



HAL
open science

Schizophrénie, grossesse et neuroleptiques

Philippe Roche

► **To cite this version:**

Philippe Roche. Schizophrénie, grossesse et neuroleptiques. Médecine humaine et pathologie. 2005.
dumas-00638751

HAL Id: dumas-00638751

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00638751v1>

Submitted on 7 Nov 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE**

Année : 2005

N° :

**SCHIZOPHRENIE, GROSSESSE
ET NEUROLEPTIQUES**

**Thèse
Présentée pour l'obtention du doctorat en médecine
Diplôme d'état**

**Roche Philippe
Né le 05/02/1976**

A La Seyne/mer

**THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE
GRENOBLE LE : 16 JUIN 2005**

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Monsieur le Professeur BOUGEROL

Membres :

Monsieur le Professeur BESSARD

Monsieur le Professeur SCHAAL

Monsieur le Docteur CHABANNES

SOMMAIRE

I. Schizophrénie et reproduction

Schizophrénie et sexualité.....p.4

Schizophrénie et fertilité.....p.7

Schizophrénie, grossesse et accouchement.....p.11

II. Psychotropes et reproduction, notions générales

Notions générales.....p.28

Synthèse des connaissances actuelles sur les principaux traitements
utilisés en psychiatrie.....p.36

III. Neuroleptiques et reproduction

Neuroleptiques, sexualité et fertilité.....p.45

Tératogenèse des neuroleptiques.....p.53

Effets des neuroleptiques en période fœtale et néonatale.....p.65

Effets des neuroleptiques au long cours et tératogénèse comportementale
des neuroleptiques.....p.75

Cas clinique :

Le cas de Clara.....p.80

IV. Grossesse et neuroleptiques atypiques.....p.85

Cas clinique :

Le cas de Audrey.....p.89

Le cas de Sabine.....p.92

V. Conclusions.....p.95

Annexe : Listes des principaux traitements

Psychotropes.....p.98

VI. Bibliographie.....p.100

SCHIZOPHRENIE ET SEXUALITE

Il existe une notion, communément admise, selon laquelle le patient schizophrène présenterait une baisse d'appétence et d'activité sexuelle.

Cette donnée est cependant contredite par les nombreuses études réalisées sur le sujet.

Selon Donlon (1976), la sexualité chez le patient schizophrène, tous sexes confondus, serait quantitativement exagérée en début de maladie puis secondairement diminuée par rapport à la normale au cours de la chronicisation de la pathologie.

Les explications de ce phénomène seraient liées d'une part à la pathologie mentale elle-même et à la régression psychotique ; d'autre part, elle serait secondaire à la pauvreté des liens sociaux, aux hospitalisations prolongées et aux dysfonctions dues aux traitements chimiques (Akhtar, 1980).

Verhulst (1981) différencie l'activité sexuelle chez les patients schizophrènes hommes et femmes. Il décrit une activité sexuelle diminuée chez les hommes et signale au contraire chez la femme, des périodes d'hyperactivité sexuelle alternant avec des périodes d'abstinence complète de plusieurs mois.

Cournos (1994) propose une approche différente de la sexualité chez le patient schizophrène qui permet de différencier la symptomatologie positive et négative. Les patients présentant une symptomatologie positive auraient alors une activité sexuelle quantitativement exacerbée à l'opposé des patients déficitaires qui présenteraient une activité diminuée par rapport à la normale.

D'une façon générale, l'ensemble des études confirme donc l'existence d'une différence quantitative de l'activité sexuelle.

Sur le plan qualitatif de la sexualité, nous citerons la récente étude de MacDonald (2003) menée à partir d'auto questionnaires et comparant le comportement sexuel de 98 schizophrènes et de 81 sujets témoins.

Au moins un trouble de la sexualité était rapporté chez 82% des hommes schizophrènes et chez 96% des femmes schizophrènes.

Les hommes rapportaient une diminution du désir, une diminution des capacités d'érection, des éjaculations plus précoces ainsi qu'une diminution de la qualité de leur orgasme.

Les femmes schizophrènes rapportaient une diminution des sensations de plaisir.

Le dysfonctionnement sexuel chez les patientes semblait corrélé à la symptomatologie négative de la pathologie schizophrénique.

Il n'y avait pas d'association entre le dysfonctionnement sexuel et le type de traitement antipsychotique.

Cette étude met en évidence un problème méthodologique important :

Comment évaluer la sexualité chez le patient schizophrène sans prendre en considération les classiques effets secondaires des neuroleptiques ?

Aizenberg (1995) a donc tenté d'évaluer les performances sexuelles chez des patients schizophrènes non traités.

Il a comparé 21 patients traités, avec des patients libres de tout traitement depuis 6 semaines.

Il a ainsi pu démontrer que les patients sans traitement tendent à avoir une libido diminuée mais qu'ils ne semblent pas présenter d'autres dysfonctionnements sexuels.

Aizenberg suggère que les antipsychotiques puissent alors permettre une amélioration du désir sexuel malgré l'apparition d'autres effets secondaires.

L'idée classique d'un simple désinvestissement de l'activité sexuelle chez les patients schizophrènes est donc à nuancer au regard des différentes études sur le sujet et des

différentes méthodologies utilisées (prise en compte du sexe, des symptômes déficitaires, prise d'un traitement neuroleptique...).

Il semble néanmoins indispensable de constater que l'ensemble des praticiens rencontrent des difficultés à aborder la question de la sexualité avec des patients schizophrènes souvent considérés comme « fragiles ».

Plusieurs études ont cependant mis en évidence que les patients psychotiques pouvaient être librement interrogés sur leur comportement sexuel.

Aucune exacerbation de leur symptomatologie psychotique n'a été observée (Bell (1993), Mc Kinnon (1993)).

L'intérêt d'aborder le sujet de la sexualité avec le patient psychotique apparaît pourtant de premier ordre.

McEvoy (1983) dans le cadre d'une étude portant sur 23 femmes schizophrènes, relate le cas d'une patiente qui prend la pilule pour ne pas avoir d'enfant.

Au cours d'un entretien, cette patiente rapporte qu'elle croyait pouvoir tomber enceinte si jamais elle venait à arrêter sa contraception et ce, même sans rapport sexuel.

Cette anecdote qui pourrait porter à sourire, souligne le risque encouru par les patientes psychotiques qui peuvent se mettre en danger par des comportements à risque qu'elles ne peuvent anticiper.

L'étude de Cournos et coll. portant sur 95 patients psychotiques rapporte que 44 % de ces individus ont eu des relations sexuelles sur les six derniers mois ; 62 % avaient eu des rapports avec plusieurs partenaires ; 12 % avait eu des rapports avec des partenaires séropositifs et/ou toxicomanes ; et enfin seulement 8 % avaient fait l'usage de préservatifs.

Miller (1997) conclue que les patientes schizophrènes ont une connaissance limitée à propos de la sexualité, utilisent moins fréquemment la contraception et présentent de plus nombreux cas de grossesses non désirées.

A ce point de notre réflexion, nous pouvons avancer que la prise en compte de la sexualité de nos patients est un impératif et que pour certains, des mesures éducatives sont souvent nécessaires.

SCHIZOPHRENIE ET FERTILITE

Dans le cadre de ce travail sur la reproduction chez les patientes schizophrènes nous nous sommes intéressés à la question plus spécifique de la fertilité.

De nombreuses études se sont attachées à comparer la fertilité de la population générale à celle de la population schizophrène.

Nimgaonkar (1998) a publié une revue des études des cinquante dernières années portant sur le sujet.

La majorité des études s'accordent sur une diminution de la fertilité générale et un taux plus important d'individus sans enfant parmi les patients schizophrènes.

De plus, la proportion de schizophrènes ayant contractée un mariage est nettement inférieure à la moyenne générale.

Ces constatations sont valables avant même le début de la maladie et s'accroissent après son éclosion (Erlenmeyer, 1978).

La fertilité extra conjugale - dite illégitime - est par contre augmentée par rapport à la population générale. Ceci s'explique en partie par le faible taux de nuptialité.

Cependant, ce taux de fertilité extra-conjugale reste plus important que celui des femmes célibataires non schizophrènes.

L'auteur suppose que la libération sexuelle associée au manque de discernement des patientes peut expliquer cette augmentation de fertilité illégitime. Une telle donnée ne nous paraît pas en contradiction avec l'hyper sexualité féminine décrite par Verhulst.

A l'opposé de ces résultats, quelques études n'ont pas retrouvé de diminution significative du taux de fertilité chez les patients schizophrènes.

Nous citerons l'étude de Burr (1979), qui a étudié le nombre moyen d'enfants par femme parmi 223 femmes schizophrènes, 479 patientes psychiatriques non schizophrènes et 300 femmes non malades. Après stratification selon l'âge, la race et le statut social, il ne trouve aucune différence entre les trois groupes.

Nous pouvons également citer la remarquable étude de Modrzewska qui offre toutes les caractéristiques d'une « fertilité nue », sans interaction des neuroleptiques du fait de la période d'observation entre 1829 et 1960 sur un isolat génétique suédois.

Elle conclue à une fertilité identique entre patients schizophrènes et témoins.

Ces résultats ne semblent cependant pas suffisants pour venir contredire l'avis général sur la baisse effective de la fertilité démographique des patients schizophrènes.

Il est toutefois naturellement admis que la fertilité biologique individuelle de la femme schizophrène n'est pas diminuée.

La baisse démographique effective de la fertilité est la conséquence de la maladie sur le mode de vie général : mode de relation interpersonnelle particulière, pauvreté des contacts sociaux, effets possibles des neuroleptiques...

Si nous nous référons aux actuels modèles de vulnérabilité de la schizophrénie et à la certitude d'une participation génétique à cette dernière, la baisse de la fertilité chez les patients schizophrènes soulève alors un problème majeur :

Comment expliquer que le taux de prévalence de la schizophrénie de 1 % reste stable au cours du temps ?

Plusieurs études ont tenté d'expliquer la stabilité du taux de prévalence de la schizophrénie par différentes hypothèses.

Lane (1995) a ainsi pu mettre en évidence une fertilité accrue chez les patients de sexe masculin schizophrènes et mariés.

Haukka (2003) a tenté de mettre en évidence un taux de fertilité augmenté chez les enfants de parents schizophrènes. Les enfants auraient pu alors venir compenser la faible fertilité de leurs parents.

Srinivasan (1997) a recherché en Inde une augmentation de la fertilité chez les parents de 100 patients schizophrènes.

Les résultats de ces études ne sont pas satisfaisants et leurs méthodologies sont sujettes à critique.

Nimgaonkar reproche notamment à ces auteurs de ne pas avoir pris en compte un ou plusieurs facteurs qui influencent la procréation parmi les individus tels que : Le statut socio-économique, l'origine ethnique, le taux de divorce, les naissances illégitimes, l'âge de l'individu et enfin le début de sa maladie.

Une approche différente du problème de la stabilité du taux d'individus schizophrènes pourrait être apportée par l'article de Battaglia (1996) qui conclue que le taux de fertilité chez les individus présentant une personnalité schizotypique serait égal à celui de la population générale.

Ceci pourrait donc apporter une explication à la stabilité du taux de prévalence de la schizophrénie s'il s'avérait que le trouble schizotypique s'intégrait bien au spectre des troubles schizophréniques.

La recherche d'une augmentation de la fertilité chez les parents d'un patient schizophrène pourrait ne pas être une approche pertinente du problème.

Comme le rappelle Procopio (2004), la transmission de la schizophrénie ne répond pas à un simple modèle Mendélien.

Elle se base sur un modèle polygénique où la prédisposition à développer une maladie est distribuée de façon continue dans la population du fait de l'effet de multiples gènes sur différents loci.

Au vu de la forte prévalence de la schizophrénie, ce modèle suggère que les gènes prédisposant à la schizophrénie ne soient pas seulement portés par les patients et leur famille mais soient présents en quantité variable chez tous les humains.

« Ces gènes sont en partie intriqués à la nature de l’Homo Sapiens. Ils ne sont pas la qualité de certains individus mais sont indispensables à tous. Le prix à payer est que 1% de la population développe une schizophrénie. » (Procopio)

SCHIZOPHRENIE : GROSSESSE ET ACCOUCHEMENT

Depuis une vingtaine d'années, les complications somatiques durant la grossesse et l'accouchement sont particulièrement étudiées du fait de leur possible rôle étiologique dans le déterminisme de la schizophrénie.

Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes intéressés plus particulièrement à la grossesse chez la patiente schizophrène :

Existe-t-il des particularités lors de la grossesse chez la patiente schizophrène ?

Existe-t-il plus de complications ?

Ces complications sont-elles spécifiques ?

Nous évoquerons également à la fin de ce chapitre quelques particularités telles que le risque de malformation mineure ou les périodes de naissance dans la population schizophrène.

Sobel en 1961 mène une étude rétrospective auprès de 218 patientes schizophrènes ayant accouchées entre 1950 et 1958 dans différents hôpitaux psychiatriques new-yorkais.

Sur ces 218 patientes, 52 ont bénéficié d'un traitement par chlorpromazine.

Pour toutes les variables étudiées, il ne note pas de différence significative liée à la prise d'un traitement psychotrope.

Sobel constate une augmentation significative de la mortalité périnatale (8.1% contre 3.6% dans la population générale) avec 10 morts nés et 8 morts néonatales.

Il relève également 7 malformations, soit un taux de 3.2% contre 1.3% dans la population générale. Il s'agit d'une hydrocéphalie, d'une microcéphalie, d'une anencéphalie, d'une fente palatine, d'un kyste pulmonaire, d'un hypospadias, et d'une absence de sternum.

Sobel souligne que le nombre de malformations est certainement sous évalué dans son échantillon sachant que les morts nés n'ont pas été autopsiés.

Concluant à la nécessité de mener d'autres études dans ce domaine, il suggère plusieurs hypothèses :

L'existence d'une schizophrénie - ou d'un type de schizophrénie – chez la mère, pourrait prédisposer l'enfant à des anomalies du développement intra-utérin. Certaines schizophrénies pourraient être associées à des anomalies génétiques transmissibles, par exemple un défaut du système nerveux central.

Certains facteurs maternels - métaboliques, biochimiques ou hormonaux, primaires ou secondaires - pourraient accompagner la schizophrénie et se révéler tératogènes pour l'enfant.

Enfin, il envisage que les facteurs en cause dans la tératogenèse des enfants soient incriminés dans l'étiologie de la pathologie mentale de la mère. Une anomalie structurale du système nerveux central du parent schizophrène pourrait causer la malformation de l'enfant. De même, la naissance d'un enfant mal formé pourrait être l'expression d'une anomalie métabolique, biochimique ou hormonale de la mère, également en cause dans le déterminisme de la schizophrénie.

Ainsi, l'étude des causes de tératogénicité éventuelle chez les patientes schizophrènes, incite l'auteur à se questionner sur l'étiologie de la maladie schizophrénique.

Cette étude, fréquemment citée en référence dans les publications ultérieures, présente la qualité de s'intéresser pour la première fois à un nombre de patients conséquent et de s'attacher à prendre en compte les traitements médicamenteux de chacun d'entre eux.

Elle présente néanmoins un facteur de biais interrogeant : Les 218 patientes ont toutes accouché dans un hôpital psychiatrique. On peut donc se poser la question de l'état des conditions sanitaires en hôpital psychiatrique dans les années 50.

D'autres études sont venues cependant confirmer les résultats de Sobel.

