

Le traitement de l'insomnie chez la femme enceinte

Des troubles du sommeil sont fréquemment observés chez la femme enceinte, bien que leur incidence exacte demeure inconnue¹. Les modifications hormonales, physiologiques, physiques et comportementales peuvent affecter à la fois la qualité et la durée du sommeil durant la grossesse^{1,2}. Outre les impacts de la grossesse sur le sommeil, les données d'efficacité de différentes options pharmacologiques dans le traitement de l'insomnie de la population générale seront également explorées, ainsi que les données d'innocuité reliées à l'utilisation de ces mêmes agents pharmacologiques durant la grossesse.

Cas clinique

Une femme de 29 ans se présente à la pharmacie pour renouveler son ordonnance de zopiclone qu'elle utilise de façon occasionnelle lorsqu'elle éprouve des difficultés à s'endormir. Elle vient d'apprendre qu'elle est enceinte de huit semaines. Elle ne souffre d'aucun autre problème de santé et ne prend pas d'autre médicament. Elle est inquiète à l'idée d'avoir exposé son futur enfant à la zopiclone. Elle vous demande des conseils au sujet des options qu'elle pourrait utiliser afin de favoriser son sommeil puisqu'elle se souvient d'avoir entendu ses sœurs se plaindre d'insomnie durant leurs grossesses.

Influence de la grossesse sur le sommeil

Chez la plupart des femmes, la grossesse s'accompagne de perturbations de leurs habitudes de sommeil¹⁻³. L'accroissement des concentrations sanguines d'œstrogènes et de progestérone affecte les cycles normaux du sommeil. L'augmentation du taux d'œstrogènes réduirait le sommeil paradoxal et la progestérone semblerait promouvoir le sommeil à ondes lentes^{1,2}. L'influence de ces changements hormonaux n'est toutefois pas bien comprise et différerait d'un individu à l'autre¹.

Lors du premier trimestre, les femmes rapportent une augmentation de la somnolence diurne combinée à de fréquents réveils nocturnes et à des difficultés à trouver le sommeil lors du coucher². Parmi les causes communes d'interruption du sommeil, on note les nausées, les vomissements et les mictions plus fréquentes^{1,3}. Au deuxième trimestre, plusieurs femmes observent une amélioration de leur sommeil. Toutefois, des perturbations persistent pour un bon nombre d'entre elles². Durant le troisième trimestre, certaines femmes rapportent qu'elles se réveillent trois à cinq fois par nuit². Les raisons fréquemment évoquées sont l'inconfort général lié à des maux de dos, à des douleurs abdominales, à des difficultés de positionnement, à des mouvements fœtaux, à des crampes musculaires aux jambes et parfois à des brûlures d'estomac^{1,3}. En plus de ces problèmes, un bon pourcentage de femmes développerait un syndrome

des jambes sans repos durant le troisième trimestre, alors qu'elles n'en ont jamais souffert avant la grossesse¹. Mais le traitement de ce problème diffère de celui de l'insomnie et ne sera pas discuté dans cet article.

L'impact des fréquentes perturbations du sommeil, ainsi que les effets de l'insomnie sur la femme enceinte et son fœtus sont peu connus^{2,3}. Cependant, certaines angoisses peuvent être associées à un important manque de sommeil qui persiste depuis plusieurs semaines durant la grossesse. De plus, il est connu qu'une restriction chronique à environ cinq heures de sommeil par nuit affecte négativement l'humeur dans la population générale³.

Mesures non pharmacologiques

Les interventions non pharmacologiques sont souvent efficaces pour la prise en charge des troubles du sommeil et devraient être proposées en premier lieu en l'absence de pathologie sous-jacente². Les mesures non pharmacologiques concernant l'hygiène du sommeil ne seront pas revues ici, car elles ont déjà fait l'objet d'une évaluation dans un article récent de *Québec Pharmacie*⁴. Pour soulager l'inconfort physique de la femme enceinte, on peut suggérer l'utilisation d'un oreiller offrant un meilleur soutien, l'application locale de chaleur et les massages.

