l'enfant) Toxicité hépatique Ces deux principaux effets sont potentialisés par l'association avec l'acide valproïque	100 à 200 mg (monothérapie)
- oxcarbazépine (Trileptal®)	½ vie : 8 à 10 H	<u>Oxcarbazépine</u> : Très proche de la carbamazépine, serait moins toxique au plan neurologique	900 à 2 400 mg
- gabapentin (Neurontin®)	½ vie : 5 à 9 H ½ vie : 15 à 25 H	<u>Gabapentin</u> : Troubles digestifs Troubles neurologiques : céphalées, ataxie, tremblements	900 à 3 600 mg
- topiramate (Eptomax®)	½ vie : 20 H	<u>Topiramate</u> : Troubles neuropsychiques : ataxie, céphalées, tremblements, somnolence Troubles du comportement : agitation, syndrome dépressif. Acidose métabolique.	200à600mg

CLASSES	DONNÉES, CAS DÉCRITS, RISQUES	CONCLUSION
<p>I Anxiolytiques et Hypnotiques I-1 Benzodiazépines a) à longue durée d'action : demi-vie > à 24 heures - diazépam et son métabolite actif : nordazépam</p> <p>- clonazépam</p> <p>b) demi-vie intermédiaire < à 24 heures</p> <p>- alprazolam</p>	<p>Persistance du diazépam et de son métabolite dans le lait 6 jours après une prise unique maternelle lors de l'accouchement. Somnolence, mauvaise prise pondérale chez le nouveau-né : 2 cas Effet à long terme non connu</p> <p>1 cas d'apnée chez un nouveau – né allaité</p> <p>Pour les benzodiazépines à demi-vie plus courte : risque d'accumulation en cas de prises répétées</p> <p>1 cas de sevrage chez le nourrisson après arrêt de l'allaitement maternel</p>	<p>Benzodiazépines : En prise unique, pas de risque pour le nouveau-né Contre-indiqué en cas de nécessité de prises répétées</p>
<p>I-2 HYPNOTIQUES NON BENZODIAZEPINIQUES</p> <p>a) méprobamate</p> <p>b) buspirone</p> <p>c) zolpidem</p>	<p>Sédation, troubles digestifs décrits chez le nouveau-né Les concentrations dans le lait sont 2 à 4 fois celles du sang maternel.</p> <p>Données insuffisantes</p> <p>Passage faible en prise unique sans risque 1 étude de pharmacocinétique</p>	<p>Contre-indiqué</p> <p>Non connu</p> <p>Allaitement possible en prise unique</p>
<p>II NEUROLEPTIQUES = ANTIPSYCHOTIQUES</p> <p>a) Phénothiazines - chlorpromazine</p> <p>b) butyrophénones - halopéridol</p> <p>c) benzamides</p> <p>d) récents : Clozapine ?olanzapine resperidone</p>	<p>Peu de données Pas d'étude à long terme en clinique</p> <p>1 cas de somnolence et de diminution de la réactivité du nouveau-né</p> <p>.</p> <p>- Troubles du comportement chez la progéniture en expérimentation animale - Aucun effet chez un nouveau-né de mère traitée pendant 3 semaines 10mg/24h</p> <p>Données insuffisantes sur le passage dans le lait</p> <p>Passage dans le lait, peu de données Non connu</p>	<p>A éviter si posologies élevées et traitement prolongé Vérifier si prescriptions associées de « correcteurs type antiparkinsoniens anticholinergiques » Lepticur® ou Artane®</p> <p>A éviter</p> <p>Contre-indication A éviter</p>