En 1975, Rieder réunit les dossiers de 186 enfants de parents ayant comme antécédent un séjour en institution psychiatrique. Il différencie trois groupes de parents : Les schizophrènes avérés, les schizophrènes possibles ou les personnalités schizophréniformes, et enfin les parents non schizophrènes.

Rieder compare ces groupes à trois groupes témoins appariés.

Les résultats de cette étude se rapprochent de celle de Sobel. Le taux de mortalité fœtale et néonatale est significativement plus élevé chez les parents schizophrènes : 7.5% contre 3.8% dans le groupe témoins.

Il ne relève aucune corrélation entre les dommages fœtaux et la prise de neuroleptiques.

Il retrouve un taux plus élevé d'enfants morts-nés avec des malformations associées parmi les enfants de parents schizophrènes (1.9%) par rapport aux parents sains (0%).

Une particularité de cette étude est que l'auteur a pris en compte les antécédents schizophréniques maternels et paternels.

Cette méthodologie aurait l'avantage de mettre en évidence un déterminisme génétique de la schizophrénie en lien avec le développement intra-utérin du fœtus en comparant la descendance des pères schizophrènes à celle des pères sains. Malheureusement, les résultats ne permettent pas de confirmer cette hypothèse.

En 1980 Wrede et Mednick étudient 171 dossiers obstétricaux de patientes schizophrènes.

Divers paramètres sont contrôlés par rapport à un groupe témoins.

L'originalité de cette étude réside dans le fait que les auteurs ont différencié la population de schizophrènes en deux sous groupes : les « schizophrènes chroniques à déficit social

permanent » et les « schizophrènes modérés comptant une à trois admissions en service psychiatrique ».

Ces paramètres relèvent ainsi une proportion significativement plus élevée de problèmes obstétricaux parmi les schizophrènes chroniques que parmi les « modérés » ; notamment nausée, pyrosis, protéinurie.

Par ailleurs les « modérés » comme les « chroniques » présentent plus de complications somatiques que le groupe témoin ; notamment l'hypertension artérielle.

En cours de travail, les auteurs relèvent plus de complications sévères chez les patientes schizophrènes que le groupe témoin : prématurité, dystocie et anomalies du rythme cardiaque fœtal.

La mortalité périnatale est significativement plus élevée chez les schizophrènes « modérés ».

En conclusion, les auteurs discutent l'interprétation étiologique de ces résultats et la relation entre schizophrénie et complications au cours de la grossesse.

Un biais méthodologique se pose alors car 94% des patientes schizophrènes de l'étude ont accouché avant l'éclosion de leur maladie. Ce biais fait alors prévaloir l'hypothèse génétique constitutionnelle de la maladie schizophrénique au dépend des facteurs environnementaux et socio-économiques liés à l'expression de la pathologie psychotique.

Le recrutement suppose donc que les facteurs étiologiques des complications étaient présents avant l'éclosion de la schizophrénie.

Nous pouvons également citer ici l'étude de Modrzewska menée sur un isolat génétique suédois de 1829 à 1960. Elle étudie à partir de données cliniques et d'archives, les enfants de parents schizophrènes. Il s'agit d'un échantillon considérable de 553 enfants dont 277 issus de mère schizophrène et 39 de deux parents schizophrènes. Cet échantillon est comparé à un groupe témoin de 624 enfants nés de parents sains.

La mortalité est plus élevée de façon significative chez les enfants issus de parent(s) schizophrène(s) : 3.4% contre 1.1%.

La mortalité infantile (jusqu'à l'âge de 16 ans) est augmentée dans la descendance des parents schizophrènes : 4.68% contre 1.40%.

L'auteur évoque la possibilité de soins déficients apportés par les parents schizophrènes.

Plus récemment, des études rétrospectives ont pu être menées sur des échantillons importants en regroupant les données des registres nationaux des naissances à ceux des patients admis psychiatrie.

En 1999, Bennedsen a publié une étude portant sur 2212 naissances d'enfants nés de 1537 femmes schizophrènes au Danemark à partir d'un regroupement du registre national des naissances (Medical Birth Register) et des registres psychiatriques (The Danish Psychiatric Central Register).

Les résultats rapportés montrent une diminution significative de la période de gestation chez les femmes schizophrènes ainsi qu'une augmentation du risque de prématurité.

D'autres part les résultats mettent en évidence une diminution du poids et de la taille de naissance chez les enfants de mère schizophrène.

Ces retards de croissance ne sont pas expliqués par la diminution de la durée de gestation.

Cette étude n'a pas permis de prendre en compte les variables socio-économiques des individus.

Cependant, elle a pu mettre en évidence une nette augmentation du taux des fumeuses dans la population des femmes schizophrènes.

L'auteur précise que le mode de recueil des données de l'étude ne permet pas de savoir si les patientes schizophrènes ont accouché avant ou après l'expression clinique de la pathologie psychotique.

Cet écueil nous renvoie à l'étude de Wrede et à l'orientation méthodologique vers une étiologie génétique constitutionnelle de la schizophrénie.

Ce biais est cependant rejeté par l'auteur.

Il a en effet été démontré que les facteurs de risques environnant socio-économiques ainsi que les habitudes de consommation de toxiques sont retrouvées avant l'éclosion de la pathologie des patients schizophrènes (Dohrenwend, 1995).

En 2001, Bennedsen et coll. réutilisent la même base de donnée et mettent en évidence dans une autre étude que les enfants de mère schizophrène à la naissance, présentaient des scores d'Apgar inférieurs à la normale.

Contrairement aux études précédemment citées, l'auteur ne met en évidence aucune complication spécifique lors de la grossesse et de l'accouchement des femmes schizophrènes. Il conclue cependant à une augmentation significative du nombre des interventions visant à provoquer ou aider à l'accouchement (rupture de membrane, induction pharmacologique, césarienne, forceps).

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette donnée.

Tout d'abord, l'appréhension des sages femmes et des équipes soignantes qui participent à l'accouchement et qui inconsciemment peuvent redouter une complication chez une patiente connue comme schizophrène.

Ensuite, nous pouvons évoquer la coopération et l'investissement de la femme psychotique par rapport au travail pendant l'accouchement.

Spielvogel et Wile (1992) ont démontré les difficultés chez les patientes psychotiques à reconnaître le début du travail et leur faible capacité à coopérer avec les équipes d'obstétriques durant l'accouchement.

Une dernière donnée particulière à cette étude est à mentionner : Les patientes schizophrènes présentent un taux inférieur de pré-éclampsie par rapport à la population de femmes normales. Cette donnée pourrait s'expliquer par le taux de consommation de tabac plus important chez les femmes schizophrènes. Le tabac semble effectivement réduire le taux de pré-éclampsie (Cnattingius, 1997).

En 2001, Bennedsen et coll. évaluent le taux d'enfant mort-né, le taux de mortalité infantile et le taux de malformations congénitales chez les enfants de femmes schizophrènes. Les résultats de l'étude montrent une augmentation de la mortalité post néonatale dans la descendance des patientes schizophrènes. Ces décès sont essentiellement liés à des morts subites du nourrisson.

L'étude ne retrouve pas d'augmentation du taux d'enfants morts-nés ou du taux de morts néonatales.

L'étude ne permet pas de prendre en compte les variables socio-économiques ainsi que l'usage de toxiques ou de médicaments.

Cette augmentation du taux de morts subites du nourrisson s'explique logiquement par les résultats des études ultérieures. Il a été mis en évidence plusieurs facteurs de risques négatifs chez les enfants nés de mère schizophrène (retard de croissance, diminution du score d'Apgar). Ces éléments indiquent que ces enfants sont nés en plus mauvaises conditions et présentent donc un risque accru de mortalité.

Il apparaît également probable que les femmes schizophrènes ont moins de capacité que les femmes normales à prendre soin de leur enfant. De plus, il a été démontré que l'usage de toxiques chez la mère, et notamment l'usage de tabac, était un facteur de risque de mort subite du nourrisson (Fares, 1997).

En conclusion de ces trois études, l'équipe de Bennedsen confirme le taux plus élevé de complications non spécifiques lors de la grossesse et l'accouchement des patientes schizophrènes. Cependant elle insiste sur l'impossibilité de tirer des conclusions sur la relation entre schizophrénie et grossesse du fait de l'existence de nombreux facteurs confondants (facteurs socio-économiques, prise de traitement, sévérité de la pathologie psychotique, début de la pathologie).

En 2002 Nilsson et coll. publient une étude établie sur 2096 enfants de femmes schizophrènes dans la population suédoise. Comme précédemment, un tel échantillon est possible du fait du regroupement entre le registre des naissances suédois et le registre psychiatrique national.

Cette étude a l'originalité de prendre en considération plusieurs facteurs confondants.

Tout d'abord, elle établit trois groupes de patientes schizophrènes : Un groupe comprenant toutes les patientes schizophrènes, un second comprenant les patientes dont le diagnostic de schizophrénie avait été porté avant la naissance de leur enfant, enfin, le troisième comprenant les patientes schizophrènes admises à l'hôpital psychiatrique durant leur grossesse.

L'étude de Nilsson permet également de prendre en compte plusieurs facteurs confondants tels que la consommation de tabac ou certains facteurs socio-économiques (mère seule au foyer, âge de la mère, nombre de grossesses, niveau d'étude, origine).

Les résultats obtenus mettent en évidence une augmentation significative des risques d'enfants mort-nés, des risques de mortalité infantile, de prématurité et de retard de croissance parmi les enfants de femmes schizophrènes.

Ces risques sont réduits de façon marquée après la prise en compte des facteurs confondants mais restent néanmoins plus élevés que la normale.

Le taux de complication reste deux fois plus important chez les patientes schizophrènes hospitalisées durant leur grossesse que chez les femmes du groupe contrôle.

L'auteur conclue que l'augmentation du risque de complications à l'accouchement chez les femmes schizophrènes n'est pas complètement expliqué par les facteurs environnementaux maternels et nécessite de prendre en considération une vulnérabilité familiale commune (probablement génétique) aux stress de la grossesse et de l'accouchement.

La comparaison des trois groupes de patientes schizophrènes permet de confirmer l'augmentation du risque de complications chez l'ensemble des patientes schizophrènes.

Dans le groupe des patientes dont le diagnostic de schizophrénie avait été établi avant la grossesse, apparaît le risque de complication nettement diminué en prenant en compte les différentes variables étudiées.

Dans le groupe des patientes hospitalisées durant leur grossesse, ce risque n'est que légèrement diminué par la prise en compte des différentes variables socio-économiques et de la consommation tabagique.

Ces résultats peuvent être expliqués soit par une relation directe entre les risques de complication et la sévérité de la pathologie psychotique (Mc Neil, 1991); soit par une variation de la prévalence des autres facteurs de risque : Nous pouvons supposer que les patientes hospitalisées durant leur grossesse ont bénéficié de plusieurs traitements antipsychotiques à des posologies plus importantes que les patientes stabilisées.

L'étude de la littérature sur le thème de la grossesse et de la schizophrénie nous permet de retrouver également plusieurs études ne confirmant pas le risque accru de complication.

En 1977 Mirdall et coll. s'intéressent à une population de 78 enfants nés de père ou de mère psychotique et 72 enfants nés de parents sains. Cette étude a le mérite de comparer les variables étudiées selon que le père ou la mère est malade. Le but est de distinguer l'état psychiatrique de la mère (et ses conséquences sur la grossesse), du bagage strictement génotypique du fœtus.

Si les enfants de pères psychotiques accusent plus de complications, sachant que la mère n'est pas psychotique, alors l'hypothèse d'une influence héréditaire de la maladie sur les complications périnatales pourrait être posée.

Les auteurs ne constatent aucune différence entre les enfants nés de père psychotique et nés de mères psychotiques, pas plus qu'entre les enfants de parents psychotiques et ceux de parents sains.

Les résultats de cette étude incitent toutefois à la prudence devant la taille de l'échantillon.

McNeil et Kaij (1973) ne déplorent aucune augmentation des complications néonatales dans la descendance de 32 schizophrènes comparés à 38 personnalités schizotypiques et à un groupe de témoins non malade.

Certaines études menées sur le déroulement de la grossesse parmi la population psychiatrique « générale », permettent également de nuancer les précédents résultats obtenus.

Sameroff et coll. (1973) rapportent plus de complications à l'accouchement chez 12 schizophrènes comparés à 12 témoins. Ces complications ne sont pas spécifiques puisqu'ils les retrouvent dans une proportion comparable dans un groupe de 12 dépressives appariées pour l'âge, le poids, la taille, la race et les antécédents obstétricaux.

D'après l'auteur, les difficultés néonatales semblent indépendantes du diagnostic psychiatrique mais sont rattachables à la sévérité et la chronicité du trouble incriminé.

Bageddahl-Strindlung (1986) s'est livré à une enquête rétrospective étudiant les 177 admissions en service de psychiatrie de femmes enceintes. Cet échantillon étudié ne comporte que 25 schizophrènes.

Les fausses-couches sont plus fréquentes chez les patientes psychiatriques, notamment les alcooliques et les schizophrènes.

Les complications obstétricales sont plus importantes pour les patientes présentant une pathologie aiguë de révélation récente. L'augmentation épargne les patientes chroniques suivies, notamment psychotiques.

L'auteur conclue que les problèmes de santé des nouveau-nés semblent corrélés à l'usage d'alcool ou de drogue intriquée à la pathologie mentale, plus qu'à la maladie mentale elle-même.

Il nous apparaît particulièrement délicat d'apporter une conclusion définitive à la lecture de cette revue de la littérature.

Il est évident que ce sujet suscite un investissement important des auteurs à la recherche d'une hypothèse étiologique de la schizophrénie et comme le souligne Mc Neil, il existe un parti pris dans la réalisation des différentes études.

Nous illustrerons donc la fin de cette revue de la littérature par les articles de McNeil et Sacker.

McNeil (1991), publie une revue critique de la littérature dans laquelle il tend à démontrer que l'incidence des complications de la grossesse et de l'accouchement est identique chez les femmes schizophrènes et les femmes saines.

Il insiste sur les difficultés à analyser l'ensemble des données souvent hétérogènes, notamment sur le plan de la définition exacte des « complications de la grossesse » et ce qu'elles englobent.

En conclusion, il réfute l'hypothèse d'un lien génétique entre la schizophrénie et les complications de la grossesse.

Sacker (1996) réalise une méta-analyse et retient 14 études sur le sujet..

Ses résultats confirment l'augmentation du risque de complications durant la grossesse des patientes schizophrènes.

Il ne retrouve pas cette augmentation lorsque le père est schizophrène.

Il retient également une diminution du poids de naissance des enfants et un état général amoindris à la naissance.

De plus, il souligne que le début de la pathologie schizophrène ne modifie pas ce risque.

Il ne retient cependant pas la relation génétique entre schizophrénie et complication mais il évoque plutôt l'importance des facteurs environnementaux liés à la schizophrénie.

Que pouvons-nous donc retenir de la fréquence des complications lors de la grossesse chez la patiente schizophrène ?

Les résultats sont contradictoires.

Cependant les études rétrospectives les plus récentes sur des échantillons de population conséquents ne semblent pas laisser de doute quant à la réalité d'une augmentation du taux de complications.

De plus, la connaissance de la maladie schizophrénique et ses conséquences sur les conditions de vie souvent dégradées et sur une perception altérée de la réalité ne nous paraît pas en contradiction avec ces résultats.

Nous pouvons donc nous questionner sur les causes de la disparité de certains résultats depuis l'étude de Sobel en 1961.

Tout d'abord, nous pouvons évoquer les tailles des échantillons souvent insuffisants.