Mesures pharmacologiques

Lorsque les mesures non pharmacologiques ne suffisent pas à favoriser le sommeil, certaines femmes se tournent vers leur pharmacien afin d'obtenir des conseils sur les options pharmacologiques. Il importe donc de bien connaître les données d'efficacité des médicaments les plus fréquemment utilisés dans le traitement de l'insomnie, ainsi que leur innocuité durant la grossesse. Les médicaments ayant l'indication officielle pour le traitement de l'insomnie seront abordés en premier, puis les autres molécules seront présentées selon l'importance des données probantes appuyant leur utilisation.

Le **tableau I** résume les résultats des principales études publiées sur les effets d'une exposition *in utero* à ces différents médicaments pour l'embryon, le fœtus et le nouveau-né. Comme l'innocuité des antidépresseurs durant la grossesse

Texte rédigé par **Jessica McMahon**, B. Pharm., M.Sc., CHU Sainte-Justine, Montréal.

Texte original soumis le 1^{er} octobre 2009.

Texte final remis le 8 juin 2010.

Révision : Caroline Morin, B. Pharm., M.Sc., CHU Sainte-Justine, Montréal, et Nancy Légaré, B. Pharm., M.Sc., BCPP, BCPS, Pharm. D., Institut Philippe-Pinel de Montréal.



Tableau I
Innocuité durant la grossesse de certains médicaments pour les troubles du sommeil

Médicament ou classe	Tératogène structurelle (exposition au premier trimestre de la grossesse)
Antihistaminiques de première génération (ANTI-H1)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Taux de malformations chez les nourrissons exposés similaire à celui observé chez les enfants de groupes de comparaison dans une méta-analyse menée chez plus de 200 000 femmes (incluant les femmes du groupe témoin)^{18,19}. ■ Les molécules les mieux documentées durant la grossesse incluent la chlorphéniramine (n ≈ 1000), la diphénhydramine (n > 1500), la doxylamine (n > 17 000), l'hydroxyzine (n > 1000) et la méclizine (n > 16 000)¹⁸. ■ Lien suggéré entre l'exposition aux anti-H1 durant les deux dernières semaines de grossesse et une rétinopathie du prématuré : la fibroplasie rétrolentale²⁰. Plusieurs limites à cette étude (p. ex., agents utilisés non relevés et analyse statistique non ajustée en fonction de divers facteurs confondants)²¹. L'association observée semble donc plutôt improbable et ne restreint pas l'utilisation d'un antihistaminique en fin de grossesse. ■ Longue expérience clinique attestant l'innocuité de cette classe pharmacologique¹⁸.
Benzodiazépines (BZD)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pas d'augmentation du risque de malformations majeures décelée dans plusieurs études de cohorte totalisant plus de deux milliers d'expositions^{18,22-27}. ■ La majorité des données d'innocuité portent sur le diazépam et le chlordiazépoxyde^{18,24}. Toutefois, on compte, entre autres, plus de 100 expositions au lorazépam et au clonazépam, et près de 550 à l'oxazépam, sans observation de risque tératogène majeur^{26,27}. ■ Association possible entre l'exposition aux BZD et les fentes orales et/ou palatines dans une méta-analyse : risque presque doublé lors de l'analyse de sous-groupes dans les études cas-témoins²⁴. Le risque absolu d'anomalies labio-palatines est estimé à 0,2 % lors d'une exposition au moment de l'organogenèse. La période la plus critique correspondant à la formation du palais se situe entre la 8^e et la 11^e semaine de gestation¹⁸. ■ Plus récemment, une augmentation du risque d'atrésies du tractus alimentaire à la suite de l'exposition aux BZD a été suggérée dans une étude de cohorte prospective²⁷. Cette découverte vient s'ajouter à l'association entre l'exposition au lorazépam et les atrésies anales soulevée dans une étude exploratrice d'un registre français²⁸. Il faut nuancer ces résultats en fonction de la rareté des atrésies anales, soit 1/5000 dans la population générale²⁸. De plus, ces résultats devront être confirmés par d'autres études avant de pouvoir établir un lien de causalité.
Zopiclone	<ul style="list-style-type: none"> ■ Risque de malformations congénitales similaire à celui de la population générale observé dans deux études de cohorte prospectives comptant 555 expositions; données encore insuffisantes pour exclure tous les risques^{27,30}.
Trazodone	<ul style="list-style-type: none"> ■ Absence d'effet tératogène majeur mis en évidence jusqu'ici parmi 400 expositions; données insuffisantes pour exclure tous les risques⁵.
Quétiapine	<ul style="list-style-type: none"> ■ Taux de malformations congénitales majeures similaire à celui d'un groupe de comparaison chez 36 femmes exposées³². ■ Absence de patron dans les anomalies rapportées à la compagnie pharmaceutique parmi 298 expositions pour lesquelles l'issue de la grossesse est connue. Toutefois, l'absence de publication et le manque d'information sur le moment d'exposition limitent l'interprétation de ces données³¹.
Mélatonine	<ul style="list-style-type: none"> ■ Données suggérant le transfert de la mélatonine exogène de la circulation maternelle à la circulation fœtale³⁴. ■ Craintes de certains auteurs quant à la possibilité qu'une exposition <i>in utero</i> affecte l'expression et le déroulement du cycle circadien durant la période postnatale; présence de récepteurs au niveau du NSC dès la 18^e semaine de gestation^{22,33}.
L-tryptophane	<ul style="list-style-type: none"> ■ Aucune donnée épidémiologique publiée ■ 1 rapport de cas d'éosinophilie chez le nouveau-né d'une femme ayant consommé 1000 mg/jour de L-tryptophane durant les quatre premiers mois de gestation¹⁶.
	NSC : noyau suprachiasmatique

