



Anti-arythmiques et Grossesse

Club Anesthésie Réanimation en Obstétrique - SFAR 2009

Dr Jérôme LACOTTE

Unité de Rythmologie
Institut de Cardiologie
Groupe Pitié-Salpêtrière, Paris





Hyperdébit cardiaque

- Plus par augmentation de la volémie (+50%)
- Que par tachycardie (+10%)

Hémodilution

- Anémie
- Hypoprotidémie

Modifications des périodes refractaires ?

Modifications de l'absorption digestive

Modifications de la biodisponibilité

- Absorption
- Dilution
- Fixation protéique
- Activation enzymatique hépatique
- Élimination (1/2 vie)

Les taux plasmatiques maternels
ne sont plus corrélés aux effets
thérapeutiques ou toxiques



Risque maternel : plus la cardiopathie que le trouble du rythme

Risque foetal : plus la toxicité des traitements que le trouble du rythme

Ambiance passionnelle, moyens thérapeutiques limités, peu ou pas de consensus

Grossesse possible

Risque rythmique
Risque hémodynamique
Arrêter AAR ? Quand ?
± Conseil génétique

Accouchement

Collaboration Obst / Cardio
Sécurité maternelle
Sécurité NN
Interactions AAR / Utéromot.

GROSSESSE

P.PARTUM

Anti-arythmiques

Foeto-toxicité
Risque malformatif
FCS / ITG

Trouble du rythme

Anti-arythmiques
Hypotrophie
Tolérance maternelle

Anti-arythmiques

Sevrage NN
Allaitement
Ablation ?

Grossesse et troubles du rythme :

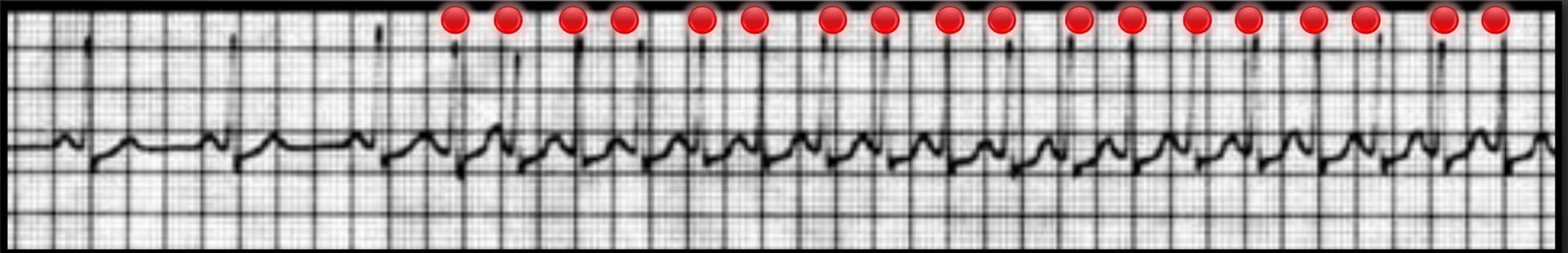
Période à risque ?

Risque :

- De voir apparaître ou récidiver un trouble du rythme ?
- De mal tolérer le trouble du rythme ?

Troubles du rythme atrial

- Pas de risque vital immédiat
- Risque embolique : selon cardiopathie



Gachette
ESA

Substrat
Cardiopathie

SNA



Holter durant grossesse

- Study group : patientes avec palpitations
- Control group : écho coeur normale réalisée pour souffle systolique

Arrhythmia	Study Group (n = 110)	Control Group (n = 52)
Premature atrial contractions		
Isolated/24 h		
n (%)	63 (56)	30 (58)
Mean ± SD	316 ± 961	113 ± 530
Range (min-max)	1-4,452	1-2,915
≥ 100 beats/24 h		
n (%)	8 (7)	2 (4)
Mean ± SD	2,425 ± 1,534	1,548 ± 1,933
Range (min-max)	112-4,452	182-2,915
Atrial premature contractions/h		
n (%)	62 (60)	30 (60)
Mean ± SD	13 ± 40	5 ± 22
Range (min-max)	0.04-180	0.04-122
1-10 beats/h		
n (%)	56 (51)	29 (56)
Mean ± SD	1 ± 1	1 ± 1
Range (min-max)	1-5	1-8
>10 beats/h		
n (%)	6 (5)	1 (2)
Mean ± SD	133 ± 26	122
Range (min-max)	102-180	122
Couplets		
n (%)	5 (5)	0
Supraventricular tachycardia		
n (%)*	1 (1)	3 (6)