Ensuite la disparité entre les modes de recueil d'informations et les différences entre les différentes variables étudiées (mortalité périnatale, mortalité fœtale et néonatale, mortalité infantile, mortalité post néonatale...).

L'établissement du diagnostic de schizophrénie, l'évaluation de son degré de sévérité, et son apparition par rapport à l'histoire de la grossesse nous paraissent être également des facteurs limitant d'une importance considérable.

Les facteurs confondants (socio-économiques, tabac, traitements...) apparaissent jouer un rôle majeur à intégrer avec de plus en plus de précision dans les recherches à venir.

La prématurité, le retard de croissance intra-utérin sont des facteurs de risques de développer une schizophrénie ultérieurement et semblent fortement liés à ces facteurs confondants chez la mère.

Comme Benedssen, nous pouvons alors nous demander si le fait d'inclure ces facteurs de risques ne diminue pas l'importance accordée à la prédisposition génétique de la schizophrénie et son hérédité...

Enfin, il nous apparaît essentiel de retenir l'importance de l'intoxication tabagique.

Diwan (1998) a mis en évidence l'augmentation de la proportion d'individus tabagiques parmi la population schizophrène.

La responsabilité du tabac a clairement été établie dans la survenue des complications durant la grossesse (Kramer, 1987).

Ces données nous incitent donc à renforcer les mesures préventives chez la patiente schizophrène, de manière à éviter les complications de l'accouchement et de là, peut être à diminuer le risque de survenue de schizophrénie chez la descendance...

D'une manière générale, l'ensemble des auteurs insiste sur les difficultés que rencontrent les patientes schizophrènes dans la gestion de leur grossesse et dans les suites de l'accouchement. Le nombre moyen de visites médicales anténatales est par exemple, nettement diminué chez les patientes schizophrènes (Bagedahl, 1986).

Nilson déplore que la prise en charge institutionnelle en psychiatrie n'améliore en rien le taux de complications au cours de la grossesse et l'accouchement. Il incite à approfondir les recherches visant à mieux définir les difficultés de la femme enceinte dans le cadre de la psychose afin de tenter de mieux répondre à leurs besoins.

Malformations congénitales et schizophrénie

Dans le cadre des complications de la grossesse il nous paraît important de s'intéresser particulièrement au problème des malformations congénitales et ses relations avec la pathologie schizophrénique.

Trois études se sont attachées à évaluer le taux de malformations congénitales dans la descendance de parents schizophrènes :

Celle de Sobel, celle de Rieder, et celle de Paffenger (1961) qui, à la différence des deux premières, ne retrouve aucune augmentation du taux de malformations chez un groupe de 126 femmes présentant une psychose du post-partum comparé à un groupe témoin.

Nous avons évoqué plus haut les hypothèses de Sobel, qui en 1961, renaient une augmentation du taux de malformations chez les enfants de mère schizophrène. Il évoquait alors l'hypothèse neuro-développementale dans laquelle les facteurs en cause dans la tératogenèse des enfants pourraient être incriminés dans l'étiologie de la pathologie mentale maternelle.

Cette hypothèse anglo-saxonne du « neurodevelopmental disorder », est largement débattue aujourd'hui et plusieurs auteurs se sont penchés plus particulièrement sur le problème des malformations mineures détectées chez les schizophrènes adultes.

Les malformations physiques mineures sont supposées se développer durant le premier trimestre ou au début du deuxième trimestre de la grossesse.

Du fait que les tissus embryonnaires impliqués dans ces malformations mineures ont la même origine que ceux du cerveau (ectoderme embryonnaire), ces malformations mineures représentent potentiellement un indice d'anomalies du développement neuronal (Murray, 1992).

En 1982, Gualtieri suggère une influence génétique ou un environnement intra-utérin précoce toxique chez les schizophrènes. Ils ont en effet constaté un nombre anormalement élevé d'anomalies physiques mineures chez leurs patients.

Les auteurs actuels envisagent plutôt un modèle multifactoriel. Les malformations physiques mineures (MPM) partageraient les mêmes facteurs environnementaux et génétiques avec la schizophrénie ; ils auraient le même substrat pathogénique : un trouble du développement ectodermal.

Dans le sens d'une origine génétique commune, O'Callaghan (1991) rapporte que les MPM sont particulièrement retrouvées chez les schizophrènes possédant d'importants antécédents familiaux de schizophrénie.

Dans le sens de facteurs environnementaux communs, il semble que la survenue de saignements durant le premier trimestre de la grossesse soit la complication de grossesse retrouvée le plus fréquemment dans les antécédents des patientes schizophrènes présentant des MPM (O'Callaghan, 1991).

Cette hypothèse reste cependant limitée du fait que les MPM ne sont pas spécifiques de la schizophrénie et ont été mises en évidence dans différents troubles : autisme, hyperactivité, difficultés d'apprentissage, épilepsie, retard mental...

Les MPM ne seraient alors liées qu'indirectement à la pathologie schizophrénique et seraient plus représentatives d'une instabilité du développement embryonnaire (Kieran, 1996).

Périodes de procréation et schizophrénie

Dans le cadre du large sujet « grossesse et schizophrénie » certains auteurs se sont plus particulièrement intéressés aux périodes de procréation chez les patientes schizophrènes.

Plusieurs études ont ainsi pu mettre en évidence que les schizophrènes naissaient plus significativement au cours des mois de l'année les plus froids.

Une étude a été réalisée à ce sujet en France par D'Amato (1990) parmi 2215 patients nés en France et hospitalisés à l'hôpital du Vinatier entre 1950 et 1980.

D'Amato démontre que les schizophrènes désorganisés et catatoniques sont nés plus significativement au cours des mois froids. Cet effet est également significatif pour les schizophrènes sans antécédents psychiatriques familiaux.

Cette étude vient confirmer les résultats de plusieurs études ultérieures.

Suvisaari (2001) rapporte que le taux de naissance chez les patients schizophrènes durant l'hiver et le printemps est de 5 à 8% supérieur à la population générale durant les mêmes périodes ; ces résultats étant similaires dans le monde entier.

La cause de ce phénomène est inconnue et plusieurs hypothèses sont formulées.

Des facteurs environnementaux présents en été et en automne pourraient être impliqués, ceux-ci seraient responsables de la perte du fœtus chez les parents qui possèdent les gènes de la schizophrénie provoquant un déficit de naissance durant ces périodes (Torrey, 1997).

Une autre hypothèse serait liée au risque plus important de prématurité chez les nouveau-nés porteurs des gènes de la schizophrénie.

En effet, dans la population générale, les pics de naissance se retrouvent durant les périodes de printemps et d'été. L'explication serait que les périodes chaudes seraient plus propices à élever un bébé en bas âge et que les familles planifieraient leur grossesse dans ce sens (Rantakallio , 1971). Une période de gestation plus courte expliquerait alors le pic des naissances retrouvé en hivers chez les patients schizophrènes.

Le fait de naître durant les périodes froides de l'année ne serait pas un facteur de risque direct de la schizophrénie, comme cela a pu être suggéré, mais serait une conséquence de la prématurité, véritable facteur de risque.

Une dernière hypothèse suggère que les habitudes de procréations des parents de patients schizophrènes soient différentes de celles des parents de la population générale. Les parents de schizophrènes ne planifieraient pas leur grossesse de la même façon. La particularité saisonnière de la conception pourrait être la conséquence d'un facteur biologique inconnu régulant la fertilité et associé au gène de la schizophrénie.

PSYCHOTROPES ET REPRODUCTION

I. NOTIONS GENERALES

A. Prescription et automédication au cours de la grossesse.

Selon Goldberg et Di Mascio (1978), les médecins américains prescrivent au moins un médicament à 30 % de leurs patientes enceintes et trois médicaments ou plus chez 20 % d'entre elles.

Au total, la femme enceinte prend en moyenne 4.5 médicaments sur ordonnance, sans compter les automédications.

On estime ainsi à environ 8 le nombre de spécialités absorbées par la mère en cours de grossesse.

Kerns (1986) estime que 80 % des femmes enceintes consomment des médicaments et environ une sur trois prend des psychotropes. Doering (1978) affirmait déjà ces données et rapporte que plus de 35% des femmes occidentales enceintes prennent des psychotropes (sédatifs, anxiolytiques ou antidépresseur) à un moment ou à un autre de leur grossesse.

L'abord épidémiologique de Ayd (1985) est différent : 250 millions de personnes ont déjà pris un psychotrope, dont 70% sont des femmes parmi lesquelles environ 30 % sont en âge de procréer.

Quels que soient les chiffres retrouvés, il nous paraît donc essentiel de souligner que la prise d'un psychotrope durant la grossesse est un phénomène tout à fait fréquent.

B.Modifications du métabolisme maternel.

Les caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments changent en cours de grossesse.

La résorption gastro-intestinale est classiquement diminuée, du fait d'une baisse conjuguée de la mobilité et l'acidité.

Le métabolisme hépatique augmente avec l'accélération du flux sanguin hépatique et la baisse de la liaison aux protéines plasmatiques. En revanche, l'élimination hépatique peut être ralentie par l'effet cholostatique des oestrogènes.

La clearance de la créatinine augmente jusqu'à 50 %.

La distribution des médicaments augmente du fait de l'augmentation du volume de distribution et de la fraction libre du médicament par diminution de la liaison protéique.

Sur le plan pratique, il nous semble intéressant de relever les modifications pharmacocinétiques de la voie d'administration par injection intramusculaire :

L'état de grossesse favorise la vasodilatation locale et donc la résorption médicamenteuse.

A l'inverse, en fin de grossesse, la compression du pelvis par l'utérus entraîne une stase veineuse au niveau des cuisses et des muscles fessiers. La résorption s'en trouve donc diminuée.

Ainsi, en début de grossesse l'efficacité de la voie intramusculaire est améliorée et en fin de grossesse l'efficacité de la voie orale sera supérieure en terme de fraction absorbée de la quantité administrée.

C. La membrane villositaire :

Pour Moya et Thorndike (1962), la majorité des drogues traverse le placenta et atteint le fœtus. Les différences essentielles d'un produit à l'autre tiennent plutôt aux vitesses de passage à travers l'unité placentaire.

Ainsi, la notion classique de « barrière placentaire » doit être abandonnée car elle ne rend pas compte de la diversité des modes de passage et des véritables fonctions remplies par cet organe occasionnel qu'est le placenta.

On lui préférera le terme de membrane villositaire.

La membrane villositaire admet plusieurs modes de passage. Le mode principal est celui de la diffusion simple ou passive.

On citera également le mode de diffusion dit facilité, le transport actif spécifique, l'ultrafiltration et des modes de passages plus particuliers tel le passage au travers des pores membranaires et la pinocytose.

D. Principes de tératogénèse.

Les hypothèses étiologiques et physiopathologiques sont pour la plupart fondées sur l'expérimentation animale. La législation impose qu'un produit soit reconnu comme non tératogène sur les principaux animaux de laboratoire.

On suppose alors qu'il n'est pas dangereux sur l'homme.

Tuchmann-Duplessis souligne qu'il n'y a pas d'exemple qu'un médicament reconnu tératogène pour l'homme ne le soit pas pour l'une des espèces animales habituellement utilisées.

Il apparaît cependant évident que c'est la seule observation de l'homme exposé à une molécule durant une période suffisamment longue qui permet d'affirmer l'innocuité d'une substance.

La sensibilité à un agent tératogène dépend aussi de la constitution génétique d'un individu.

Une malformation induite de façon certaine chez une espèce animale peut se révéler inoffensive chez une autre espèce.

Mais les résultats sont aussi intra-spécifiques et peuvent varier d'une souche à l'autre au sein de la même espèce. Ainsi la cortisone produit 18% de mal formés chez la souris C57BL et, à doses égales, 100% de mal formés chez la souris A/Jax.

Shardein (1985) expose les conséquences pratiques d'un tel principe : un agent tératogène nocif dans une grossesse donnée pourra être inoffensif pour certaines grossesses, produire d'autres malformations dans d'autres grossesses et rester sans effet dans une autre grossesse chez la même femme.

Tuchmann-Duplessis affirme quant à lui qu'une faible proportion de sujets a un génome instable et que chez eux, n'importe quelle agression médicamenteuse, aussi bénigne soit-elle, peut intervenir en tant que co-facteur et induire des malformations.

Pour terminer, nous rappellerons que la dose administrée, la durée d'exposition et la tolérance maternelle ne sont pas prédictifs du risque malformatif. La dose tératogène est habituellement assez faible. Mais l'absence de tératogénicité à faible dose ne permet pas non plus d'exclure le risque.

E. Les mécanismes d'atteinte fœtale.

Tuchmann-Duplessis distingue quatre mécanismes d'atteinte fœtale.

L'action directe de l'agent sur les tissus lésés est le mécanisme le plus évident. Il est possible avec les molécules qui atteignent l'embryon sans subir aucune modification, ce qui est le cas pour la plupart des antibiotiques et des psychotropes. On peut enregistrer des

destructions ovulaires précoces, des lésions viscérales et des perturbations de la morphogenèse selon la date de l'exposition.

Un mécanisme indirect peut être invoqué pour les composés qui subissent une biotransformation par le placenta et n'atteignent pas le fœtus ou qui diminuent le passage transplacentaire. L'exemple classique est celui du bleu tryptan qui, sans jamais atteindre le compartiment fœtal, se trouve retenu dans la membrane villositaire. L'embryon est ainsi privé d'apports essentiels et présentera toute une variété de malformations du système nerveux central.

La modification du métabolite maternel peut compromettre la synthèse d'un principe indispensable. Citons les hypoglycémifiants, les hypolipémiants et certains antimétabolites.

Les interférences avec la cinétique cellulaire sont également à considérer. A partir de modèles empruntés à la cancérologie et à l'étude de la prolifération tumorale, les tératologues s'interrogent sur l'importance du moment exact de l'application de l'agent suspect dans le cycle cellulaire (Phase S, G1, G2, etc.).

F. Le calendrier tératologique.

Avant la nidation, soit durant les deux premières semaines suivant la fécondation, on retient la loi du tout ou rien. Si une anomalie se déclare, le potentiel de différenciation de toutes les cellules ovulaires est encore immense. Soit l'anomalie se corrige, soit l'implantation ne peut se faire et l'œuf est éliminé.

La période d'embryogenèse se situe entre le 13^{ème} et le 56^{ème} jour de vie, soit entre 4 et 10 semaines d'aménorrhées pour un cycle habituel de 28 jours. Cette période est la période de vulnérabilité maximale. Plus la lésion est précoce, plus elle est grave. A chaque type de malformation, au-delà de laquelle l'atteinte n'est plus possible.

Après cette période, l'embryon devient fœtus. Le volume fœtal s'accroît, la maturation enzymatique et immunitaire se développe. Les malformations sont alors impossibles. Les effets nocifs concernent l'altération de la croissance et la maturation des organes. Néanmoins, les organes génitaux et le système nerveux central n'ont pas tout à fait achevé leur organogenèse et on peut constater au-delà du deuxième mois de gestation des anomalies induites des gonades ou du système nerveux. Des effets nocifs autres que tératogènes peuvent survenir lorsque les mécanismes de détoxification (oxydation, réduction, hydrolyse, conjugaison) sont pris en défaut.

G. Fréquence et étiologie.

Selon Orgogozo et Loiseau, 25% des conceptions aboutissent à une résorption fœtale, un avortement ou une mortinatalité. Selon les mêmes auteurs, 3 à 5 % des enfants nés vivants présenteraient une malformation majeure ou mineure et 2 à 3 % de ces malformations seraient en rapport avec une prise médicamenteuse pendant la grossesse. Ainsi, un enfant sur mille naîtrait mal formé à cause d'un traitement, ce qui représente en France 700 à 800 nouveau-nés par an.