Complications néonatales et développement psychomoteur

- Une seule notification de cas rapporte la survenue de trémulations et de diarrhées au cinquième jour de vie d'un nouveau-né exposé *in utero* à 150 mg par jour de diphenhydramine durant toute la grossesse¹⁸.
- Syndrome d'imprégnation (*floppy infant syndrome*) caractérisé par l'apparition de complications transitoires et généralement peu graves (léthargie, hypotonie, hypothermie, cyanose, apnée, difficultés alimentaires) dès la naissance chez les enfants exposés à des doses importantes en fin de grossesse. Ces complications perdurent durant la phase d'élimination de la BZD chez l'enfant^{18,23,29}.
- Plus rarement, un syndrome de retrait est décrit chez les nourrissons exposés de façon régulière à la fin de la grossesse et se manifeste dans les jours suivant la naissance (trémulations, hypertonie, hyperactivité, irritabilité, tachypnée, etc.). Ces symptômes de sevrage transitoires sont généralement contenus à l'aide de mesures de confort (emmaillotement, exposition limitée à la lumière et au bruit)^{18,23,29}.
- Peu de preuves à ce jour d'un effet néfaste majeur sur le développement issu de petites cohortes d'enfants exposés durant la grossesse^{19,23,25}.
- Aucune donnée disponible
- Aucune donnée disponible
- Certains auteurs suggèrent une observation pour d'éventuels effets indésirables chez les nourrissons durant les deux jours qui suivent la naissance, bien que des complications néonatales ne soient pas clairement associées à l'exposition *in utero* à des antipsychotiques en fin de grossesse³³.
- Aucune donnée sur le développement à long terme des enfants exposés *in utero*³¹.
- Aucune donnée disponible
- Aucune donnée disponible

a déjà été discutée dans un précédent article de cette même chronique, le lecteur est invité à le consulter pour obtenir les données relatives à ces agents⁵. Nous n'avons inclus que les données concernant le trazodone dans le **tableau I**. Il n'existe actuellement pas d'algorithme pour la prise en charge des troubles du sommeil chez la femme enceinte. Toutefois, nous discuterons d'une approche clinique à la fin de cet article.