La quantité d'ESA régresse nettement après l'accouchement

TABLE VI Comparison of Holter Findings in Nine Patients During Pregnancy and Six-Weeks Postpartum

Arrhythmia	Pregnancy Mean ± SD	Postpartum Mean ± SD	p Value
APCs/24 h	1,206 ± 1,845	48 ± 141	0.08
APCs/h	58 ± 88	3 ± 9	0.08
VPCs/24 h	7,867 ± 9,556	1,297 ± 1,864	0.07
VPCs/h	401 ± 498	67 ± 124	0.09
VPCs and APCs/24 h	9,073 ± 9,210	1,345 ± 1,997	<0.05
VPCs and APCs/h	459 ± 474	70 ± 133	<0.05

Le risque d'AVC dépend de tout, sauf du rythme

Score CHADS₂

1 Insuffisance cardiaque

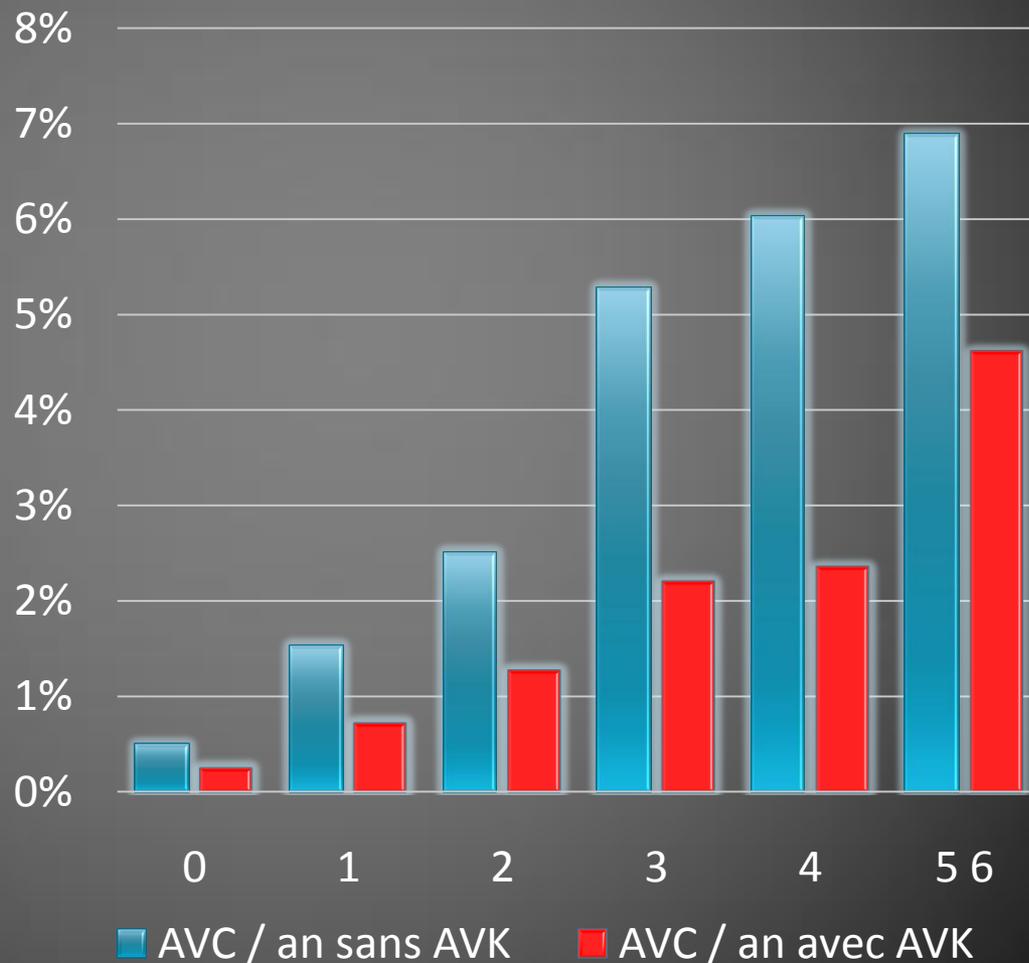
1 Hypertension artérielle

1 Age > 75 ans

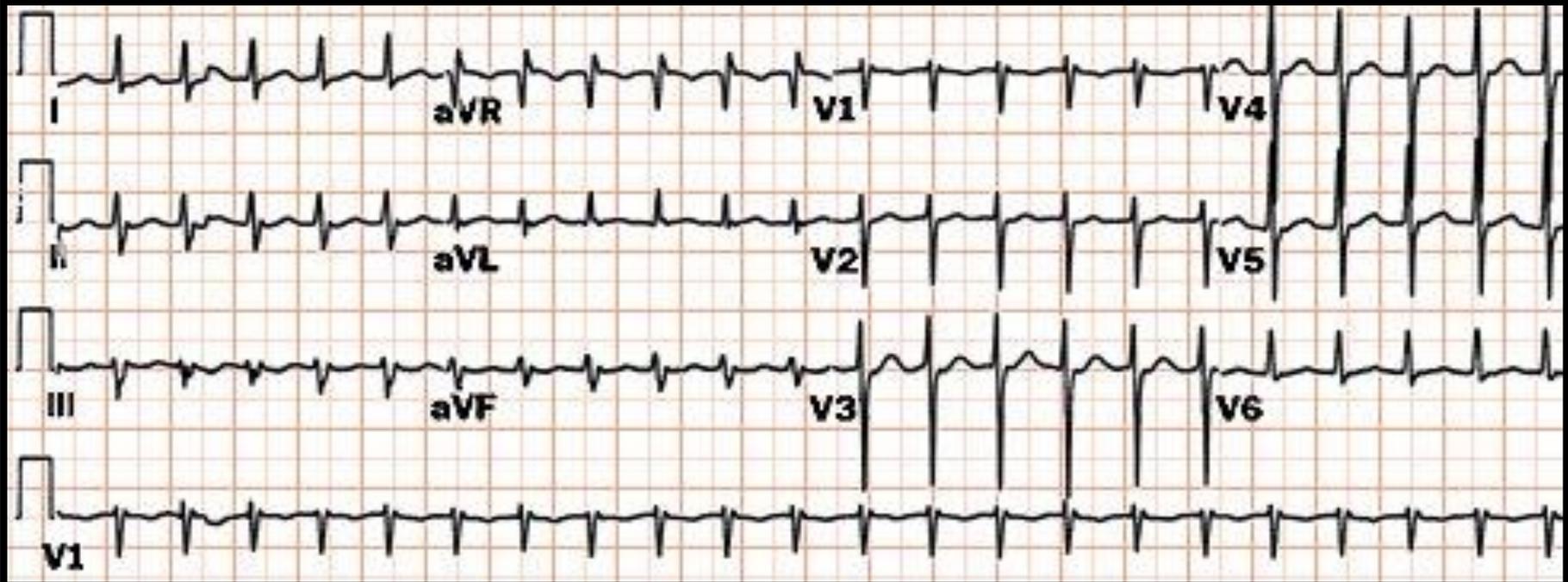
1 Diabète

2 AVC

Go, Jama 2003;290:262-72



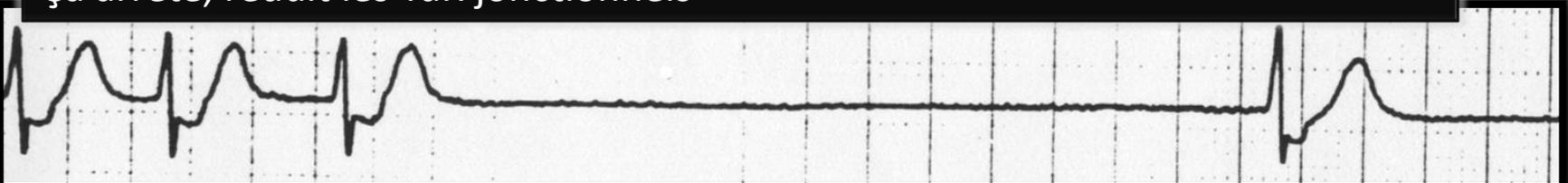
Troubles du rythme jonctionnel