Pour Tuchmann-Duplessis, si 15 à 20 % des grossesses avortent spontanément, dans 60 % des cas d'avortement spontané, on retrouve une anomalie.

En 1966, Nishimura et coll. ont examiné 3000 embryons de 3 à 10 semaines après avortement spontané. Ils ont retrouvé dix fois plus de spina bifida que chez les nouveau-nés.

Shardein répartit comme suit les causes de malformation chez l'homme :

-Transmission génétique connue :	20 %
-Aberration chromosomique :	3 à 5 %
-Causes environnementales :	
.radiations :	< 1 %
.infection :	2 à 3 %
.anomalies métaboliques maternelles :	1 à 2 %
.médicaments et produits chimiques :	4 à 6 %
-Causes inconnues :	65 à 70 %

H. Protocoles expérimentaux utilisés avant l'Autorisation de Mise sur le Marché.

Les expérimentations animales concernent les études de reproduction et les études de mutagenèse.

En plus des études de toxicité aiguë, sub-aiguë, sub-chronique et chronique, les études des effets toxiques des neuroleptiques en matière de reproduction comportent classiquement plusieurs phases ou segments :

-Segment I : Phase dite de fertilité et des fonctions de reproduction effectuée chez le rat.

-Segment II : Phase dite de tératologie proprement dite effectuée chez le rat, le lapin et la souris.

-Segment III : Phase dite de péri- et post- natalité effectuée chez le lapin.

Les tests de mutagenèse s'appliquent à mettre en évidence toute altération stable du génome, c'est à dire toute altération susceptible de se transmettre à la descendance. Les tests utilisés sont nombreux. On retiendra essentiellement les épreuves sur micro-organismes, levures et bactéries (Test de Ames, Test C.H.O, et DNA repair test) et les épreuves sur mammifères vivant (test du micronucléus, Dominant Lethal test, et Sex Linked Recessive Lethal Test).

II. SYNTHÈSE DES CONNAISSANCES ACTUELLES SUR L'USAGE EN COURS DE GROSSESSE DES PRINCIPAUX MÉDICAMENTS PRESCRIT EN PSYCHIATRIE.

L'association fréquente de différents psychotropes aux neuroleptiques durant la grossesse nous apparaît comme un élément important de la prise en charge et nécessite de faire un rappel sur les différentes classes thérapeutiques classiquement utilisées en psychiatrie.

Trois conséquences principales sont décrites lors l'utilisation de médicaments durant la grossesse :

- la tératogénicité
- la toxicité néonatale
- les séquelles comportementales post-natales.

A. Benzodiazépines

Selon Tuchmann-Duplessis, les études réalisées chez les rongeurs et le lapin ne mettent en évidence aucune létalité ni aucun risque malformatif.

Plusieurs publications ont cependant mis en évidence des risques de malformation et notamment de fente labio-palatine.

Nous citerons l'article de Rivas et coll. (1984) qui rapportent le cas d'une fillette présentant une large fente cranio-faciale ; Sa mère avait ingéré au 43^{ème} jour de grossesse 580 mg de Diazépam dans une intention suicidaire. La quantité importante de Diazépam ingérée et

l'importance de la malformation suggère alors une relation proportionnelle entre la prise de benzodiazépine et le risque de fente faciale.

Dans l'ensemble de la littérature, les résultats sont toutefois contradictoires.

Hartz (1975) et Crombie (1975) ne parviennent à mettre en évidence aucun lien entre le risque de fente labio-palatine et la prise de benzodiazépines durant la grossesse.

Czeizel (1976) et Rosenberg (1983) parviennent aux mêmes résultats rassurants après réalisation d'études prospectives.

Au contraire, Aarskog (1975) enregistre une prévalence élevée de fentes (9 cas) parmi 130 expositions au Diazépam.

Milkowich (1976) retient un taux élevé de malformations diverses parmi 172 expositions.

Pour Saxen (1975), le risque est multiplié par 3 après exposition aux benzodiazépines, essentiellement le Diazépam.

Safra (1975) retrouve 4 fois plus d'exposition au Diazépam en cas de fente labiale et/ou palatine parmi 278 cas de malformations majeures. Cependant, il ne parvient pas à démontrer de relation de cause à effet.

Altshuler et coll. tentent de réaliser une méta-analyse sur l'ensemble des études publiées entre 1966 et 1995.

Ils retrouvent au total, 14 études allant dans le sens d'une relation entre fente labiale et exposition aux benzodiazépines durant la grossesse.

Cependant la disparité méthodologique est telle entre les différentes études que les résultats de la méta-analyse contribuent à renforcer la confusion et la controverse sur l'utilisation des benzodiazépines durant la grossesse.

Nous rappellerons également l'existence du « Floppy Infant Syndrome », complication néonatale fréquemment décrite chez les patientes ayant consommé des benzodiazépines

durant le dernier trimestre de leur grossesse ou au moment de l'accouchement. Il s'agit d'enfants présentant une dépression neurovégétative et psychomotrice : hypotonie, hypothermie, anorexie et difficulté de succion, irritabilité avec sensibilité exagérée au bruit et au toucher. Le score d'Apgar est souvent bas, on peut craindre une détresse respiratoire ou neurologique.

Un syndrome de sevrage est également possible.

Ces complications néonatales apparaissent surtout dans le cas de traitements prolongés et avec des principes actifs à demi-vie longue.

Sur le plan des complications comportementales au long cours, Weber met l'accent sur les déficits fonctionnels du nouveau-né et différentes anomalies du comportement observées. La littérature sur l'exposition aux benzodiazépines in utero et la « tératogénicité comportementale » reste cependant limitée et les quelques études sur le sujet contradictoires (Altshuler, 1995).

En conclusion, si la prescription de benzodiazépine apparaît indispensable, on essaiera :

- d'éviter la prescription au premier trimestre
- de prescrire à faible dose
- de choisir un produit à demi-vie courte
- et sans métabolites actifs.

B. Lithium.

Le lithium possède la propriété de passer de façon totalement libre à travers la membrane villositaire.

En Grande-Bretagne, dans les années 60, un registre a été établi répertoriant les enfants exposés au lithium durant le premier trimestre de la grossesse.

Les premiers résultats de ce « Register of Lithium Babies » mirent en évidence une fréquence 5 fois supérieure à la normale de malformations cardiaques congénitales et 400 fois supérieure de malformations spécifiques cardiaques de type anomalie d'Ebstein (Schou, 1973).

Les proportions de ces résultats ont été largement critiquées depuis.

Les différentes études réalisées ultérieurement n'ont jamais retrouvé des chiffres similaires mais elles confirment cependant l'augmentation du taux de malformations cardiaques.

Le risque d'anomalie d'Ebstein après exposition au lithium durant le premier trimestre est aujourd'hui estimé à 0.1% c'est à dire 10 à 20 fois supérieur au taux retrouvé dans la population générale (Altshuler, 1996).

D'autres malformations ont été décrites : atrésie et insuffisance tricuspidiennne, la coarctation de l'aorte ainsi que des dysplasies du système nerveux central, de l'oreille interne et externe (Kallen et Tandberg, 1983).

Une toxicité néonatale a également été décrite par Shou (1976) et Woody (1971): le « floppy baby » syndrome comportant une cyanose et une hypertonie.

Sur le plan comportemental, Schou a réalisé en 1976 une étude portant sur 60 enfants exposés au lithium in utero durant le second et le dernier trimestre de la grossesse.

Cette étude menée sur 5 ans, a permis de comparer à un groupe témoin le comportement des enfants exposés à l'aide d'un questionnaire remis aux parents.

Aucune différence n'a pu être mise en évidence sur le plan du développement.

En conclusion, le lithium devra être évité au maximum durant la grossesse et une contraception efficace devra être mise en place chez toute femme en âge de procréer bénéficiant d'un traitement par sel de lithium.

Chez les patientes bipolaires présentant des cycles suffisamment espacés, une grossesse éventuelle devra être planifiée et le lithium devra être interrompu progressivement deux cycles avant la fécondation (il faut deux à trois semaines pour éliminer la majeure partie du lithium).

Le lithium pourra éventuellement être réintroduit dès le deuxième trimestre.

Certains auteurs considèrent que l'on peut reprendre le traitement dès la fin du développement cardiaque soit après le 45^{ème} jour de gestation. Une telle notion peut être utile en cas d'accès rapproché.

Dans certains cas où l'interruption du lithium est impossible le traitement pourra être maintenu avec certaines précautions :

- Tout d'abord prévenir la patiente du risque de malformations pour des raisons éthiques et médico-légales.
- Vérifier plus fréquemment les lithiémies.
- Eviter les diminutions d'apport sodé (régime, diurétique, hypersudation) et maintenir les taux de lithiémie à la limite inférieure de la normale.
- Pratiquer une échographie cardiaque fœtale à partir de la 18^{ème} semaine de grossesse (Altshuler).
- La posologie devra être diminuée d'environ 30 % avant l'accouchement afin de minimiser le risque de toxicité compte tenu de la chute brutale de la clearance de la créatine à l'accouchement.
- Enfin, contre-indiquer formellement l'allaitement.

C. Thymoanaleptiques

.IMAOs

Les inhibiteurs de la Mono-Amine-Oxydase, du fait du risque d'hypertension artérielle et de leurs multiples interactions possibles, sont d'utilisation exceptionnelle chez la femme enceinte.

Saulnier rapporte quelques études animales qui ont démontré des difficultés à maintenir la gestation (Hydrazine, Iproniazide), une tératogenité (Hydrazine), des anomalies de la

fertilité (Nialamide) et des troubles du comportement pour la progéniture (Iproniazide et Nialamide).

L'étude de Heinonen (1977) concernant un petit groupe d'individu a permis d'évaluer la toxicité des IMAOs sur l'homme. Les enfants exposés in utero semblaient présenter un taux plus élevé de malformations congénitales.

.Tricycliques

Dans la littérature, on retrouve une quarantaine d'études sur les risques malformatifs de l'utilisation des tricycliques durant la grossesse. Les $\frac{3}{4}$ de ces études confirment le risque plus élevé de malformations pour les enfants exposés in utero durant le premier trimestre de la grossesse.

D'après la méta-analyse réalisée sur ces études par Altshuler et coll. , seulement 414 cas de malformations ont été décrits sur plus de 300 000 naissances. Ces résultats suggèrent que l'exposition aux tricycliques durant la grossesse soit relativement sans danger.

Les antidépresseurs tricycliques présentent des risques de complications périnatales. Un syndrome comprenant une agitation, une irritabilité et des convulsions a été souvent décrit et évoque assez nettement un syndrome de sevrage (Schimmell , 1991). Des symptômes anti-cholinergiques de rétention urinaire chez les nouveau-nés ont également été rapportés.

Plusieurs études animales ont mis en évidence des troubles du comportement dans les 30 premiers jours suivant l'accouchement et après exposition aux tricycliques in utero. Ces anomalies concernaient essentiellement des retards de développement, des réflexes ralentis, et des troubles des interactions sociales.

Misri a effectué un suivi sur un petit nombre d'enfant durant une période de 3 ans (Misri, 1991). Aucune anomalie n'a été mise en évidence.

Nulman confirme cette donnée dans son étude menée en 1997.

.IRSS

Les premières données concernant l'exposition in utero à la fluoxétine suggèrent une relative innocuité. Une étude réalisée par Pastuszak et coll. (1993) a permis de comparer 74 enfants exposés in utero à un traitement tricyclique avec 128 enfants exposés à la fluoxétine.

Dans aucun de ces deux groupes l'étude n'a pu mettre en évidence un taux de malformations plus élevé que la normale.

Cependant, il apparaît nécessaire d'approfondir les recherches afin de disposer d'un plus grand nombre de cas exposés et de pouvoir repérer un faible, mais éventuel, risque de malformation.

Spencer (1993) a rapporté un cas de possible toxicité néonatale de la fluoxétine chez un nouveau-né présentant une agitation psychomotrice associée à une tachycardie.

Sur le plan des séquelles neuro-comportementales à long terme, une étude menée sur des enfants suivis jusqu'à l'âge de 4 ans n'a mis en évidence aucun déficit comparé à un groupe témoin (Nulman, 1997).

Dans le cas des autres IRSSs, nous ne disposons actuellement que de peu d'éléments du fait de l'absence d'étude sur le sujet.

En conclusion de ce paragraphe sur les antidépresseurs nous retiendrons la nécessité de proscrire les IMAOs durant la grossesse et la possibilité d'utiliser les tricycliques ou les IRSSs (la fluoxétine étant l'IRSS le plus documenté).

Il est toutefois recommandé d'éviter la prescription de ces molécules durant le premier trimestre et de surveiller à la naissance un éventuel état de sevrage (dont l'évolution sera bénigne quoi qu'il en soit).

D. Antiépileptiques

La plupart des études évaluant le risque de malformations chez les enfants exposés in utero aux antiépileptiques, concernent les patients traités pour l'épilepsie. Le risque malformatif chez une patiente épileptique connue est un peu plus élevée que dans la population générale. Mais le risque est encore augmenté lorsque la mère est traitée et quel que soit le traitement.

L'exposition à la carbamazépine durant le premier trimestre de la grossesse est associée à un taux de 0.5 à 1% de spina bifida (Rosa, 1991).

L'exposition in utero à l'acide valproïque est associée à un taux de 1 à 5 % de spina bifida. Le risque de spina bifida dans la population générale est de 0.03 %. Les anti-convulsivants augmenteraient donc le risque par 15 en cas d'exposition durant le premier trimestre (Altshuller, 1996). Ce risque augmenterait en cas d'association de plusieurs anti-convulsivants et serait dose dépendant.

Des malformations mineures ainsi que des fentes labio-palatines ont également été décrites.

Tous les anticomitiaux traversent la membrane villositaire et le rapport des concentrations plasmatiques fœto-maternelles est proche de l'unité à proximité du terme.

Différents problèmes néonataux peuvent être rencontrés indifféremment de l'antiépileptique utilisé : syndrome hémorragique, déficience en vitamine D, hyperbilirubinémie, dépression néonatale, syndrome de sevrage.

Les études sur les effets neuro-comportementaux sont contradictoires et ne permettent pas de définir le risque au long cours.

En conclusion, nous retiendrons le risque de malformations lié à l'usage des anticomitiaux et préfererons l'utilisation du lithium dans le cas des troubles bipolaires nécessitant un traitement.

Dans les cas où la prescription d'anticomitiaux s'avère indispensable, il sera nécessaire d'utiliser les posologies minimales et de supplémenter la patiente en folate par mesure de précaution afin de minimiser le risque d'anomalie du tube neural et de spina bifida.

Sur l'ensemble des traitements psychotropes nous soulignons le peu de données actuelles sur la « tératogenité comportementale » chez l'homme et le peu d'études menées au long cours. Les études sur les animaux ont souvent démontré des troubles du comportement associés à des anomalies du nombre de neurorécepteurs mis en évidence post-mortem. Il semble donc préférable de ne retenir aucune conclusion pour le moment et d'attendre les résultats de nouvelles études.

NEUROLEPTIQUE, SEXUALITE ET FERTILITE

1. Chez l'animal

Les effets des neuroleptiques sur le comportement sexuel ont pu être étudiés chez le rat.

Pedersen et Prange (1987) rapportent plusieurs éléments :

Chez la femelle, l'attitude de lordose, destinée à permettre l'accès du mâle au vagin, est facilitée par les antagonistes dopaminergiques type neuroleptique. En revanche, la composante mobile et active du comportement sexuel est diminuée.