Les antihistaminiques

Les antihistaminiques de première génération offerts en vente libre, comme la diphenhydramine et la doxylamine, sont fréquemment achetés par les consommateurs afin de promouvoir le sommeil. Toutefois, leur efficacité est soutenue par un nombre de données probantes plutôt limité⁶. Ces médicaments ont amélioré le sommeil dans certains essais cliniques réalisés auprès d'un petit nombre de patients et ayant utilisé des méthodes subjectives pour l'évaluation de leur effet⁶. Selon certains auteurs, les antihistaminiques auraient une efficacité minimale pour induire le sommeil et celle-ci serait liée à leurs propriétés sédatives initiales^{7,8}. De plus, une tolérance à leur effet sédatif se développerait rapidement⁷.

Les benzodiazépines

Les benzodiazépines sont les hypnotiques les plus fréquemment utilisés pour le traitement de l'insomnie dans la population générale. L'efficacité de cette classe pharmacologique dans le traitement à court terme a été démontrée dans plusieurs essais cliniques randomisés et contrôlés⁶. Les benzodiazépines augmenteraient la durée totale du sommeil, diminueraient le délai d'endormissement et le nombre de réveils nocturnes et amélioreraient globalement la qualité du sommeil⁶. Toutefois, une méta-analyse d'études visant à évaluer l'efficacité des benzodiazépines dans l'insomnie n'a pu démontrer de baisse significative du délai d'endormissement associée à cette classe pharmacologique⁸. Notons qu'aucune étude avec groupe de comparaison n'a évalué l'efficacité des benzodiazépines dans le traitement des troubles du sommeil pour une période d'utilisation de plus de 12 semaines⁸. Enfin, une des principales réserves relatives à l'emploi des benzodiazépines concerne leur potentiel à créer une dépendance physique chez les utilisateurs. Parmi les facteurs de risque pouvant influencer sur le développement d'une dépendance, on compte l'utilisation régulière pour une période de plus de quatre mois, l'usage de doses importantes, une consommation antérieure d'agents hypnotiques et l'emploi d'une benzodiazépine puissante à courte durée d'action⁹. Toutefois, des patients n'ayant recours aux benzodiazépines que pour quelques jours ne sont pas nécessairement à l'abri d'une éventuelle dépendance physique⁸.

Zopiclone

La zopiclone est un hypnotique à courte durée d'action qui possède un profil pharmacologique similaire à celui des benzodiazépines. Elle réduirait le délai d'endormissement^{7,10}. Tout comme la plupart des agents appartenant à la même classe pharmacologique, la zopiclone augmenterait la durée totale du sommeil tout en ayant peu d'incidence sur les différents stades du sommeil^{9,10}. Aucune donnée sur son efficacité à traiter l'insomnie à la suite d'une utilisation pendant plus de 16 semaines n'est toutefois disponible.

Les antidépresseurs

Certains antidépresseurs sont largement utilisés dans le traitement de l'insomnie, et ce, bien souvent en l'absence de comorbidités de troubles anxieux ou dépressifs^{6,11,12}. Il existe peu de données probantes soutenant leur efficacité pour traiter un trouble d'insomnie primaire^{6,11,12}. Parmi les antidépresseurs à effet sédatif les plus souvent utilisés pour aider les insomniaques, on compte la trazodone, l'amitriptyline, la doxépine et la mirtazapine^{8,10,12}. Seuls trois essais cliniques randomisés et contrôlés ont évalué l'efficacité des antidépresseurs pour le traitement de l'insomnie à la suite d'une courte période d'utilisation variant entre deux et quatre semaines¹². Les agents utilisés dans ces études sont le trazodone, la doxépine et la trimipramine.

Dans une étude multicentrique menée sur 589 sujets, les patients recevant 50 mg/jour de trazodone ont rapporté une baisse significative du délai d'endormissement, comparativement au groupe placebo, après une semaine de traitement^{8,12}. Ils jugeaient également que le trazodone était efficace pour prolonger la durée de leur sommeil pendant cette période^{8,12}. Cependant, cette différence significative disparaissait après une deuxième semaine de traitement¹². Un effet positif sur le sommeil a également été observé avec la doxépine et la trimipramine¹². Le manque de données rigoureuses nous empêche d'évaluer le rôle de la mirtazapine dans le traitement de l'insomnie primaire^{6,10,12}.