Ça ralentit les TdR atriaux, transitoirement



Ça arrête, réduit les TdR jonctionnels



Tachycardies jonctionnelles

Lee, Am J Cardiol 1995 75;675

207 jeunes femmes ablatées d'une TJ entre 1992 et 1994

- 100 pour AVNRT
- 107 pour AVRT

Analyse rétrospective :

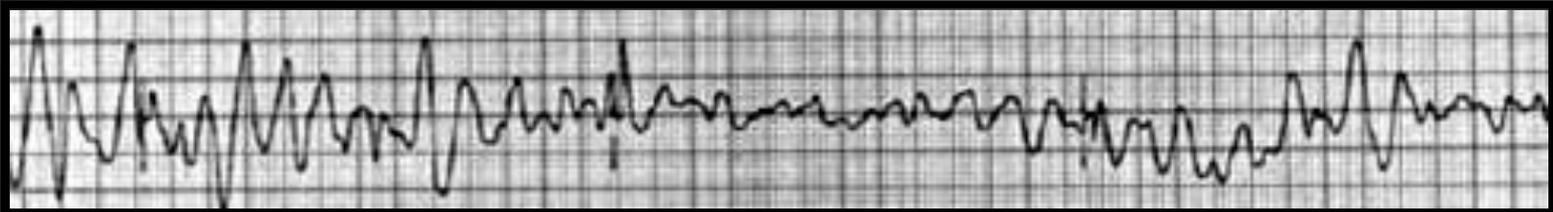
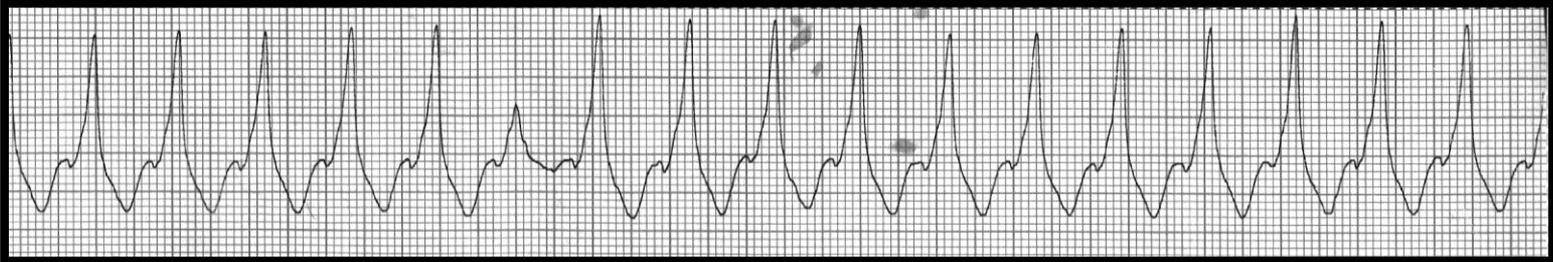
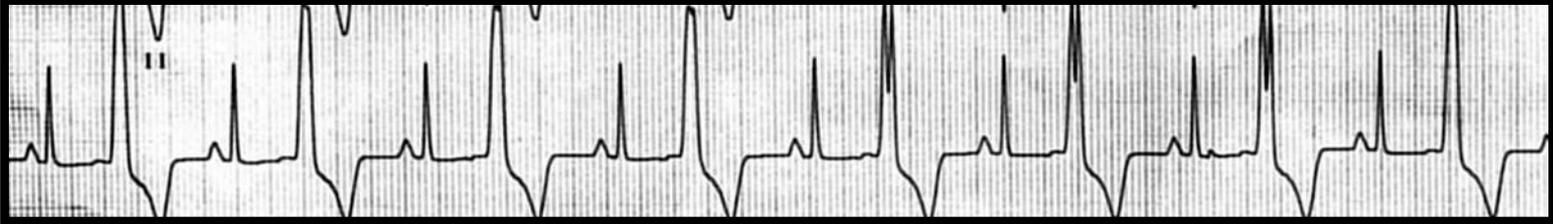
1er accès TSV pendant grossesse : 3.9%