Chez le mâle, les antagonistes dopaminergiques, tels que le Pimozide et l'Halopéridol, diminuent le comportement sexuel.

La dopamine joue un rôle de facilitation sur les accouplements et améliore l'érection pénienne et l'éjaculation.

Detaille et Garret recensent l'ensemble des effets secondaires des neuroleptiques sur la fonction de reproduction.

Ils notent la similitude d'effets observés à forte dose dans les différentes familles de produits. Parmi les butyrophénones, les phénothiazines et les benzamides, ils relèvent :

-une diminution de la libido des mâles et des femelles associée à une réduction du nombre d'accouplements entraînant une baisse relative de la fertilité.

-Une activité mammothrophique et galactogène pour les deux sexes, conséquence directe de l'activité inhibitrice des neuroleptiques sur les récepteurs dopaminergiques de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Il s'ensuit un blocage des sécrétions de LH et FSH et une augmentation simultanée de la sécrétion de prolactine.

Des modifications particulières du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire ont été décrites plus spécifiquement pour le sulpiride. Il a été mis en évidence une augmentation des taux plasmatiques de bêta-endorphines chez les femmes enceintes traitées. Ces travaux suggèrent donc une médiation des systèmes hormonaux par les opioïdes endogènes.

La plupart des publications soulignent d'ailleurs les perturbations plus fréquentes du cycle menstruel chez les femmes traitées par sulpiride.

Quelques auteurs ont pu constater une baisse de la fertilité chez l'animal, voire un blocage de la reproduction à fortes doses.

Roizin (1966) met en évidence ce phénomène avec la chlorpromazine et la prochlorpérazine.

2. Chez l'humain

Selon les différentes études, les neuroleptiques classiques sont responsables de troubles du comportement sexuel chez 30 à 60 % des patients traités (Knegtering, 2003).

Ces anti-psychotiques sont également responsables d'aménorrhée et de galactorrée.

Une des principales difficultés des études sur le sujet est d'évaluer le dysfonctionnement sexuel chez des patients schizophrènes dont la sexualité est déjà altérée par la pathologie psychotique et ses conséquences sociales.

Les études évaluant les performances sexuelles chez des patients schizophrènes non traités montrent que ces patients tendent à avoir une libido diminuée mais ne semblent pas présenter d'autres dysfonctionnements sexuels (Aizenberg, 1995).

Aizenberg suggère que les anti-psychotiques puissent alors permettre une amélioration du désir sexuel malgré l'apparition d'autres effets secondaires.

Les effets secondaires les plus connus des neuroleptiques sont la diminution de la libido, l'impuissance, la difficulté à maintenir l'érection, l'anéjaculation, l'éjaculation rétrograde et l'anorgasmie.

Bien que les études comparatives soient rares, la plupart des auteurs s'accordent sur le fait que les antipsychotiques diffèrent selon le type et la fréquence des troubles sexuels provoqués par leur utilisation.

Kotin (1976) insiste sur la plus grande fréquence des dysfonctionnements sexuels avec les phénothiazines pipéridinées : ainsi la thioridazine entraînerait 60 % de troubles.

Les phénothiazines aliphatiques et pipérazinées semblent moins concernées par ce phénomène.

Les résultats de l'étude menée par Smith et coll. (2000) sur 101 patients semblent mettre en évidence plus de troubles sexuels chez la femme avec les benzamides, les phénothiazines aliphatiques et les substituts du thioxanthène.

Plusieurs études se sont également intéressées aux effets secondaires des antipsychotiques atypiques sur la sexualité des patients.

Selon Crenshaw et Goldberg (1966), la clozapine ne semble pas induire d'élévation sensible de la prolactine et son retentissement sur les fonctions sexuelles serait moindre comparé aux antipsychotiques classiques.

Aizenberg (2001) a mené une étude portant sur 60 patients suivis en ambulatoire et traités au long cours par des neuroleptiques classiques. 30 de ces patients ont vu leur traitement habituel remplacé par la clozapine. L'évaluation à distance a permis de mettre en évidence une amélioration significative des troubles sexuels dans le groupe de patients sous clozapine.

A l'opposé de ces résultats, Hummer (1999) n'a pu mettre en évidence aucune différence significative sur le retentissement sexuel de l'halopéridol comparé à la clozapine sur une population de 153 patients traités pendant une durée de 6 semaines.

Knegtering (1999) a mené une étude comparant le retentissement sexuel sur 95 patients traités par olanzapine et neuroleptiques conventionnels. Les résultats de l'étude permettent à l'auteur de conclure que d'une part, l'olanzapine possède moins d'effets secondaires sur les troubles sexuels et d'autre part que les patients rapportant des troubles sexuels semblent présenter un taux plus élevé de prolactine sérique que les patients asymptomatiques.

Lors d'une publication plus récente, Knegtering (2003), a mené une nouvelle étude comparant l'olanzapine à la risperidone chez 56 patients. Les résultats de cette étude ont été inclus dans l'étude précédente et ont permis de mettre en évidence que chez les deux sexes confondus, on retrouvait :

- 18 % de troubles sexuels avec l'olanzapine
- 43 % de troubles sexuels avec les antipsychotiques classiques
- 64 % de troubles sexuels avec la risperidone.

Ces résultats suggèrent donc que l'olanzapine entraîne moins de dysfonctionnement sexuel que la risperidone. La risperidone serait par contre responsable de plus de troubles sexuels que les neuroleptiques conventionnels.

La mesure des taux de prolactine sérique a permis de retrouver des taux plus élevés chez les patients souffrant de dysfonctionnement sexuel.

Knegtering suggère alors une différence entre les neuroleptiques « épargneurs » de prolactine, responsables de moins de dysfonctionnement sexuel et les neuroleptiques « non épargneurs de prolactine » incluant les neuroleptiques classiques et la risperidone.

Sur le plan de la physiopathologie, les mécanismes responsables de ces troubles de la sexualité sont multiples.

Segaves distingue :

- La diminution de la dopamine sérique, impliquée normalement dans la stimulation de la libido et dans l'orgasme.
- L'augmentation secondaire de la prolactine et les modifications hormonales qui en découlent notamment une diminution du taux de testostérone.
- Un effet sédatif des neuroleptiques lié à l'activité anti-histaminique.
- Des effets alpha-bloquants qui diminuent l'érection, la lubrification vaginale et l'éjaculation.

Ces effets noradrenergiques sont partiellement balancés par les effets anticholinergiques mais peuvent toutefois aboutir à des troubles sévères de l'érection.

Nous citerons l'exemple des antipsychotiques tels la thioridazine ou le sertindole possédant des propriétés alpha-antagonistes marquées et qui sont associées à des troubles de l'éjaculation (diminution du volume sérial) et certains cas de priapisme (Patel, 1996).

Parmi les mécanismes responsables des troubles de la sexualité, l'ensemble des auteurs s'accordent sur le rôle prédominant de la prolactine.

Elle contrôle le processus de lactation, possède des fonctions gonadotrophiques, régule la libido et certains aspects du comportement sexuel.

La modulation des taux de prolactine est dépendante de nombreux neurotransmetteurs.

Il semble cependant que la dopamine soit le neurotransmetteur le plus impliqué dans sa régulation.

Les neuroleptiques possèdent tous une activité anti-dopaminergiques. Le blocage des récepteurs dopaminergiques au niveau de la tige infundibulo-tubérositaire provoque une levée d'inhibition entraînant une augmentation des taux de prolactine sérique.

L'élévation des taux de prolactine entraîne la diminution de GNRH et par conséquent de LH. Il en résulte une diminution des taux de testostérone.

Chez la femme, l'élévation des taux de prolactine peut entraîner des modifications des pics plasmatiques de GNRH provoquant ainsi des inhibitions du cycle menstruel et des carences en oestrogènes.

Les complications à court terme sont donc une aménorrhée et une probable diminution de la fertilité. Ces effets sont réversibles à l'arrêt de traitement.

Les complications des neuroleptiques au long cours peuvent se manifester par des troubles cardio-vasculaires et de l'ostéoporose (Dickson et Glazer, 1999).

Le mécanisme exact expliquant comment l'élévation de la prolactine est corrélée aux troubles sexuels reste encore inconnu.

La relation a bien été confirmée par l'observation de patients atteints d'adénomes à prolactine et qui présentaient des troubles érectiles chez les hommes et des anomalies de la libido et de l'orgasme aussi bien chez la femme que chez l'homme (Pollack, 1992).

Dans le cadre des neuroleptiques atypiques, l'explication d'une meilleure tolérance serait liée à l'activité anti-sérotoninergique des atypiques qui viendrait contrebalancer les effets antidopaminergiques et l'élévation de la prolactine.

Les différences entre antipsychotiques seraient liées à la différence intrinsèque entre activité antidopaminergique et antisérotoninergique de chaque molécule.

De plus, la plupart des antipsychotiques atypiques (clozapine, sertindol, quetiapine) sont responsables d'un blocage dopaminergique moins important que les antipsychotiques classiques et la risperidone.

Cette différence serait due à une dissociation plus rapide des neuroleptiques atypiques au niveau des récepteurs dopaminergiques de la tige tubéro-infundibulaire ; d'où une augmentation plus discrète des taux de prolactine (Kapur et Seeman, 2001).

La risperidone serait une exception ainsi que l'amisulpiride qui semble également responsable d'une élévation importante des taux de prolactine.

Conclusion :

Il n'existe que peu d'études comparatives sur les troubles sexuels rencontrés avec les différents traitements anti-psychotiques. L'ensemble des études réalisées sont des études ouvertes et ne permettent pas d'aboutir à des conclusions définitives.

Les troubles sexuels associés aux traitements anti-psychotiques sont retrouvés dans 30 à 60 % des cas.

Cette hétérogénéité s'explique par les différentes méthodologies des études réalisées.

Certaines études recherchent les symptômes par des questionnaires structurés alors que d'autres études se contentent uniquement de répertorier les symptômes émis spontanément par le patient.

Les résultats retrouvés seraient alors largement sous-estimés.

Selon Knegtering (1999), seulement 10 % des patients qui présentent des troubles sexuels secondaires aux traitements neuroleptiques iraient en parler spontanément avec leur médecin.

Le blocage dopaminergique et l'élévation des taux sériques de prolactine sont des facteurs importants de la physiopathogénie des troubles sexuels.

Ils sont également responsables d'aménorrhée et de galactorrhée.

L'implication des systèmes noradrenergiques, sérotoninergiques et cholinergiques apparaît jouer un rôle moindre.

Des études comparatives s'avèrent nécessaires afin d'évaluer le retentissement des différents antipsychotiques sur le fonctionnement sexuel.

La prise en compte des effets secondaires sexuels chez les patients traités par neuroleptiques est un point essentiel dans l'adhésion au soin et dans l'observance thérapeutique. Les cliniciens se doivent d'aller chercher activement les effets secondaires auprès du patient (troubles sexuels, aménorrhée, galactorrhée).

Cette attitude apparaît d'autant plus pertinente qu'il existe des solutions à proposer, notamment de diminuer les posologies ou de changer le traitement neuroleptique pour un traitement « épargneur » de la prolactine.

Dans certains cas on pourra proposer l'adjonction de bromocriptine ou d'amantadine (Knegtering, 2003).

Enfin, dans le cadre de ce chapitre nous évoquerons brièvement le problème spécifique du diagnostic de grossesse sous traitement neuroleptique.

Hillard (1981) mentionne la possibilité de faux positifs et de faux négatifs dans l'interprétation du diagnostic urinaire de grossesse, particulièrement avec la chlorpromazine. Même les tests de grossesses immunologiques, plus précoces et plus précis ne sont pas à l'abri d'une interaction entre les réactifs utilisés et les neuroleptiques. Le mécanisme incriminé est une excrétion accrue de LH dans les urines de patientes neuroleptisées.

Les tests avec les prélèvements sanguins sont également parfois perturbés, mais il n'y a pas d'explication satisfaisante à ce phénomène. Hillard conseille la plus grande prudence et la répétition des examens à deux semaines d'intervalle au moindre doute.

TERATOGENESE DES NEUROLEPTIQUES

I. Phénothiazines

L'ancienneté des phénothiazines et leur nombre fait qu'elles sont aujourd'hui les molécules les plus documentées dans le domaine de la tératologie animale et humaine.

a. Tératogène animale des phénothiazines.

De nombreuses études ont pu mettre en évidence l'existence d'anomalies spécifiques lors de l'utilisation des phénothiazines durant la grossesse chez les rongeurs. Shardein (1985) a publié une synthèse des principales études réalisées.

L'étude de Walker (1974), a permis de mettre en évidence le risque accru de fentes labio-palatines chez la souris avec différentes molécules telles la butapérazine, la fluphénazine, la thioridazine et la chlorpromazine.

Szabo (1974) retrouve des fentes palatines chez le rat et la souris mais pas chez le lapin.

Les expérimentations menées chez le rat semblent plus contradictoires :

Tuchmann-Duplessis (1971) constate dans la descendance de rates traitées par prochlorpérazine un nombre important de malformations dont des fentes palatines, des crâniéchisis et des monstres doubles.

Jelinek (1967) ne retient aucune anomalie

Szabo conclue que le risque de fentes labio-palatines présente des différences interspécifiques, le rat et le lapin semblent moins sensibles aux fortes doses.

Szabo critique également la méthodologie de l'expérimentation animale et suggère que la tératogénicité potentielle des phénothiazines puisse être indirecte.

Il constate en effet que les phénothiazines entraînent une restriction de la prise de nourriture et de boisson chez les rates et les souris et que cette restriction pourrait être responsable des fentes palatines.

Certaines études menées sur d'autres espèces animales permettent cependant de confirmer la tératogénicité potentielle des phénothiazines et d'écarter le biais de la restriction alimentaire.

Sherry (1977) retrouve une déformation atypique et particulière au niveau des ergots de poulets traités par chlorpromazine dans 17% des cas.

Druga (1981) démontre que la perphénazine elle-même est tératogène chez le rat et que ses métabolites ne le sont pas. De plus, il n'obtient aucun effet tératogène chez un groupe de rats témoins soumis à une restriction alimentaire et hydrique sans traitement.

b. Tératogénèse humaine des phénothiazines.

En introduction de ce chapitre, il nous apparaît important de souligner une notion importante de tératogénèse.

Pour nous illustrer, nous prendrons l'exemple des neuroleptiques qui sont pour la plupart responsables d'une surcharge pondérale lors des traitements au long cours.

Tuchmann-Duplessis précise que certaines conditions pathologiques et désordres métaboliques tels que l'obésité ou le diabète peuvent potentialiser l'action d'un agent tératogène potentiel.

De même, nous rappèlerons que l'obésité s'accompagne fréquemment d'un hypercortisolisme d'entraînement et que l'hormone cortisone est connue comme tératogène chez l'animal.

Ainsi, il apparaît important de nuancer le concept de tératogénèse ; une molécule pourra intervenir comme facteur principal, cofacteur ou bien avoir seulement une action indirecte.

De nombreuses malformations dans les suites d'une exposition in utero aux phénothiazines ont fait l'objet de publication de cas.

Depuis les années 60 on peut en relever plus d'une quinzaine.

Ces publications n'ont aucune valeur conclusive dans le raisonnement scientifique mais elles tiennent un rôle d'alerte. Elles ont ainsi permis d'inciter à l'élaboration d'hypothèses et à la réalisation d'études rétrospectives et prospectives sur le sujet.