Mélatonine

La mélatonine est une neurohormone sécrétée par la glande pinéale qui a un effet modulateur sur le noyau suprachiasmatique (NSC), responsable du synchronisme interne des rythmes circadiens. L'efficacité de la mélatonine exogène dans le traitement de l'insomnie reste controversée⁶. Les données en faveur de son utilisation dans la population générale sont limitées et proviennent d'études avec une méthodologie peu rigoureuse et un faible nombre de sujets^{6-8,13}.

Quétiapine

Bien qu'elle ne soit pas officiellement indiquée pour le traitement de l'insomnie, la quétiapine

est de plus en plus utilisée pour ses propriétés sédatives et anxiolytiques dans la prise en charge des troubles du sommeil. Lorsqu'utilisé à faible dose, cet antipsychotique atypique possède une activité antagoniste significative sur les récepteurs histaminiques et alpha-adrénergiques¹⁴. Comme pour les agents antihistaminiques, une tolérance à l'effet sédatif de la quétiapine pourrait s'installer rapidement¹⁵. De plus, l'utilisation des antipsychotiques atypiques pour favoriser le sommeil ne paraît pas bénigne lorsqu'on considère les effets métaboliques qui leur sont associés, tels que le gain de poids, la résistance à l'insuline et les dyslipidémies¹⁵.

L-tryptophane

Le L-tryptophane n'est désormais offert que sur ordonnance médicale puisque, dans les années 1980, de nombreux cas de myalgie éosinophile ayant mené à 38 décès ont été attribués au tryptophane ou à un contaminant retrouvé dans certains lots du supplément. Comme le lien de causalité entre ces événements indésirables et le L-tryptophane n'a pas été clairement établi, il est préférable de ne pas recommander son utilisation durant la grossesse¹⁶.

Les tisanes

Afin de favoriser la détente, plusieurs personnes préfèrent consommer des breuvages chauds juste avant d'aller au lit. Dans le *Guide pratique d'une grossesse en santé*, conçu par l'Agence de santé publique du Canada, les tisanes de pelures d'agrumes ou d'orange, de fleurs de tilleul, de gingembre, de mélisse officinale et d'églantier sont considérées comme inoffensives chez la femme enceinte qui en consomme trois tasses ou moins par jour¹⁷. Les données sur les autres produits sont trop limitées pour permettre leur recommandation durant la grossesse.

L'approche thérapeutique

Il importe de s'assurer que les troubles du sommeil de toute femme enceinte souffrant d'insomnie ne sont pas dus à une maîtrise sous-optimale des problèmes fréquemment rencontrés durant la grossesse, tels que nausées, vomissements et reflux gastro-œsophagien. L'inconfort général lié au poids du fœtus contribuerait-il principalement à la mauvaise qualité du sommeil ou bien la polyurie et les crampes musculaires seraient-elles responsables des fréquentes interruptions de sommeil ? Quand aucune cause sous-jacente n'a pu être identifiée, des mesures non pharmacologiques devraient être tentées en premier lieu. Par la suite, l'utilisation d'un agent pharmacologique pourra être envisagée.

Les antihistaminiques de première génération, comme la doxylamine et la diphenhydramine, constituent une option pharmacologique de premier recours chez la femme enceinte

souffrant d'insomnie en raison d'un nombre important de données d'innocuité durant la grossesse et d'un bon recul d'utilisation, notamment dans la prise en charge des nausées et des vomissements. De façon générale, les antihistaminiques peuvent être utilisés à chaque trimestre de la grossesse¹⁸. Afin d'éviter l'apparition d'une tolérance à l'effet sédatif de ces agents, il est important de proposer leur utilisation de façon occasionnelle et pour une courte durée.