Récidive(s) pendant grossesse : 84%

Augmentation de la fréquence des crises pendant la grossesse 22%

Avec répartition homogène T1 / T2 /T3

Troubles du rythme ventriculaire



Gachette
ESA

Substrat
Cardiopathie

SNA

Holter durant grossesse

- Study group : patientes avec palpitations
- Control group : écho cœur normale réalisée pour souffle systolique

TABLE V Ventricular Arrhythmias Recorded During Continuous Holter Monitoring

Arrhythmia	Study Group n = 110	Control Group n = 52	p Value
Premature ventricular contractions			
Isolated			
n (%)	54 (49)	21 (40)	NS
Mean ± SD	3,235 ± 6,397	678 ± 3,058	0.02
≥50 beats/24 h			
n (%)	24 (22)	2 (4)	0.003
Mean ± SD	7,271 ± 7,982	7,045 ± 9,870	NS
Atrial premature contractions/h			
n (%)	54 (49)	21 (40)	NS
Mean ± SD	143 ± 283	27 ± 124	NS
1-10 beats/h			
n (%)	32 (29)	20 (38)	NS
Mean ± SD	0.5 ± 0.8	0.4 ± 0.7	NS
>10 beats/h			
n (%)	22 (20)	1 (2)	0.03
Mean ± SD	352 ± 356	570 ± 0	NS
Multifocal			
n (%)	13 (12)	1 (2)	0.04
Couplets			
n %			

Tachycardies ventriculaires

En dehors des cardiopathies :

- Connues avant la grossesse
- et de celles du post partum

Il s'agit de TV idiopathiques (infundibulaires / fasciculaires)

Table I. Clinical characteristics

Patient	Age (yr)	Presenting rhythm	VT CL (msec)	VT morphology	Symptoms	Medical history	Other factors	Cardiac evaluation			
								ECG	QT/QT _c (msec)	Echo	Cath
1	22	VT	400	LBBB/RAD	Syncope	None	None	Normal	380/380	Normal	Normal
2	32	VT	250	LBBB/RAD	Syncope		Psychological stress	Normal	348/429	Normal	Normal
3	33	VT	320	LBBB/RAD	Presyncope	None	None	Normal	380/415	Normal	Normal
4	36	VT	435	RBBB	Palpitations	Myocarditis, scleroderma	None	Normal	400/408	+	ND
5	27	VT	350	LBBB	Presyncope	None	None	Normal	360/367	Normal	ND
6	27	VT	220	LBBB/RAD	Presyncope	None	Psychological stress	Normal	380/430	Normal	ND
7	25	VT	280	LBBB/RAD	Presyncope	None	None	Normal	340/400	Normal	Normal

Sd Electriques

QT long

- Risque surtout dans le post-partum (syncope, mort subite) : 23%
- Versus 9% pendant grossesse et 4% avant
- Ralentissement de la FC post-partum, stress, manque de sommeil, arrêt BB...

Rashba EJ. Circulation 1998;97(5):451-6

Brugada ?

WPW...

DVDA ?

Que disent les mentions légales ?



Tous les AAR passent la barrière placentaire...

« ...en l'absence d'étude chez l'animal et de données cliniques humaines, le risque n'est pas connu... »

« ...il n'existe pas de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif...»