Parmi les études sur le sujet, il existe un nombre important de données concernant l'utilisation des phénothiazines chez la femme durant la grossesse. Cependant, la plupart des études réalisées ne concernent pas les patientes psychotiques mais ont été établies à partir de la prescription de neuroleptiques à faible potentiel antipsychotique ayant une indication d'anti-émétique ou d'anxiolytique.

ETUDES RETROSPECTIVES

La première enquête réalisée est celle de Gellis (1951), étude faite avant l'utilisation de la chlorpromazine comme antipsychotique. Cette étude réunit rétrospectivement les dossiers de 100 patientes enceintes exposées à la chlorpromazine à des doses et des durées variables. Il ne met en évidence aucune anomalie.

De la même façon, Harer (1956) regroupe les dossiers de 628 patients et ne retrouve aucune anomalie particulière dans la descendance des patientes traitées.

Dickel (1957) constate une unique fausse couche et une menace de fausse couche parmi 82 grossesses sous chlorpromazine. Il ne retrouve aucune malformation.

Nous rappellerons ici, l'étude de Sobel (1961) qui a comparé la descendance de patientes psychotiques non traitées et de patientes traitées par chlorpromazine. Le taux de malformation était comparable dans les deux groupes mais environ deux fois supérieur au taux retrouvé dans la population générale. Cette étude suggérait alors l'existence d'un ensemble de facteurs indépendants de l'exposition aux seuls neuroleptiques in utero.

Les autres phénothiazines ont été également étudiées.

Moriarty (1963) étudie rétrospectivement 480 grossesses exposées à la trifluopérazine. Il retrouve un taux de malformation de 1.1 % dans le groupe des patientes traitées alors qu'il enregistre un taux de 1.5 % de malformation dans un groupe témoins de 8472 grossesses.

Rawling (1963) retrouve des résultats similaires avec 341 patientes exposées à la phénothiazine ou à la trifluopérazine, soit 1.46 % de malformations congénitales.

Il existe cependant un biais majeur à cette étude car l'échantillon de patientes étudié appartient à un groupe ayant des antécédents d'avortements spontanés.

Il faut rajouter à ces 341 grossesses 80 avortements spontanés pour lesquels aucun examen anatomo-pathologique n'a été réalisé à la recherche d'anomalies congénitales.

ETUDES PROSPECTIVES

Certaines études prospectives ont été menées en suivant du début à la fin les grossesses de femmes sur un petit échantillon ou à plus grande échelle, sur la population d'une contrée.

Milkowich (1976) étudie 19 000 naissances entre 1959 et 1966. Dans cette population on retrouve 2000 mères ayant été exposé au premier trimestre de leur grossesse à des traitements antiémétiques. Pour les 543 cas exposés à une phénothiazine (dont 433 exposés à la prochlorpromazine), il ne retrouve aucune anomalie.

En 1984, Edlung reprend les données de cette étude et leur applique un nouveau traitement statistique en prenant en compte la date exacte du début de la prescription.

Il retrouve alors un taux de 5.4 % de malformation si le traitement est pris entre la 8^{ème} et la 10^{ème} semaine contre 3.2 % chez les patientes du groupe témoin.

L'auteur suggère que la dernière phase de l'embryogenèse puisse être plus sensible aux phénothiazines.

Slone (1977) publie une étude portant sur 50 282 grossesses parmi lesquelles 1309 patientes ont reçu une phénothiazine. Ce groupe est comparé à un échantillon de 48 973 sujets témoins.

L'auteur ne retrouve aucune anomalie pour chacune des molécules étudiées : prochlorpérazine, perphénazine, trifluopérazine, promazine et trifluopromazine.

Il retrouve cependant une association significative entre expositions aux phénothiazines, notamment pipérazinées, et malformations cardio-vasculaires (anomalie du septum inter-auriculaire).

Rumeau-Rouquette (1977) réalise une étude rétrospective portant sur le suivi de 12 764 grossesses entre 1963 et 1969 dans 12 hôpitaux parisiens.

Parmi les 315 patientes ayant été exposé à une phénothiazine durant le premier trimestre, le taux de malformations est de 3.5 % contre 1.6 % chez les 11099 témoins.

L'étude permet de différencier les différents types de phénothiazines.

L'auteur met alors en évidence que le risque de malformation est spécialement associé à l'utilisation de phénothiazines aliphatiques à chaînes latérales tricarbonée (chlorpromazine) alors que le taux de malformation avec les phénothiazines à chaîne bicarbonée n'est pas significatif.

On ne retrouve pas de malformation spécifique.

Cette étude française a largement été critiquée par Tuchmann-Duplessis. Selon lui, ces résultats peuvent être dus à une simple coïncidence.

Le groupe des patientes exposées est en effet exclusivement constitué de patientes venant consulter à l'hôpital ce qui suggère la présence d'un problème gestationnel antérieur à la prise de neuroleptique.

De plus, les associations médicamenteuses sont plus fréquentes chez les sujets exposés et rendent donc l'interprétation des résultats plus délicate quant à l'implication exclusive des phénothiazines.

Enfin, les indications de prescription de phénothiazines peuvent être des indications psychiatriques et Tuchmann-Duplessis rappelle alors que la pathologie sous jacente serait capable d'influencer les résultats obtenus.

Dans le même sens, Rumeau-Rouquette avait déjà soulevé le problème de l'interaction entre le médicament et la maladie ; le terrain (prédisposition génétique ou constitutionnelle de l'individu) pouvant influencer le mécanisme d'action du médicament.

Altshuler (1996) réalise une méta-analyse des cinq principales études citées ci-dessus et tente d'évaluer spécifiquement la tératogenecité des phénothiazines sur le premier trimestre de grossesse.

Son analyse rassemble alors un total de 74 337 naissances.

Les résultats suggèrent que l'exposition durant le premier trimestre à des phénothiazines de faible potentiel antipsychotique chez des patientes non psychotiques augmente statistiquement le risque de malformation congénitale. L'incidence de la population générale étant de 2 %, les phénothiazines augmenteraient ce risque à 2.4 % ce qui viendrait confirmer un risque additionnel de 4 pour mille (0.4%).

Aucune malformation spécifique aux phénothiazines ne peut être retenue.

Dans une critique plus générale, Edlung (1984) évalue la validité des différentes méthodologies utilisées dans l'ensemble des études humaines des phénothiazines.

Il considère d'abord que les études ne considèrent que très rarement les facteurs épidémiologiques confondant tels que l'âge maternel, la prise d'alcool, la prise d'autres médicaments, le poids de naissance...

Il critique ensuite la durée de surveillance des enfants (inférieure à 1 mois) pour la détection des malformations.

Mais la critique principale reprise par de nombreux auteurs est que seulement très peu d'études s'intéressent à la prescription des antipsychotiques chez les patientes psychotiques.

Les principales indications sont à visée anti-émétique et anxiolytique.

Chez les patientes psychotiques les posologies de phénothiazines administrées quotidiennement et au long cours sont beaucoup plus importantes.

En conclusion de ce chapitre, nous soulignerons d'abord le retentissement important qu'a eu l'étude de Rumeau-Rouquette en 1977 et qui a incité à la plus grande prudence parmi les praticiens quant à la prescription des phénothiazines durant la grossesse.

Les données dont nous disposons aujourd'hui nous permettent de considérer que les phénothiazines présentent un risque de malformation mais de faible importance.

Ce risque doit tout de même être considéré avec attention lors de la pratique psychiatrique du fait des posologies élevées utilisées couramment et qui n'ayant pas fait l'objet d'études approfondies.

Edlung conclut d'ailleurs à la nécessité de réaliser une étude portant sur un large échantillon de patientes psychotiques exposées aux phénothiazines avant la 10^{ème} semaine d'aménorrhée comparé à un groupe de patientes témoins psychotiques non exposées aux phénothiazines.

La prescription de phénothiazines devra donc être évitée durant la grossesse.

Dans les cas de nécessité, cette prescription sera à éviter durant le premier trimestre.

II. Butyrophénones :

a. Tératogenèse animale de l'halopéridol

Vichi (1969) constate une augmentation de résorption fœtale chez le rat à haute dose d'halopéridol ainsi que l'induction de fentes palatines chez la souris.

Sethi (1974) ne constate aucun effet tératogène de l'halopéridol chez la souris.

Gill (1982) soumet des rats et des hamsters à des posologies variables d'halopéridol administrées par voie intra-péritonéale. Il constate des morts fœtales à forte posologie ainsi que des cas de malformation pour des posologies moins importantes (exencéphalie, crânioschisis, microphthalmie, anophtalmie, déficit de croissance corporelle).

Comme dans le cas des phénothiazines, Gill constate une réduction de la consommation en eau et en nourriture liée à une baisse de la mobilité et à la sédation. Cependant, il ne constate aucune anomalie dans un groupe témoin soumis à des conditions de restriction alimentaires et hydriques.

b. Tératogenèse humaine

Très peu d'études se sont intéressées au retentissement in utero des neuroleptiques à fort potentiel antipsychotique.

Les deux seules études rétrospectives réalisées sur de faibles échantillons de patient n'ont pas réussi à mettre en évidence de malformations liées à la prise d'halopéridol durant la grossesse.

Van Waes (1969) étudie les dossiers d'une centaine de patientes ayant bénéficiées de traitement par halopéridol au cours de grossesse.

L'indication de l'halopéridol est à visée anti-émétique donc à faible posologie (1.2 mg / jour). Aucune malformation n'est constatée dans la descendance, ni aucun trouble sur le déroulement de la grossesse.

Hanson (1975) étudie 86 dossiers de nouveau-nés porteurs d'anomalies réductionnelles des membres. L'halopéridol n'est mis en cause dans aucun des cas.

Nous pouvons aujourd'hui discuter la méthodologie de cette étude.

En effet, l'auteur interroge les mères de 38 enfants présentant des malformations non génétiques et leur demande si elles se rappellent avoir pris de l'halopéridol entre 2 et 5 ans auparavant.

On peut donc se questionner sur la validité scientifique des résultats d'une telle étude portant sur un si faible échantillon et avec des conditions de recueil aléatoires.

Dans l'étude de Rumeau-Rouquette, deux malformations sont enregistrées après 43 expositions à l'halopéridol. Ces résultats sont considérés comme non significatifs.

Sur l'ensemble de la littérature, on relève seulement la publication de deux cas cliniques :

Dieulangard (1966) rapporte un cas d'ectrophocomélie multiple après une prise d'halopéridol entre le 28^{ème} et le 38^{ème} jour de gestation.

Kopelman (1975) décrit chez un nouveau-né des malformations multiples des membres : ectrodactylie des extrémités, syndactylie d'une main et absence de radius, cubitus et tibia. L'enfant décèdera rapidement.

La mère avait consommé de l'halopéridol associé à d'autres médicaments durant les sept premières semaines de grossesse.

Les données actuelles restent donc très limitées, d'autant plus que les conditions d'études portent à discussion (taille des échantillons, posologies minimales).

Nous resterons donc prudents sur l'utilisation de l'halopéridol durant la grossesse dont les risques malformatifs, probablement minimaux, n'ont pas fait l'objet d'études approfondies.

C'est ici le principe de précaution qui sera plutôt appliqué.

III. Benzamides

Les travaux de Tuchmann-Duplessis ne rapportent aucun cas de malformation lors des expérimentations menées chez le rat.

Sulpiride

Chez l'homme, Tuchmann-Duplessis (1975) et Robert (1988) écartent le risque de malformation avec le Sulpiride.

Dans la littérature, on ne retrouve pas de publication mentionnant un quelconque effet malformatif bien que le sulpiride ait été largement utilisé en pratique clinique courante.

Métoclopramide (Primpéran^o)

Le métoclopramide a fait l'objet de plusieurs études en tératologie animale et aucune anomalie n'a été détectée chez la souris, le rat et le lapin. Saulnier (1987) considère qu'il est non tératogène chez l'animal.

Aucune étude de taille n'est mentionnée en tératologie humaine, la plupart des auteurs s'accordent cependant sur l'innocuité de cette molécule utilisée durant la grossesse si fréquemment depuis de nombreuses années.

En conclusion de ce chapitre, nous rappellerons qu'il n'y a actuellement aucune molécule antipsychotique de première génération particulièrement adaptée au traitement de la schizophrénie durant la grossesse.

Les neuroleptiques sont classiquement « à éviter » durant la grossesse

.

Nous retiendrons que les phénothiazines sont actuellement les molécules les plus documentées et donc souvent les plus facilement utilisées par les praticiens.

L'halopéridol et les benzamides n'ont pas fait l'objet de publications suffisantes afin d'écartier tout risque durant la grossesse mais leur utilisation n'est pas contre indiquée formellement. Le risque probable s'il existe, doit être faible.

EFFETS DES NEUROLEPTIQUES EN PERIODE FŒTALE ET NEONATALE

I. Expérimentation animale

Ordy (1965) met en évidence chez la souris exposée aux phénothiazines durant sa grossesse un ensemble d'éléments qui seront confirmés par les études ultérieures.

Il constate :

- une baisse du poids maternel
- une diminution du poids des petits
- une augmentation de la mortalité néonatale
- une baisse du taux de survie des petits à 60 jours.

Dans l'ensemble, ces résultats sont significatifs et proportionnels à la quantité de phénothiazine ingérée durant la grossesse.

Roizin (1966) met en évidence une baisse de la mobilité dans la descendance de rates sous chlorpromazine et prochlorpromazine.

Sherry (1977) confirme cette donnée avec la descendance de poules sous chlorpromazine.

Beall (1972) retrouve une diminution pondérale significative dans la descendance de souris sous perphénazine et dans la descendance de rats sous chlorpromazine.

Sethi (1974) observe chez la souris une augmentation de la mortalité et une baisse du poids de naissance des petits après exposition à l'halopéridol.

A l'opposé des résultats précédents, Fukaya (1983) observe une augmentation de la croissance fœtale associée à une hyperprolactinémie chez un échantillon de rates exposées au sulpiride.

Detaille et Garret réalisent une synthèse des travaux sur le sujet et concluent que l'ensemble de ces études ne met pas en évidence de résultats significatifs en faveur d'une réduction du poids de naissance.

Cependant, ils retiennent un retard de la croissance pondérale post-natale. Ce retard serait essentiellement dû aux effets des neuroleptiques sur l'état de la mère.

Detaille et Garret retiennent également une augmentation de la mortalité périnatale avec les butyrophénones et les phénothiazines.

Plus récemment, Yang (1998) met en évidence un effet anti-nidation en injectant de la chlorpromazine dans la cavité utérine chez des rats femelles. Il émet alors l'hypothèse d'un possible effet abortif des phénothiazines durant la période péri-conceptuelle.

II. Effets chez l'humain

1. Effets des neuroleptiques sur le métabolisme fœtal et néonatal

a. Diffusion chez le fœtus

Nous rappellerons que durant la période de grossesse, différents facteurs déterminent un surdosage relatif en neuroleptiques chez la femme (hypoprotidémie, augmentation de la fraction libre, augmentation du volume de distribution...).

Il a été démontré que les neuroleptiques traversent rapidement la membrane villositaire.

Les phénothiazines sont retrouvées dans le foie et le cerveau du fœtus ainsi que dans le liquide amniotique.

Des traces de chlorpromazine ont pu également être détectées dans l'œil de certains fœtus exposés à de fortes posologies durant une période prolongée.

Des dommages rétiens ont été rapportés dans quelques cas.

b. Elimination hépatique

Nielsen (1983) publie un article s'intéressant à un cas de nouveau-né exposé in utero à la chlorpromazine et au lithium de façon prolongée.