Les benzodiazépines sont également une option thérapeutique de première intention à partir du deuxième trimestre de la grossesse. Leur emploi devrait être limité, si possible, durant le premier trimestre. Dans certaines études, on a observé une association entre la prise de benzodiazépines au premier trimestre et un risque accru de fentes labiopalatines. La période la plus à risque pour les anomalies du palais serait entre la 8^e et la 11^e semaine de gestation (**tableau I**)¹⁸. Toutefois, il incombe de rassurer les femmes qui doivent prendre des benzodiazépines durant cette période, puisque le risque absolu de fentes labiopalatines est d'environ 0,2 % (comparativement à environ 0,1 % dans la population générale)¹⁸. La prise de benzodiazépines n'a pas été associée à d'autres anomalies. Les benzodiazépines sans métabolites actifs qui possèdent une demi-vie d'élimination courte ou intermédiaire, comme le lorazépam et l'oxazépam, pourraient être favorisées particulièrement en fin de grossesse pour minimiser le risque de symptômes d'imprégnation chez le nourrisson, associé à une prise régulière près de l'accouchement¹⁸. Néanmoins, si le nouveau-né subissait des effets secondaires, on s'attendrait à ce qu'ils soient réversibles et sans séquelle.

L'utilisation d'antidépresseurs tricycliques à effet sédatif, comme l'amitriptyline, pourrait être envisagée en seconde intention chez la femme enceinte pour promouvoir le sommeil, puisqu'on note plusieurs milliers d'expositions au premier trimestre de la grossesse, sans preuve d'une hausse du risque d'anomalies majeures par rapport au risque de base¹⁸. Toutefois, une somnolence diurne résiduelle et des effets indésirables anticholinergiques associés aux antidépresseurs tricycliques limitent leur utilisation. Tout comme pour les antihistaminiques, ces agents ne devraient être employés que pour une courte période afin d'éviter de développer une tolérance à leurs propriétés sédatives.

Le manque d'information sur l'innocuité de la zopiclone et du trazodone durant la grossesse nous empêche de recommander leur utilisation comme traitement de premier et de second recours chez la femme enceinte, bien que les données cumulées à ce jour ne suggèrent pas un potentiel tératogène. Toutefois, il n'est pas toujours nécessaire de modifier la prise de trazodone chez une femme enceinte qui prenait déjà ce médicament avant sa gros-

sesse compte tenu des données rassurantes cumulées. Par contre, il faut évaluer la possibilité d'utiliser une des autres options de traitement mieux connues durant la grossesse et d'en discuter avec sa patiente.

Enfin, la mirtazapine et la quétiapine chez la femme enceinte souffrant de troubles du sommeil devraient être prises en dernier recours en raison du manque de données rigoureuses concernant leur efficacité dans le traitement de l'insomnie primaire et du nombre limité de données sur leur innocuité durant la grossesse. Encore une fois, si la patiente prenait de la mirtazapine ou de la quétiapine avant de tomber enceinte, il incombe de procéder à une analyse au cas par cas. Après avoir envisagé la possibilité d'utiliser une médication mieux documentée durant la grossesse, il se pourrait que les bienfaits à poursuivre le traitement soient supérieurs aux risques potentiels pour certaines femmes.

Enfin, l'absence de données sur l'innocuité de la mélatonine et du L-tryptophane durant la grossesse et les résultats conflictuels concernant leur efficacité dans le traitement de l'insomnie nous empêchent de recommander ces produits chez la femme enceinte.

Retour sur le cas clinique

Vous expliquez à la patiente que les connaissances actuelles sur l'innocuité de la zopiclone durant la grossesse sont limitées, mais rassurantes. L'utilisation de ce traitement n'a pas été associée à des risques supérieurs au risque de base d'anomalies dans la population générale. Elle a donc 97 à 98 % de chances que son enfant naisse sans malformation majeure, soit un risque équivalent à celui d'une femme qui n'aurait pas pris de médicament. De plus, vous lui indiquez qu'il existe d'autres options de traitement pour lesquelles on dispose d'un bon recul d'utilisation durant la grossesse. Vous lui conseillez plutôt d'essayer la diphenhydramine à l'occasion, quand les mesures non pharmacologiques que vous lui proposez aussi ne suffisent plus. Vous insistez sur l'importance d'adopter une bonne hygiène de sommeil. Vous l'invitez également à vous consulter à nouveau si les mesures que vous préconisez s'avèrent insuffisantes. Enfin, vous lui conseillez de prendre quotidiennement une multivitamine contenant 1 mg d'acide folique jusqu'à la fin de la grossesse, et ce, après avoir éliminé les facteurs de risque d'anomalie du tube neural ou d'autres anomalies pouvant être prévenues par ce supplément.