TABLEAU IV 2

**MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL
ALLAITEMENT**

CLASSES	DONNEES, CAS DECRITS, RISQUES	CONCLUSION
<p>III ANTIDEPRESSEURS III-1 Tricycliques Imipraminiques : classiques</p> <p>- amitriptyline - clomipramine - imipramine - doxépine</p> <p>III- 2 Inhibiteurs de la recapture de la serotonine (IRS) - fluoxétine - venlafaxine - citalopram</p> <p>-paroxétine -sertraline</p> <p>IV LITHIUM</p>	<p>Effet à long terme non évalué pour tous les antidépresseurs</p> <p>Passage faible, peu de données pour des posologies supérieures à 100 mg / 24 h pour ces trois molécules essentiellement étudiées</p> <p>2 cas rapportés d'apnée, hypotonie chez des nouveau-nés allaités Accumulation ++ du métabolite dans le lait Peu utilisé en France</p> <p>Pour la fluoxétine (celui pour lequel on a le plus de données), la venlafaxine et le citalopram le passage dans le lait est notable. Plusieurs cas d'irritabilité d'agitation, troubles digestifs et de la succion chez le nouveau-né allaité évoquant une imprégnation sérotoninergique(pour fluoxetine)</p> <p>Le passage est estimé faible pour la paroxétine et la sertraline, pas de cas d'effet indésirable chez le nouveau-né</p> <p>Passage variable. Publications anciennes Cyanose, hypotonie, hypothermie rapportées chez le nouveau-né allaité</p>	<p>Certains auteurs considèrent que la mise en route d'un traitement antidépresseur chez une femme qui allaite doit conduire à l'arrêt progressif de l'allaitement.</p> <p>A éviter</p> <p>Contre indiqué</p> <p>A éviter pour les 3</p> <p>Sous monothérapie, avec la paroxétine ou la sertraline: l'allaitement est possible sous surveillance (sommeil , agitation) en tenant compte des posologies maternelles</p> <p>Contre-indiqué</p>

MÉDICAMENTS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL ALLAITEMENT

CLASSES	DONNÉES, CAS DÉCRITS, RISQUES	CONCLUSION
<p>V ANTICONVULSIVANTS = ANTIÉPILEPTIQUES</p> <p>a) classiques</p> <p>- acide valproïque</p> <p>carbamazépine</p> <p>- phénobarbital</p> <p>phénytoïne</p> <p>b) plus récents</p> <p>- vigabatrin</p> <p>- lamotrigine</p>	<p>Pas de données à long terme pour tous</p> <p>Passage faible (étude sur environ plus de 30 couples mère-enfant) Risque hématologique ? (1 cas isolé récent de thrombopénie chez un nouveau-né allaité, régressive à l'arrêt du traitement)</p> <p>Passage faible mais variable. Données contradictoires sur les estimations de quantité ingérée chez un nouveau-né allaité, taux plasmatique nouveau-né pouvant être détectable, variable, proche des zones dites thérapeutiques. 2 observations d'atteintes hépatiques régressives sur une vingtaine de couples mère-enfant rapportés</p> <p>Passage important et variable . Longue demi-vie chez l'adulte et le nouveau né Risque d'accumulation en cas de prise élevée et répétée. La quantité reçue peut être proche des posologies pédiatriques utilisées en thérapeutique (taux plasmatique de l'enfant allaité proche des taux plasmatiques thérapeutiques) Somnolence rapportée chez le nouveau-né allaité et suspicion de fausse route signalé dans une vieille publication difficile à interpréter</p> <p>Passage variable selon les études 1 cas de méthémoglobinémie (en association avec phénobarbital).</p> <p>Données insuffisantes Peu de publications. Passage évalué, risque d'accumulation.</p>	<p>Dans les 10 premiers jours de vie, l'élimination des médicaments est ralentie surtout pour phénobarbital et primidone . Pas de réponse en oui /non pendant la grossesse</p> <p>Allaitement possible en monothérapie avec surveillance mensuelle de la NFS</p> <p>Allaitement possible en monothérapie. Tenir compte de la posologie maternelle et de son poids. Faire un dosage au sang de cordon pour évaluer l'imprégnation à la naissance puis à J5</p> <p>La décision d'allaiter dépend de la posologie maternelle de l'état du nouveau-né à la naissance. Monothérapie si surveillance clinique et biologique possible du nouveau-né : somnolence, succion prise de poids, dosage au sang de cordon pour évaluer l'imprégnation du nouveau né à la naissance et dans les premiers jours de vie.</p> <p>Contre-indiqué</p> <p>A éviter Contre indiqué</p>