« ...en l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu... »

« ...en conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas l'utiliser... »

« ...en conséquence, l'utilisation ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire... »



A	No evidence of risk	Adequate, well-controlled trials in pregnant women have not shown a risk to the mother or fetus in any trimester
B	Risk remote but possible	Adequate, well-controlled trials in pregnant women have not shown increased fetal risk despite adverse findings in animals , Or there are no adequate human studies , and animal studies show no fetal adverse outcomes
C	Risk cannot be ruled out	Adequate, well-controlled human studies are lacking , and animal studies are either lacking or have shown a risk to the fetus
D	Evidence of risk	Studies in humans or investigational or post-marketing surveillance have shown fetal risk
X	Contraindicated in pregnancy	Studies in animals or humans have shown clear evidence of fetal abnormalities or risk that outweighs possible benefit

Anti-arythmiques de classe I

Ce qu'on leur reproche :

- L'absence d'études animales concernant la foetotoxicité
- Le manque de recul pour les molécules "récentes"



CLASSE I

	Quinidine	Xylocaine	Flécainide	Propafenone	Disopyramide
Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal	X	X	X		X
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique	X		X		X
L'utilisation est DÉCONSEILLÉE pendant la grossesse	X		X	X	X
En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique		X			
L'utilisation ne doit être envisagée que si nécessaire		X			
En raison du passage dans le lait maternel et du profil d'effets secondaires, l'allaitement est à éviter	X		X		
					
	C*	B	C**	C	C

* Quinidine : cas isolés de thrombopénie fœtale et de paralysie du VIII (recul important)

** Nombreux cas rapportés d'innocuité (flécainide)

Béta-bloquants

Le recul et l'expérience de l'HTA (avec les complications de l'HTA gravidique)

Ce qu'on leur reproche :

- Ils diminuent le flux ombilical par vasoconstriction : hypotrophie (surtout avec l'aténolol – 1 étude sur HTA gravidique)
- Majoration risque mort fœtale (1 étude propranolol – HTA gravidique)
- Ils augmentent la contractilité utérine : accouchement prématuré d'où l'intérêt des BB cardioselectifs avec ASI?
- La nécessité d'une surveillance le temps du sevrage (FC, glycémie, FR)



CLASSE II

	Aténolol	Propranolol	Metoprolol	Acebutolol	
Les études animales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène Un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu	X	X	X	X	
En clinique, aucun effet tératogène n'a été rapporté et les résultats d'études prospectives contrôlées avec quelques bêta-bloquants n'ont pas fait état de malformations à la naissance	X	X	X	X	
Chez le nouveau-né, l'action bêta-bloquante persiste plusieurs jours et peut se traduire par une bradycardie, une détresse respiratoire, une hypoglycémie	X	X	X	X	
Les bêta-bloquants peuvent être PRESCRITS pendant la grossesse SI BESOIN . En cas de traitement jusqu'à l'accouchement, une surveillance attentive du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée	X	X	X	X	
Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait . Le risque de survenue d'hypoglycémie et de bradycardie n'a pas été évalué.	X	X	X		
Par mesure de précaution, il convient d'éviter de l'administrer chez la femme qui allaite	X	X	X		
L'allaitement est contre-indiqué en raison d'un passage important dans le lait et des risques d'hypoglycémie et de bradycardie auxquels le nouveau-né est exposé				X	
		D*	C	C	B**

* Aténolol : RCIU, ne pas donner, surtout au cours de T1

** Moins d'interactions avec le travail

Classe III

Pour l'amiodarone, crainte des effets toxiques surtout thyroïdiens

Widerhorn Am HeartJ 1991;122:1162

La thyroïde foétale ne fixe l'iode qu'à partir du T2 mais les effets secondaires graves sont fréquents en cas d'exposition au T1 : RCIU, troubles neurologiques...

Magee, Am J Obstet Gynecol. 1995 172;1307

Pour le sotalol, exposition aux effets indésirables des BB



CLASSE III

Amiodarone

Sotalex

Les études animales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène
Un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu

X

X

En clinique, il n'existe pas de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif lorsqu'elle est administrée pendant le premier trimestre de la grossesse

X

La thyroïde foetale commençant à fixer l'iode à partir de 14 SA, aucun retentissement n'est attendu en cas d'administration préalable. Une surcharge iodée, passé ce terme, peut entraîner une hypothyroïdie foetale, biologique ou même clinique

X

L'utilisation de ce médicament est contre-indiquée à partir du 2^e trimestre.