Des techniques fines de dosage, réalisées à intervalles réguliers, montrent une cinétique d'élimination correspondant à un modèle bi-compartimental avec deux demi-vies de 35 et 76 heures.

Le modèle bi-compartimental de l'élimination de la chlorpromazine est déjà connu chez l'adulte avec des demi-vies de 16 et 34 heures.

Les auteurs confirment donc l'immaturation hépatique du nouveau-né quant à l'élimination de la chlorpromazine.

De plus, les auteurs rappellent que la chlorpromazine possède probablement un effet hépatique auto-inducteur lors de l'utilisation au long cours.

Les demi-vies de la chlorpromazine chez le nouveau-né non exposé chroniquement doivent donc être encore plus importantes.

Il a également été observé des taux augmentés de bilirubine dans le liquide amniotique après exposition aux phénothiazines et en l'absence d'ictère maternel ou d'incompatibilité foeto-maternelle. Ceci suggère la possibilité d'hépatites fœtales anténatales.

Skokel (1962) rapporte une hyperbilirubinémie chez 73 enfants prématurés, nés de mères traitées par promazine.

2. Complications fœtales et néonatales des neuroleptiques

a. Avortement spontané

Il n'existe pas d'études cliniques menées directement sur la relation entre prescription de neuroleptiques et risque de fausse couche spontanée.

Nous citerons Olive (1987), qui rappelle le risque théorique d'hypotension orthostatique induite par les traitements neuroleptiques et donc le risque conséquent d'hypoperfusion placentaire et fœtale.

Nurnberg (1984), dans ses conclusions d'une revue de la littérature, émet l'hypothèse que les neuroleptiques prescrits durant la période péri-conceptuelle favoriseraient les fausses couches.

b. Dépression fœtale, néonatale et réaction de sevrage

Les propriétés sédatives des neuroleptiques s'exercent évidemment sur le fœtus mais aucune publication n'a tenté d'évaluer ce problème et son retentissement sur le développement de l'enfant.

L'étude de Sobel (1961) étudiait 218 patientes psychotiques enceintes dont 52 avait pris de la chlorpromazine.

Parmi les 52 patientes, il relevait un cas de convulsion néonatale suivi de ralentissement psycho-moteur (100 à 200 mg/jour de chlorpromazine), un avortement spontané à 4 mois (100 à 200 mg/jour), un mort-né (400 mg/jour) pour qui la mère avait présenté des signes de surdosage au traitement, une détresse respiratoire néonatale ayant entraîné le décès de l'enfant (500 mg/jour) et deux cas de détresse respiratoire sans décès des enfants (>500 mg/jour).

De ces observations, Sobel ne retenait pas de risque de fausse-couche ou de mortinatalité. En revanche, il retenait une augmentation du risque de détresse respiratoire en cas d'administration de fortes doses de chlorpromazine en fin de grossesse.

Aucune des patientes psychotiques non neuroleptisées n'avait connu de détresse respiratoire pour son enfant.

Nous retiendrons également le cas d'une IMV de 300 mg d'halopéridol chez une femme enceinte de 34 semaines. Dans les suites immédiates, Hansen (1997), décrit une dépression neuromusculaire généralisée diagnostiquée à l'échographie devant une akinésie fœtale. L'enfant retrouve des mouvements normaux après le 5^{ème} jour.

D'autres cas uniques de syndromes périnataux liés à la prise de neuroleptiques chez la mère durant la grossesse ont été publiés.

Selon Orgogozo, ces phénomènes d'intoxication sont rares et réversibles.

Dans la littérature, les quelques descriptions cliniques sont similaires :

Desmond (1967), relève 19 cas de dépression néonatale chez des nouveaux-nés ayant été exposés à des neuroleptiques divers in utero.

Il décrit d'abord une dépression post-natale avec aspect figé caractéristique avec des difficultés alimentaires, une diminution des mouvements spontanés et des cris.

Cette phase dépressive est suivie d'une phase de sevrage avec agitation psycho-motrice, irritabilité, mouvements anormaux, et exacerbation des réflexes posturaux.

La phase dépressive se prolonge habituellement jusqu'au 7^{ème} jour, les symptômes de sevrage ont été décrits jusqu'au 10^{ème} mois.

Auerbach (1992), a publié une étude portant sur un échantillon de 29 patientes psychotiques traitées par neuroleptiques durant leur grossesse.

Il décrit uniquement les symptômes d'un probable syndrome de sevrage avec tremblements, hypertonicité et retard moteur.

Ces effets sont essentiellement observés avec les phénothiazines.

Mohan (2000) rapporte un cas de sévère hypothermie avec hypotonie chez un nouveau-né de mère sous halopéridol (posologie non précisée). L'auteur évoque l'effet dysrégulateur des neuroleptiques sur la température corporelle.

c. Effets secondaires extrapyramidaux

Des effets extrapyramidaux avec hypertonie ont été décrits chez le nouveau-né et même chez le fœtus dans plusieurs rapports de cas.

Cleary (1977), décrit le cas d'une symptomatologie extrapyramidale modérée découverte à 4 semaines de vie.

La mère, psychotique, avait bénéficié durant sa grossesse d'un traitement retard par décanoate de fluphénazine.

L'administration de diphenhydramine avait permis la disparition des symptômes au bout du deuxième mois.

Tamer (1969) rapporte deux cas de symptômes extrapyramidaux après exposition à la chlorpromazine.

Une mère avait débuté un traitement par 600 mg/jour de chlorpromazine 3 semaines avant son accouchement.

La seconde avait reçu 200 mg/jour de la même molécule à partir du deuxième trimestre.

Hill (1966) publie le cas intéressant de 3 grossesses sous neuroleptiques chez une mère schizophrène traitée par différentes molécules.

Lors de la première grossesse, l'enfant avait présenté des signes extrapyramidaux de la naissance au dixième mois. La mère avait reçu 200 mg/jour de thioridazine durant la grossesse.

Lors de la deuxième grossesse le nouveau-né présenta un syndrome similaire jusqu'au 6ème mois alors que sa mère avait bénéficié d'un traitement par chlorpromazine (50 mg /jour).

Pour le troisième enfant, il n'y eu aucun symptôme malgré la prise de thioridazine (200 mg/jour).

Les cas publiés sont donc plutôt rares et il semble vraisemblable que les syndromes extrapyramidaux puissent fréquemment passer inaperçus.

Nous pourrions retenir de l'ensemble de ces cas, l'absence de facteurs prédictifs pouvant laisser craindre la survenue d'un syndrome extrapyramidal. Il est en effet impossible de faire un lien entre dosage, durée du traitement et retentissements néonataux.

Il semble y avoir une sensibilité individuelle que nous retrouvons d'ailleurs chez les individus adultes qui bénéficient de traitements similaires.

d. Effets anticholinergiques

Falterman (1980) décrit deux cas d'obstruction intestinale fonctionnelle (syndrome du petit colon gauche) chez deux nourrissons dont les mères avaient été traitées par neuroleptiques.

La première mère avait été traitée par 400 mg/jour de chlorpromazine au deuxième et troisième trimestre de grossesse, la seconde par 6 mg/jour de thiothixène au premier mois et d'autres neuroleptiques au cours des dernières semaines.

L'auteur discute cependant la responsabilité des neuroleptiques dans l'effet anticholinergique périphérique. En effet, dans les deux cas, les neuroleptiques étaient associés à un correcteur anticholinergique.

Il est donc possible que le syndrome du petit colon gauche soit lié au traitement neuroleptique seul, au correcteur ou bien à l'association des deux.

Conclusion

Nous rappellerons tout d'abord l'étude de Rieder (1975) qui ne retient aucune cause de relation significative entre l'utilisation de neuroleptiques et la mortalité périnatale.

Ainsi, la prescription de neuroleptiques ne semble pas comporter de risques majeurs en cas de suivi adapté.

Nous insisterons cependant sur le fait que les neuroleptiques présentent un risque théorique d'avortement spontané lié un mécanisme d'hypoperfusion placentaire.

Dans la revue de la littérature, les autres risques principaux mis en évidence sont la dépression fœtale et néonatale.

Il semble également se préciser la description d'un « syndrome néonatal des neuroleptiques » avec hypertonicité, tremblements et agitation psycho-motrice pouvant évoluer durant les 10 premiers mois de vie.

Nous pouvons d'ailleurs rapprocher de ce syndrome les symptômes extra-pyramidaux également observés durant la même période.

Les troubles fonctionnels intestinaux et les cas d'hépatites sont rares.

Dans notre pratique courante, il sera nécessaire d'anticiper l'accouchement et de prévenir de telles complications par une diminution progressive des traitements neuroleptiques en fin de grossesse.

3. Complications liées à l'allaitement

De façon générale l'allaitement est déconseillé en cas d'usage de psychotropes.

Dans le cadre des traitements neuroleptiques, il existe plusieurs rapports de cas d'enfants exposés durant l'allaitement au flupenthixol, à la perphenazine, à l'halopéridol et à la chlorpromazine.

Le taux de neuroleptiques retrouvé dans le lait de la mère était toujours inférieur à 1 % des taux sanguins de la mère.

Le suivi des enfants a été poursuivi jusqu'à l'âge de 1 an et aucune anomalie majeure n'a pu être constatée (Patton, 2002).

Selon Bavoux (1986), les phénothiazines restent cependant à proscrire durant l'allaitement. L'auteur rapporte notamment le cas d'un nouveau-né présentant une somnolence avec diminution de la vigilance suite à un allaitement sous chlorpromazine.

Robinson (1986), rapporte également un cas de galactorrhée du nourrisson sous chlorpromazine.

Bavoux rapporte également le cas d'un nouveau-né allaité pendant trois semaines alors que sa mère suivait un traitement par 10 mg/jour d'halopéridol. Aucun signe clinique n'a été constaté chez l'enfant.

Bavoux conseille cependant d'interrompre l'allaitement en cas de doses élevées ou de traitement prolongé. En effet, certains troubles du comportement de la progéniture ont été décrits en expérimentation animale.

Yoshida (1998) a mené une étude prospective comparant deux groupes d'enfants. Dans le 1^{er} groupe, 12 enfants de mères psychotiques furent exposés durant leur allaitement à différentes molécules neuroleptiques (halopéridol, chlorpromazine, trifluoperazine).

Dans un deuxième groupe, 18 enfants de mère psychotique ne furent pas exposés et reçurent une alimentation exclusivement par biberon.

La durée d'allaitement dura 17 semaines et en moyenne, les enfants exposés reçurent quotidiennement un peu moins de 3 % des doses sériques de leur mère.

Aucun des enfants ne présenta d'anomalie sur l'échelle neurologique d'évaluation d'Amiel-Tison.

Trois des enfants exposés présentèrent une diminution de l'index de motricité aux environs du 12^{ème} mois. Les mères de ces enfants étaient les seules à bénéficier d'un double traitement par halopéridol (20 à 40mg/jour) et chlorpromazine (400 à 600 mg/jour)

Yoshida critique les résultats de son étude en précisant qu'il est difficile de faire un lien direct avec l'allaitement sachant qu'il existe de nombreux facteurs confondants (maladie de la mère).

De plus, l'étude ne permet pas de prédire les performances motrices et cognitives de ces enfants au-delà des 12 mois de suivi.

L'auteur nous incite donc à la plus grande prudence dans la prescription de neuroleptiques durant la grossesse.

On relèvera enfin le parti pris de certains auteurs qui inciteront à l'allaitement maternel, et ce malgré la prise de traitement neuroleptique ; Le but étant de faciliter l'établissement du lien mère-enfant.

Nous soulignerons enfin le problème des correcteurs anticholinergiques souvent associés au traitement neuroleptique et qui seront à éviter devant les risques d'hyperexcitabilité et de tachycardie chez le nourrisson.

EFFETS DES NEUROLEPTIQUES AU LONG COURS

TERATOGENESE COMPORTEMENTALE DES NEUROLEPTIQUES

I. Notion de tératogénèse fonctionnelle.

Swaab (1988) définit le concept de neurotératogénèse fonctionnelle comme l'existence d'un défaut du comportement ou d'une autre fonction, consécutive aux effets d'une molécule pendant le développement cérébral.

Un des problèmes majeur de la neurotératogénèse fonctionnelle est que les anomalies peuvent se révéler cliniquement après un long intervalle de temps.

De plus les symptômes rencontrés ne sont aucunement spécifiques

Le concept de tératogénèse comportementale, plus restrictif, s'inspire largement du concept de neurotératogénèse fonctionnelle.

C'est Coyle qui, en 1976, introduit pour la première fois le terme de « behavioral tératogenicity »

On peut la définir comme «une déviation de l'organogénèse vers une structure macroscopiquement normale, mais fonctionnellement dérégulée, en conséquence d'un traitement reçu pendant le développement cérébral.

Voorhees rapporte les grands principes théoriques de la tératogénèse comportementale :

- Les agents potentiellement tératogènes pour le système nerveux central sont aussi capables d'être des tératogènes comportementaux à des doses plus faibles que les doses qui induisent des malformations.

- Les types d'anomalies comportementales dépendent de l'étape du développement à laquelle est appliqué le produit.
- La période de susceptibilité tératogène pour le comportement est plus étendue que la stricte période de sensibilité aux malformations anatomiques du système nerveux central.
- Le point précédant n'empêche pas que le maximum de susceptibilité comportementale puisse correspondre à la période de la tératogenèse organique.
- Les agents tératogènes sur d'autres organes que le système nerveux central ne sont pas des tératogènes comportementaux.
- L'étendue de l'effet tératogène dépend de la dose du produit.
- Le génotype inter-agit avec l'agent tératogène, dans le déterminisme des anomalies comportementales.

La lecture de ces points de définition met en évidence que les neuroleptiques sont concernés au premier plan par une telle hypothèse.

Auroux (1982) utilise l'image d'un continuum dans la gravité des anomalies chimio-induites au cours de la genèse de l'individu :

Destructions létales, malformations incompatibles avec la vie, malformations évidentes macroscopiquement mais compatibles avec la vie, anomalies évidentes du comportement et enfin manifestations anormales et subtiles des fonctions nerveuses.

Ces anomalies subtiles des fonctions nerveuses constituent des déviances du comportement pouvant s'exprimer par des anomalies objectivables par des tests psychométriques ou bien par des simples réactions primaires déséquilibrées (phobie, agressivité, anxiété...)

On se situe ici aux limites de l'anomalie somatique et de la psychopathologie.

On sera donc tenté de s'interroger sur la notion de « psychopharmacogénèse » des psychotropes.

II. Données expérimentales des neuroleptiques sur le comportement animal.

Ordy (1965) constate une baisse des capacités d'apprentissage dans la descendance de souris traitées par phénothiazines.

La méthodologie de l'expérimentation permettait de distinguer l'effet prénatal des neuroleptiques sur le fœtus de l'effet post-natal sur la mère en séparant dès la naissance les mères exposées de leur progéniture alors confiée à des mères non-exposées.

Ordy constatait que le déficit en apprentissage restait significatif en rapprochant les paires mère-enfant dans un second temps.

Jewet (1966) étudia le comportement de rats adultes exposés précocement in utero à la chlorpromazine. Il constata une diminution de la motilité à partir du 30^{ème} jour de vie.

Dans le groupe des rats exposés in utero, il nota que les réponses de type convulsif (course, saut, mouvements toniques ou cloniques...) étaient beaucoup plus fréquentes que dans le groupe témoin.

Hoffeld (1967) met en évidence une diminution des capacités d'apprentissage dans la descendance de rattes traitées par chlorpromazine.

Cet effet semble spécifique d'une prise de traitement en fin de gestation.

