

Bromocriptine

Réunion Conseil scientifique de la COFAM

Paris 7 juin 2013

Josiane Bassehila, Brigitte Houbiers et Raphaël Serreau
, Brune de Villepin



Etude Epifane

- Taux d'initiation de l'allaitement **maternel exclusif** en maternité de 60% (54% à 1 mois) auxquels on ajoute 9% d'allaitement mixte. (France, 2012, étude Epifane)
- Ainsi **environ 30% des femmes ne souhaitent pas allaiter.**



Motifs allaitement artificiel

- **Motifs personnels:**
 - les douleurs mammaires,
 - la fatigue engendrée,
 - l'organisation des horaires de tétées,
 - la volonté de faire participer le père,
 - les contraintes de disponibilité,
 - la pudeur.

Motifs allaitement artificiel

- **Arrêt précoce de l'allaitement maternel:**
 - Par manque d'accompagnement +++,
 - crevasses,
 - fatigue...



Motifs allaitement artificiel

- **Motifs médicaux** (rares):

-VIH

-pathologies pédiatriques métaboliques,

-intervention chirurgicale au niveau mammaire...



Méthodes d'inhibition de la lactation

- **Méthodes non médicamenteuses:**

- Conseils locaux

- **Méthodes médicamenteuses:** (Mirkou 2009)

- 618 maternités interrogées, 265 services, soit un taux de réponse moyen de 43 % (41—44 %). Sur les 265 services 89% ont choisit la bromocriptine

- Bromocriptine (89%), cabergoline (3,3%), lisuride (0%)

- Dihydroergocryptine(7,1%)

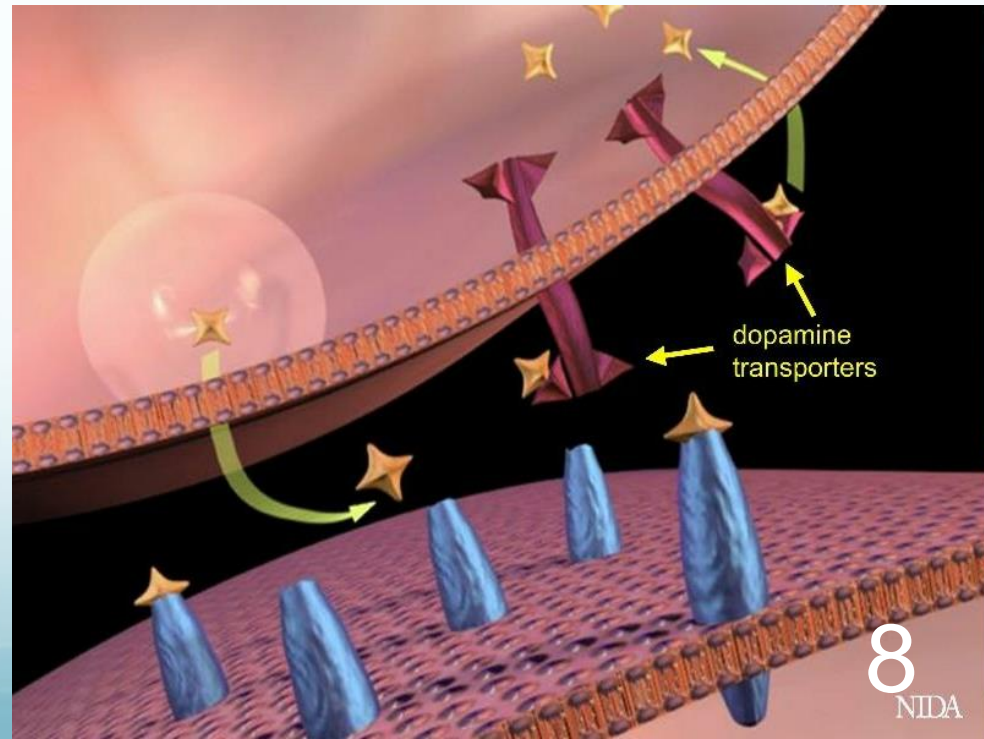
- Homéopathie (non étudiée)

Bromocriptine

- La Bromocriptine appartient aux **agonistes dopaminergiques** dérivés de l'ergot de seigle (J.L.Montastruc *La lettre du neurologue*,2002).
 - Ergot de seigle, champignon,
 - Champignon utilisé au Moyen-âge,
 - Et connu pour être à l'origine de spasmes artériels menant à la gangrène, des confusions et hallucinations ainsi que des contractions utérines..
- Commercialisée en **1978** en France par le laboratoire Sandoz.
- **Obtention de l'AMM** pour inhibition de la montée laiteuse.

Bromocriptine

- La Bromocriptine est un agoniste direct des récepteurs dopaminergiques **D2** et **partiel des récepteurs D1**.
- **Inhibiteur de la Prolactine:**
 - freine la sécrétion de **prolactine**,
 - en se fixant sur ces cellules hypophysaires
 - et réduit l'hyperprolactinémie d'origine physiologique ou pathologique
- (J.L.Montastruc *La lettre du neurologue*,2002).