Conclusion

On observe fréquemment des troubles du sommeil chez la femme enceinte, mais leur impact sur elle et son enfant est peu documenté dans la littérature médicale. L'emploi de mesures non pharmacologiques est souvent efficace pour favoriser le sommeil durant la grossesse. Dans

bien des cas, le pharmacien doit faire face à une quantité limitée de données sur l'innocuité de plusieurs options pharmacologiques utilisées pour traiter l'insomnie durant la grossesse. Le

recours à un traitement médicamenteux devrait se faire sur une base occasionnelle et pour une courte période, si possible. Il faut aussi garder en tête que l'efficacité de la plupart des médica-

ments utilisés pour favoriser le sommeil dans la population générale s'appuie sur peu de données probantes, et leur effet à long terme n'est pas encore établi. ■

Références

- Sahota PK, Jain SS, Dhand R. Sleep disorders in pregnancy. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2003; 9: 477-83.
- Santiago JR, Nolleto MS, Kinzler W, et coll. Sleep and sleep disorders in pregnancy. *Ann Intern Med* 2001; 134: 396-408.
- Pien GW, Schwab RJ. Sleep disorders during pregnancy. *Sleep* 2004; 7: 1405-17.
- Grenier J, Jolin M. Le traitement de l'insomnie. *Québec Pharmacie* 2010; 57(2): 24-7.
- Martin B, Saint-André M. Les antidépresseurs durant la grossesse : des risques calculés. *Québec Pharmacie* 2009; 56(5): 16-20.
- Silber MH. Chronic insomnia. *N Engl J Med* 2005; 353: 803-10.
- Ahmed QA. Effects of common medications used for sleep disorders. *Crit Car Clin* 2008; 24: 493-515.
- Passarella S, Duong MT. Diagnosis and treatment of insomnia. *Am J Health-Syst Pharm* 2008; 65: 927-34.
- Ramakrishnan K, Scheid DC. Treatment options for insomnia. *Am Fam Physician* 2007; 76: 517-26.
- Feren S, Katyal A, Walsh JK. Efficacy of hypnotic medications and other medications used for insomnia. *Sleep Med Clin* 2006; 1: 387-97.
- Sateia MJ, Nowell PD. Insomnia. *Lancet* 2004; 364: 1959-73.
- Wiegand MH. Antidepressants for the treatment of insomnia : A suitable approach ? *Drugs* 2008; 68(17): 2411-17.
- Wilson S, Nutt D. Management of insomnia : treatments and mechanisms. *British Journal of Psychiatry* 2007; 191: 195-7.
- Miller DD. Atypical antipsychotics : sleep, sedation, and efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6(suppl 2): 3-7.
- Gugger JJ, Cassagnol M. Low-dose quetiapine is not a benign sedative-hypnotic agent. *The American Journal on Addictions* 2008; 17: 454-5.
- Hatch DL, Garona JE, Goldman LR, et coll. Persistent eosinophilia in an infant with probable intrauterine exposure to l-tryptophan-containing supplements. *Pediatrics* 1991; 88: 810-3.
- Agence de la santé publique du Canada. Le guide pratique d'une grossesse en santé, 2004. [En ligne. Document consulté le 30 mars 2009.] www.phac-aspc.gc.ca/hp-gs/pdf/hpguide-fra.pdf
- Malo J. Rhinite allergique et allergies saisonnières. Martin B, Saint-André M. Dépression et troubles anxieux. Dans : [Ferreira E. Grossesse et allaitement, guide thérapeutique. Montréal : Éditions du CHU Sainte-Justine, 2007.]; p. 401-16 ; 539-60.
- Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. *Am J Perinatol* 1997; 14(3): 119-24.
- Zeirler S, Purohit D. Prenatal antihistamine exposure and retrolental fibroplasias. *Am J Epidemiol* 1986; 123(1): 192-6.
- Lione A, Scialli AR. The developmental toxicity of the H1 histamine antagonists. *Reprod Toxicol* 1996; 10(4): 247-55.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation : A reference guide to fetal and neonatal risk. 8^e éd. Philadelphia. Williams & Wilkins; 2008.
- Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate and the nursing infant. *Psychiatr Serv* 2002; 53(1): 39-49.
- Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, et coll. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations of oral cleft : meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ* 1998; 317(7162): 839-43.
- McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol* 1994; 8(6): 461-75.
- Ornoy A, Arnon J, Shechtman S, et coll. Is benzodiazepine use during pregnancy really teratogenic ? *Reprod Toxicol* 1998; 12(5): 511-5.
- Norstedt BW, Stiller CO, Bergman U, et coll. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonist during pregnancy : neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2007; 16: 1203-10.
- Bonnot O, Vollset SE, Godet PF, et coll. Maternal exposure to lorazepam and anal atresia in newborns : results from a hypothesis-generating study of benzodiazepines and malformations. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 456-8.
- Swotfiguer D, Cissoko H, Giraudeau B, et coll. Neonatal consequences of benzodiazepines used during the last month of pregnancy. *Arch Pediatr* 2005; 12(9): 1327-31.
- Diav-Citrin O, Okotore B, Lucarelli K, et coll. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to zopiclone : A prospective controlled cohort study. *Am J Perinatol* 1999; 16(4): 157-60.
- Einarson A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. *Journal of Psychiatric Practice* 2009; 15(3): 183-92.
- McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, et coll. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs : A prospective comparative study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(4): 444-9.
- Schaefer C, Peters P, Miller RK. Drugs during pregnancy and lactation : treatment options and risk assessment. 2^e édition. Londres : Academic Press Elsevier 2007 : 302-4.
- Okatani Y, Okamoto K, Hayashi K, et coll. Maternal-fetal transfer of melatonin in pregnant women near term. *J Pineal Res* 1998; 25: 129-34.