X

En clinique, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées avec quelques bêtabloquants n'ont pas fait état de malformations

X

Ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse si besoin

X

En raison du risque d'hypothyroïdie chez le nourrisson, l'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement par ce médicament.

X

L'allaitement est déconseillé en cas de nécessité de traitement.

X



D

B

Classe IV

Moins de recul

Utilisation de la nifédipine et parfois du vérapamil pour leurs effets tocolytiques

Bradycardie foetale, BAV sous Verapamil

Chute PAS maternelle et hypoperfusion placentaire

Foetotoxicité du diltiazem (études animales)



CLASSE IV

Vérapamil

Diltiazem

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal. Un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu

X

Il n'existe pas de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique du vérapamil lorsqu'il est administré pendant les premier et deuxième trimestres

X

Pendant le troisième trimestre de la grossesse, l'utilisation du vérapamil au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet foetotoxique particulier. L'utilisation du vérapamil ne doit être envisagée au cours du troisième trimestre que si nécessaire

X

L'allaitement est possible, à condition de prendre le médicament juste après la tétée, d'attendre 4 heures avant la suivante

X

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène

X

Il n'existe pas de données en nombre suffisant sur un éventuel effet malformatif ou foetotoxique du chlorhydrate de diltiazem lorsqu'il est administré pendant la grossesse

X

L'utilisation du chlorhydrate de diltiazem est déconseillée pendant la grossesse

X

L'allaitement lors d'un traitement par diltiazem est à éviter

X



C*

C

* Nombreux cas rapportés d'innocuité



BLOQUEURS NAV

ADP / ATP

Digitaliques

Compte tenu des indications de ce médicament, l'utilisation peut être envisagée, quel que soit le terme de la grossesse, si besoin, bien que les données cliniques et animales soient insuffisantes

X

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique de la digoxine.

X

L'utilisation de la digoxine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse

X

L'utilisation de la digoxine ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire. Un contrôle fréquent des concentrations plasmatiques est nécessaire

X

Il est possible d'allaiter pendant le traitement

X



C*

C*

* Nombreux cas rapportés d'innocuité



Que retenir ?

	T1	T2	T3	Allait.
Quinidine	déconseillé			éviter
Flécainide	déconseillé			éviter
BB (propan. acébut)	si besoin			éviter
Amiodarone	contre-indiqué			
Sotalol	si besoin			éviter
Isoptine			si besoin	possible
Digitaliques	si besoin			possible
ATP /ADP	si besoin			

Que proposent
les recommandations internationales ?

Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy

[Eur Heart J 2003;24:761-81](#)

ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias.

[Circulation 2003;108:1871-909](#)

ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation.

[Eur Heart J 2006;27:1979-2030](#)

ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac.

[Eur Heart J 2006;27:2099-140](#)

Dans tous les cas :

- Documenter le trouble du rythme
- Décision de traiter basée sur le ratio bénéfique / risque maternel et foetal
- Utiliser le moins de molécules possible et à la posologie la plus faible

FA : recommandations

1

- Contrôle FC par digitaliques, BB, inh.calciques (LOE=C)
- Cardioversion électrique si hémodynamique instable (LOE=C)
- Anticoagulation tout au long de la grossesse sauf FA isolée et/ou risque embolique faible (LOE=C)

2b

- Héparine (IV ou SC/12H) administrable T1 et M9 (LOE=B) si facteurs de risque TE
- HBPM administrable T1 et M9 (LOE=C) si facteurs de risque TE
- AVK administrable T2 si haut risque TE (LOE=C)
- Cardioversion par Quinidine ou Procainamide si FA bien tolérée hémodynamiquement (LOE=C)

Cardioversion

- Risque d'arythmie fœtale induite

Effet pro-arythmogène : < 5 cas rapportés

- Mais :