BROMOCRIPTINE:

Parlodel® 2,5mg, Bromokin®

-Ce traitement est largement utilisé en France (89% des maternités Mirkou 2009).

-Retiré du marché Américain en 1994 (FDA)

-Possède l'AMM pour l'inhibition de la lactation.

T_{1/2} = 6 à 15 heures

Coût: Liste I - Remboursable à 65 % - **Prix : 4,17 €. (30 comprimés)**



CABERGOLINE:

Dostinex 0,5mg®

- **La cabergoline n'a pas l'AMM** dans le cas de l'inhibition de la lactation dans le post-partum.

T_{1/2} = 68 et 115 heures

Coût: Liste I - Remboursable à 65 % - **Prix : 37.00 €**
(8 comprimés)



BROMOCRIPTINE:

Données pharmacologiques

- Petit poids moléculaire 654 daltons
- Liaisons protéiques fortes / 90 à 96 %
- **Pharmacovigilance** : Facteurs de risque
 - vasculaire (hypertension artérielle, tabagisme, obésité),
 - une artériopathie périphérique,
 - l'association est déconseillée ; médicaments vasoconstricteurs
 - Recommandation de prescription non suivie
- Effet sur l'allaitement : L5 (suppression de la montée laiteuse)
- Effets chez l'enfant : non connu

Contre-indications Bromocriptine:



- Antécédents **de troubles psychiatriques.**
- Les patientes à risque **de valvulopathies cardiaques, pathologies vasculaires, HTA, tabac, obésité...**
- Les patientes atteintes **d' une pré-éclampsie, hypertension pendant la grossesse, post-partum**
- Ce produit **ne doit pas être délivré aux patients ayant une hypersensibilité connue à la bromocriptine** (ou à d'autres alcaloïdes de l'ergot de seigle).
- **Attention surveillance TA +++**

Efficacité?

Oladapo OT, Cochrane 2012

- Trois essais (107 femmes) avaient indiqué que la bromocriptine « **réduisait significativement la proportion de femmes en lactation en comparaison avec l'absence de traitement** »

(RR= 0,36 ; intervalle de confiance (IC) à 95 % 0,24 à 0,54).

- **Conclusions des auteurs** (Olapado OT, Cochrane Database Syst review, 2012):

« Il existe des *preuves faibles* que certains traitements pharmacologiques sont supérieurs à l'absence de traitement pour arrêter les symptômes de lactation dans la première semaine suivant l'accouchement. »

Tolérance?

- **FDA et *Epidemiology Research Institute*** : (1983-1988)
 - En 1983 sont publiés les premiers rapports sur convulsions et accidents vasculaires cérébraux (AVC).
 - Public Citizen* (une organisation américaine de consommateurs), fait état de 13 décès survenus après l'accouchement qui seraient imputables à la bromocriptine.
- **1994**: la FDA décide, le retrait de l'indication officielle « inhibition de la lactation » pour la bromocriptine (*FDA Drug Bull* 1994).
- Par la suite la bromocriptine fut interdite au **Canada, Corée du Sud**.

En France...

- **Le ministère de la santé**, a mis en place une enquête de pharmacovigilance en 1993 et en 2012, coordonnée par **l'Agence du médicament**. (Graille V. et al 1995 et Caron et al, Commission nationale de pharmacovigilance 2012)

- **1993: 1^{ère} enquête:**

-24 accidents iatrogènes ont été notifiés pour 1 160 360 femmes traitées (AVC, IDM, HTA...).

-Ceci a conduit dans un premier temps, à modifier le RCP de la bromocriptine (contre-indications, interactions médicamenteuses, précautions d'emploi).

- **2012: 2^{ème} enquête:**

Analyse de l'ensemble des cas graves notifiés aux CRPV entre 1994-2010, soit **228 cas** (123 cas non graves et 105 cas graves dont 2 décès).

Enquête pharmacovigilance:

- La moitié des patients présentant un effet indésirable vasculaire, présentaient **des facteurs des risques** (tabac, obésité, antécédents d'HTA ou de toxémie gravidique...)..
- **L'absence d'augmentation progressive de la posologie, la poursuite du traitement malgré l'apparition de signes cliniques** évocateurs d'un effet indésirable et un dosage non adapté ont été retrouvés dans 45,5% des cas non graves et 63,8% des cas graves.