QUESTIONS DE FORMATION CONTINUE

3) Parmi les énoncés suivants, lequel est faux ?

- Les mesures non pharmacologiques sont souvent efficaces pour améliorer la qualité du sommeil chez la femme enceinte.
- Une seule étude a évalué l'efficacité de la prise chronique de benzodiazépine pour le traitement de l'insomnie sur une période maximale de 12 semaines dans la population générale.
- Les perturbations du sommeil lors de la grossesse pourraient être attribuées, en partie, à la hausse du taux d'œstrogène qui entraînerait une réduction du sommeil paradoxal.
- Santé Canada recommande d'éviter la consommation de tisane à base de pelures d'agrumes, d'orange, de fleurs de tilleul et de gingembre durant la grossesse puisque des effets néfastes ont été observés chez les nouveau-nés de mères ayant pris aussi peu que deux tasses par jour.
- Le manque de données rigoureuses appuyant l'efficacité de la mirtazapine dans le traitement de l'insomnie et le nombre limité de données sur son innocuité durant la grossesse font de l'utilisation de ce produit une option de dernier recours pour la prise en charge des troubles du sommeil durant la grossesse.

4) Parmi les énoncés suivants, lequel est faux ?

- Les benzodiazépines prises durant l'organogenèse ont été associées à un risque accru de fentes labiopalatines, mais le risque absolu demeure faible (0,2 %).
- Le syndrome de retrait observé chez les nouveau-nés ayant été exposés de façon régulière aux benzodiazépines à la fin de la grossesse est généralement contenu à l'aide de mesures de confort.
- Les antihistaminiques constituent une première option de traitement des troubles du sommeil chez la femme enceinte. Un usage occasionnel devrait être conseillé afin d'éviter le développement d'une tolérance à leur effet sédatif.
- La zopiclone ne constitue pas une option de première ni de seconde intention chez la femme enceinte en raison des données insuffisantes quant à son innocuité durant la grossesse.
- Des complications respiratoires, de l'hypotonie et des difficultés alimentaires ont été observées chez une proportion de 25 à 30 % des nouveau-nés ayant été exposés aux antipsychotiques atypiques près de leur naissance.

Veillez reporter vos réponses dans le formulaire de la page 70 ►