Courant in utero très faible

Seuil de défibrillation fœtal élevé

- Par précaution :

Surveillance du RCF nécessaire si choc programmé

Réduction TSV : recommandations

1

- Manœuvres vagues (LOE=C)
- Adénosine (LOE=C)
- Cardioversion électrique (LOE=C)

2a

- Métoprolol ou propranolol (LOE=C)

2b

- Verapamil (LOE=C)

Prévention récidives TSV : recommandations

1

- Digoxine (LOE=C)
- Métoprolol à éviter au T1 (LOE=B)

2a

- Propanolol à éviter au T1 (LOE=B)
- Sotalol à éviter au T1 (LOE=C)
- Flécainide (LOE=B) si besoin associé à bloqueur NAV

2b

- Procainamide (LOE=B)
- Quinidine (LOE=C)
- Propafénone (LOE=C) si besoin associé à bloqueur NAV
- Vérapamil (LOE=C)
- Ablation (LOE=C)

3

- Aténolol (LOE=B)
- Amiodarone (LOE=C)

TV : recommandations

1

- FV ou TV instable au plan hémodynamique doit être défibrillée (LOE=B)
- Les BB doivent être maintenus pendant la grossesse et au delà en cas de Sd QTL

TV : recommandations

1

- FV ou TV instable au plan hémodynamique doit être défibrillée (LOE=B)
- Les BB doivent être maintenus pendant la grossesse et au delà en cas de Sd QTL

Ce que les recommandations ne disent pas...

Quand monitorer le RCF ?

- Certainement pendant CEE

Table 1

Data of the fetal umbilical blood flow (S/D ratio) before and after cardioversion in different gestational age

Gestational age (weeks)	DC energy (J)	Umbilical blood flow (S/D ratio)	
		Before DC	After DC
16 1/7	None (IV adenosine)	2.7	2.5
23 5/7	50, 100, 200, 200	2.4	2.7
29	200	2.8	2.7
32	200	2.4	2.5

J, joules; S/D, systolic/diastolic; DC, direct current; IV, intravenous.

Doppler ombilical avant et après CEE pour TSV réfractaire à ATP
Wang Eur J Obst 2006;268

- Nécessité de le faire en cas de réduction chimique ?

Grossesse et troubles du rythme :

Quelques exemples

Ma patiente a une tachycardie jonctionnelle

Elle souhaite une grossesse

Que faire ?

Faut-il envisager une ablation ?

Le désir de grossesse constitue-t-il un argument suffisant ?

Proposer l'ablation si TJ fréquente, invalidante, mal contrôlée par le traitement

Dans tous les cas, arrêter les anti-arythmiques

Préciser la conduite à tenir en cas d'accès

Une patiente se présente aux urgences

Pour une tachycardie jonctionnelle

Elle est enceinte

Les manœuvres vagales sont sans effet

En 1^e intention : Striadyne

Si échec : Isoptine ou Bêta-bloquants, Sti Oeso ?

Faut-il un monitoring du RCF ?

Ma patiente est sous Flécaine pour une FA symptomatique

Elle souhaite une grossesse et ne veut pas d'une ablation

Que faire ?

	T1	T2	T3	Allait.
Quinidine	déconseillé			éviter
Flécainide	déconseillé			éviter
BB (propan. acébut)	si besoin			éviter
Amiodarone	contre-indiqué			
Sotalol	si besoin			éviter
Isoptine			si besoin	possible
Digitaliques	si besoin			possible
ATP /ADP	si besoin			

Que retenir ?

- ⊙ Les troubles du rythme révélés pendant la grossesse sont généralement bénins
- ⊙ Anticiper : grossesse programmée, Arythmie / Cardiopathie explorée, ablation dans certains cas
- ⊙ En aigu :
 - Rester classique (Striadyne, Digitaliques, BB, Isoptine)
 - Préférer un anti-arythmique à demi-vie courte
- ⊙ Au long cours :
 - Aucun traitement sûr à 100%
 - Pas d'anti-arythmique sauf besoin vital
- ⊙ Dans tous les cas, organiser la grossesse et l'accouchement avec la maternité