Enquête pharmacovigilance:

- Parmi les **cas graves**, on décompte dans 70,5% des cas des **effets indésirables vasculaires** (nature ischémique), 17 cas d'AVC, 11 IDM, 10 d'angiopathie cérébrale du postpartum, et des HTA (17 cas).
- Les 2 seuls cas de décès sont d'origine vasculaire (infarctus myocardique et AVC ischémique).
- **Le non respect du RCP et les mésusages pourraient expliquer un grand nombre des effets indésirables notifiés**

Conclusions et propositions du rapporteur

- L'incidence des IDM et des AVC (incluant les ACPP) a augmenté depuis l'enquête de 1994 :
 - 0,4 cas d'IDM (vs. 0,25 en 1994) / 100 000 patientes traitées
 - 1,9 cas d'AVC (vs. 0,43 en 1994) / 100 000 patientes traitées
- Le taux de notification de ces effets indésirables est faible mais en augmentation depuis la modification du RCP en 1994 ;

Conclusion de l'enquête de pharmacovigilance (2012) :



- La nécessité de « *réévaluer le rapport bénéfice/risque de la bromocriptine dans l'ablactation (inhibition précoce de la lactation)* ».
- Ainsi « *que le nécessité de supprimer l'indication de la bromocriptine dans le sevrage tardif de l'allaitement* ».

Case reports:

- **Digital ischemia related to bromocriptin.** [Mekinian A et al, rev med int, 2008](#)
- Mrs D, 28 years old presented with **digital ischemia** occurring five days after the introduction of bromocriptin. Magnetic resonance imaging also displayed **stroke in the area of the right posterior cerebellar artery**. The course was favourable after discontinuation of the drug.

- **[Reversible postpartum cerebral angiopathy associated with bromocriptine therapy].** [Barroso B, et al](#)

-26-year-old postpartum woman

-headaches, seizures, hypertension and acute renal failure eight days after the beginning of a treatment with bromocriptine prescribed for lactation suppression.

-Brain MRI and MR angiogram excluded cortical vein thrombosis and revealed multiple abnormal areas of increased signal in the cortex with segmental arterial narrowings of intracranial vasculitis.

-The patient completely recovered within one week after drug withdrawal. Biological and radiological abnormalities were also reversible.

Traitements alternatifs?

- **Cabergoline** (Dostinex®), dihydroergocryptine (Vasobral®), (pas l'AMM dans le cas de l'inhibition de la lactation).
- **Homéopathie, Phytothérapie**
- **Le CNGOF** publie notamment dans ses recommandations en 2007 l'utilisation de la bromocriptine chez les femmes sans facteurs de risque ou bien vasobral® ou dostinex® (notamment dans le cas **d'IMG ou MFIU**).
- **Techniques non médicamenteuses** telles que traitements locaux.

Conclusion

- En conclusion, les effets indésirables, parfois graves de la bromocriptine (vasculaires, neurologiques et psychiatriques), observés en cas de prise de bromocriptine doivent inciter les autorités compétentes à réévaluer ce traitement dans le cadre de la balance bénéfices-risques, et à se prononcer sur le maintien ou non de l'AMM.
- Il est important d'accompagner au mieux les femmes ne souhaitant pas allaiter :
 - en soulageant l'inconfort et les douleurs (ibuprofène, paracétamol)
 - en surveillant et en traitant l'apparition d'engorgement (massages aréolaires)
 - en leur proposant si la situation l'exige un traitement médicamenteux, inhibiteur de la montée laiteuse avec le meilleur rapport bénéfice-risque.
- N'oublions pas l'importance des équipes dans le soutien de l'allaitement maternel, afin d'éviter tout arrêt précoce de l'allaitement maternel.

Références :

1. Taux d'allaitement maternel à la maternité et au premier mois de l'enfant. Résultats de l'étude Épifane, France, 2012 / *Breastfeeding rates in maternity units and at 1 month. Results from the EPIFANE survey, France, 2012*
2. D. Turck. Breast feeding: health benefits for child and mother, Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie1, *Archives de pédiatrie* 12 (2005) S145–S165,
3. C. Duclos. Factors associated with the choice of breast or bottle feeding for hospitalized neonates. *Arch Pediatr.* 2002 Oct;9(10):1031-8.
4. MIRKOU Asmae, Pharmacovigilance et prescription des dérivés de l'ergot de seigle, dans l'inhibition de la lactation. *Mémoire du diplôme d'études spécialisées de pharmacie industrielle et biomédicale*, Juin 2009, Faculté de pharmacie de Lyon 1, [Thèse] n°28-2009
5. J.L.Montastruc et al, Propriétés pharmacodynamiques des agonistes dopaminergiques? *La lettre du neurologue*, Vol VI, n°3, Mars 2002
6. A. Berrebi et al, Inhibiteurs de la lactation, Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique, CNGOF, 1997, p 295-307
7. FDA Drug Bulletin: post-partum hypertension seizures, strokes reported with bromocriptine. *FDA Drug Bull* 1994; 14:3-4
8. Graille V, Lapeyre-Mestre M, Lamarque V, Fournié A, Montastruc JL. A propos d'une enquête de pharmacovigilance sur la bromocriptine utilisée dans l'inhibition de la lactation. *La lettre du pharmacologue.* 1995 ; 9 (1) : 16-17.
9. M. Caron et al, Commission nationale de pharmacovigilance, Mai 2012, Département de Pharmacovigilance, Afssaps
10. Olapado OT, Fawole B. Treatments for suppression of lactation, *Cochrane Database Syst review*, 2012 , 12;9