Hull (1984) met en évidence une diminution des performances sexuelles dans la descendance de rattes exposées à l'halopéridol en période prénatale. Les taux de testostérone ne sont pourtant pas modifiés.

Robertson (1980) s'intéresse aux effets de la chlorpromazine administrée à posologie croissante (1,3,9 mg/kg/jour). Des effets négatifs sont mis en évidence à partir de 3 mg/kg/jour. Il s'agit de perturbation de l'activité en champs ouvert et du temps de latence des réponses.

Pedersen (1987) s'intéresse à l'effet des neuroleptiques sur le comportement des mères « maternal behavior » en période post natale. Il note que la chlorpromazine et l'halopéridol

inhibent ce comportement. Il constate en effet une baisse de contact avec la progéniture, des comportements de "maintien de la nichée" inhibés.

Chez le rat, nous retiendrons donc des anomalies du comportement sexuel, des comportements d'évitement, des anomalies de la réactivité émotionnelle et des capacités d'apprentissage.

III. Expérimentation chez l'homme.

Chez l'homme, les données concernant les séquelles comportementales d'une exposition fœtale aux neuroleptiques restent très limitées.

Dans les quelques études existantes, on ne relève aucune différence entre des enfants exposés et non exposés sur une période d'évaluation de 5 ans (Edlung, 1984).

Ces données sont donc en nette opposition avec les données retrouvées chez l'animal.

Il apparaît donc difficile de savoir si les données chez l'animal peuvent être extrapolées à l'homme.

Kris (1965) a réalisé une étude prospective sur un échantillon de 52 enfants exposés in utero à des posologies de chlorpromazine allant de 50 à 150 mg/jour. Il ne relève aucune anomalie dans l'observation comportementale, ni dans l'évolution, ni dans les tests de QI réalisés.

Stika (1990) a réalisé une étude sur un échantillon de 68 enfants exposés in utero à des posologies de 5 à 25 mg de chlorpromazine. A l'âge de 10 ans ces enfants ont été comparés à un groupe témoins et aucune différence comportementale n'a pu être mise en évidence.

Seule l'étude de Platt (1988) a permis de mettre en évidence une différence significative portant sur l'évolution du poids et de la taille d'enfants suivis depuis la naissance jusqu'à l'âge de 7 ans.

Les enfants nés de parents malades ayant été exposé in utero pendant plus de 2 mois, à un traitement neuroleptique classique présentaient une augmentation de taille de 3 cm en moyenne à l'âge de 7 ans par rapport à un groupe témoin.

Un écart de poids était retrouvé jusqu'à l'âge de 1 an.

Cette différence était également retrouvée en comparaison à un sous-groupe d'enfants exposés à des posologies inférieures durant la grossesse.

Cet élément viendrait alors éliminer l'artéfact possible que la différence observée ne soit liée à la pathologie des parents.

Ainsi, les études concernant l'homme restent rares et présentent des problèmes de validation sur le plan méthodologique.

Bien que les implications concrètes dans le cadre de notre pratique soient inexistantes, il nous a paru toutefois intéressant de mentionner les études actuelles sur le sujet et de tenter d'appréhender la notion de « tératogénicité comportementale ».

L'extrapolation à l'homme des résultats obtenus chez l'animal reste interrogeant et le risque d'une conséquence comportementale à long terme chez un enfant dont la mère aura été traitée se doit d'être pris en compte dans la décision thérapeutique du praticien.

CAS CLINIQUES

I. Le cas de CLARA

Clara, une jeune femme âgée de 24 ans, est admise à l'hôpital sud en avril 2003. Elle est adressée par les urgences en hospitalisation à la demande d'un tiers (HDT) dans le service de psychiatrie générale. Le diagnostic d'admission aux urgences est : « décompensation délirante d'une schizophrénie dans un contexte de grossesse au 7ème mois de gestation. »

Devant un état d'agitation important, la patiente bénéficie aux urgences d'un traitement anxiolytique par RIVOTRIL^o 30 gouttes par voie orale.

Dans ses antécédents, on relève une schizophrénie diagnostiquée à l'âge de 20 ans stabilisée par un traitement neuroleptique atypique : RISPERDAL^o 2 mg/jour. La patiente est normalement suivie en ambulatoire par un psychiatre libéral, elle est sans activité et bénéficie d'une allocation adulte handicapée du fait de sa pathologie psychiatrique. Elle vit en concubinage.

L'anamnèse des 12 derniers mois retrouve un désir de grossesse important de la part de la patiente et son ami. Le traitement contraceptif a été logiquement interrompu avec l'accord du médecin gynécologue de la patiente. La patiente tombe enceinte en octobre 2002, elle interrompt alors subitement son suivi psychiatrique et son traitement psychotrope (RISPERDAL^o 2mg /jour).

A l'admission dans le service de psychiatrie de l'hôpital sud, la patiente présente un syndrome délirant polymorphe avec délire de persécution, délire de filiation et thèmes sexuels multiples.

L'adhésion au délire est totale.

A l'examen, nous retrouvons des mécanismes productifs tels des hallucinations auditives avec automatisme mental. La patiente entend fréquemment la voix de sa grand-mère dont les propos sont tantôt vécus sur un mode persécutoire tantôt sur un mode bienveillant.

Nous relevons également un syndrome dissociatif majeur avec discours incohérent, trouble du cours de la pensée et ambivalence. Le contact est froid, la patiente refuse les liens sociaux.

L'importance du sentiment de persécution ressenti par la patiente ne lui permet pas d'adhérer aux soins et d'évoluer librement dans le service. Elle sera donc placée en chambre d'isolement pour sa sécurité.

Un traitement psychotrope à visée sédatrice, anxiolytique et antipsychotique est aussitôt mis en route. Il comporte :

VALIUM^o solution buvable : 10 mg/jour

LARGACTIL^o sol buv : 225 mg/jour

HEPT-A-MYL^o Sol buv : 30 gouttes 3 fois par jour

L'effet anxiolytique et sédatif est immédiatement efficace.

L'amélioration secondaire dans le contact et dans l'adhésion aux soins permet un élargissement des consignes après quelques jours d'isolement.

Le projet de soin institutionnel comprend des consultations psychiatriques régulières associées à un soutien par le psychologue du service.

La patiente participe à l'atelier d'ergothérapie.

Sur le plan de la grossesse, un projet thérapeutique est mis en place avec la maternité. La patiente visite le service de la maternité, elle est accompagnée en consultation d'anesthésie et plusieurs échographies de contrôle sont réalisées. Aucune anomalie ne sera mise en évidence.

La patiente bénéficie également d'un suivi dans un foyer mère-enfant auquel elle se rend une fois par semaine.

Sur le plan social, un signalement auprès du juge des enfants est effectué afin d'anticiper toute complication après l'accouchement.

A l'approche du terme, la patiente présente une recrudescence anxieuse associée à une exacerbation de la symptomatologie délirante.

Le traitement par LARGACTIL° est augmenté à 250 mg/jour puis associé à de l'HADOL° 10 mg/jour.

La tolérance au traitement est bonne, la tension artérielle est surveillée plusieurs fois par jour.

Sur les derniers jours la patiente est difficilement gérable dans le service. Elle fugue plusieurs fois à la maternité croyant avoir perdu les eaux.

Le VALIUM° est interrompu progressivement.

L'accouchement est déclenché 1 semaine avant le terme théorique par voie basse. La patiente bénéficiera d'une analgésie péridurale.

Elle donne naissance à un petit garçon de 2,760 kg et 48 cm. Le score d'APGAR est à 8, l'examen du nouveau-né sans particularité.

Un traitement par RISPERDAL° est réintroduit à posologie progressive et permettra une stabilisation temporaire de la patiente.

Un retour au domicile sera secondairement mis en place mais s'avèrera impossible du fait de la persistance de troubles du comportement mettant en danger la patiente et son fils.

Le juge des enfants donnera la garde temporaire de l'enfant à la mère de la patiente et ordonnera une Aide Educative en Milieu Ouvert (AEMO); La patiente sera admise en hospitalisation de jour.

Actuellement la patiente est suivie en ambulatoire, elle a récupéré la garde de son enfant. Son état est actuellement stabilisé par un traitement par LEPONEX^o.

DISCUSSION :

Sur le plan pharmacologique, l'usage des benzodiazépines à visée anxiolytique nous paraît tout à fait adapté.

Elles sont utilisées en dehors du premier trimestre, donc sans risque tératogène.

Le traitement sera ensuite stoppé progressivement à l'approche du terme.

Aucune complication type « Floppy baby syndrome » ne sera retrouvée chez le nouveau-né.

La chlorpromazine (LARGACTIL^o) est utilisée classiquement à posologie efficace à visée antiproductive et sédative.

La réintroduction de la rispéridone (RISPERDAL^o) aurait pu également être envisagée du fait de son efficacité antérieure à la grossesse sur l'état clinique de la patiente ; et ce à faible posologie (2 mg/jour).

Cependant nous rappellerons ici le peu d'expérience clinique et théorique dont nous disposons actuellement sur cette molécule.

Le traitement correcteur par HEPT-A-MYL est bien sûr fortement indiqué devant les risques secondaires d'hypotension et donc d'hypoperfusion placentaire et de souffrance fœtale.

Dans un deuxième temps de la prise en charge, nous assistons à un échappement thérapeutique justifiant l'association à un deuxième neuroleptique conventionnel : halopéridol (HALDOL^o) introduit un mois avant l'accouchement.

Cette association peut être discutée car les posologies de chlorpromazine auraient pu être augmentées de façon plus importante.

L'état général du nouveau-né à la naissance met en évidence que l'association a été bien tolérée. Mais l'efficacité sur l'état clinique de la mère n'est pas suffisante pour calmer ses troubles du comportement.

D'un point de vue général, il nous semble que ce cas clinique illustre parfaitement les difficultés que nous pouvons rencontrer dans l'adhésion aux soins et les conséquences dramatiques qui peuvent en découler.

L'isolement en chambre fermée paraît ici inévitable mais certainement pas sans conséquences sur l'état psychique de la patiente de part les souvenirs traumatiques qu'elle gardera de sa grossesse.

Nous pouvons donc nous questionner sur l'échappement au soins psychiatriques dès le début de la grossesse.

La prise en charge a-t-elle été suffisante ?

Quelles relations ont été entretenues entre le psychiatre traitant et le gynécologue ?

Nous sommes ici confrontés au délicat problème éthique de l'adhésion aux soins dans le cas de la pathologie mentale et du déni psychotique.

L'obligation thérapeutique et la contrainte de la prise d'un traitement auraient pour sûr été une solution.

Une autre solution aurait pu être d'accompagner la patiente dans son choix d'interrompre le traitement et d'assurer une surveillance régulière en collaboration avec l'entourage.

GROSSESSE ET NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES OU ANTIPSYCHOTIQUES DE SECONDE GENERATION

En comparaison aux neuroleptiques classiques, nous disposons actuellement de très peu de données concernant les neuroleptiques dits atypiques.

Ces données, essentiellement des rapports de cas, concernent quasi-exclusivement l'olanzapine et la clozapine.

Olanzapine :

Schenker (1999) a démontré que l'olanzapine traversait la membrane placentaire en quantité significative. Il a démontré que 5 à 14 % de la dose administrée à la mère était retrouvée chez le fœtus 4 heures après administration.

Goldstein (2000) a étudié rétrospectivement les cas de 23 grossesses durant lesquelles les mères avaient reçu des posologies d'olanzapine variant de 5 à 25 mg/jour.

Les taux d'avortement spontané (13%), d'enfants morts-nés (5%) et de prématurité (5%) étaient similaires aux taux retrouvés dans la population générale.

Parmi ces 23 grossesses, Goldstein rapporte les cas de 2 femmes ayant développé un diabète gestationnel alors qu'elles ne présentaient aucun antécédent personnel ou familial de diabète.

Kimberley (2000) rapporte un cas similaire de diabète gestationnel compliqué de pré-éclampsie chez une patiente schizophrène traitée par 15 mg/jour d'olanzapine.

Les autres rapports de cas mentionnant l'utilisation de l'olanzapine, ne relèvent aucune anomalie particulière durant le déroulement de la grossesse.

Nous citerons ici le cas rapporté par Keily (1991) d'une mère traitée pendant les 18 dernières semaines de gestation avec 10 mg :jour d'olanzapine.

Clozapine :

Les études sur la reproduction chez des rats et des lapins recevant des doses 2 à 4 fois plus élevées que les doses humaines, n'ont révélées aucun signe d'altération de la fertilité ni de nocivité sur le fœtus.

La clozapine est classée dans la catégorie B-grossesse par la Food and Drug Administration des Etats-Unis. Cette catégorie signifie que les études animales n'ont pas fait ressortir de risque, mais il n'existe aucune donnée pour la femme enceinte.

Six études de cas ont été publiées à ce jour. Elles mettent en évidence certaines complications : diabète gestationnel, hypotonie néonatale et des convulsions.

Ces données ne permettent pas de retenir de risques de tératogenèse, ni de problème de développement de l'enfant.

Nous rappellerons également dans ce chapitre, le risque augmenté de grossesse avec l'utilisation de la clozapine du fait de l'absence d'augmentation de la prolactine sérique.

Quetiapine : .

On ne relève qu'un seul rapport de cas (Tenyi, 2002) ne mentionnant aucune anomalie particulière chez une patiente traitée par des posologies de 300 à 150 mg/jour durant toute sa grossesse.

Risperidone :

Deux cas cliniques ont été rapporté par Ratnayake (2002) à des posologies courantes et sans aucune anomalie durant la grossesse et l'accouchement.

En conclusion, nous pouvons dire que le recul dont nous disposons sur la prescription des antipsychotiques atypiques durant la grossesse est largement insuffisant.

Cependant l'intérêt d'approfondir le sujet est de premier ordre du fait d'une augmentation sensible du nombre de grossesses dans la population des femmes schizophrènes.

Cette augmentation est certainement liée au faible retentissement des neuroleptiques atypiques sur les taux sériques de prolactine et donc sur la fécondité des femmes schizophrènes traitées.

La plupart des articles parus à ce jour ne permettent pas d'évoquer un quelconque effet tératogène de l'olanzapine et de la clozapine.

Les données concernant la risperidone, la quetiapine et la ziprazidone sont trop limitées (Gentile, 2004).

L'allaitement est classiquement déconseillé par principe de précaution.

Les données concernant la toxicité néonatale et les séquelles neuro-comportementales sont inexistantes.

Nous retiendrons donc les risques augmentés de diabète gestationnel justifiant une surveillance toute particulière ainsi que les risques liés à une prise de poids importante durant la grossesse pouvant entraîner une macrosomie et des complications secondaires (césarienne, luxation épaule du nourrisson, diabète secondaire).

Il est donc naturellement recommandée une surveillance particulière de la femme enceinte traitée par neuroleptiques atypiques : Glycémie, hémoglobine glyquée (Hb1A), bilan lipidique

Koren (2002) a mené une étude sur 70 patients, dont 21 femmes, traités par neuroleptiques atypiques.

Il a pu mettre en évidence une augmentation significative du poids moyen des patients. De plus cette augmentation pondérale serait associée à des carences en folates susceptibles de favoriser la survenue d'anomalie du tube neural en cas de grossesse (spina bifida).

Dans les cas de grossesse associée à un traitement neuroleptique atypique, il recommande donc une supplémentation en folates (4mg/jour) comme dans le cas des grossesses à risque (diabète, antécédent d'enfant avec anomalie du tube neural, traitement anti-épileptique).

Les laboratoires pharmaceutiques recommandent logiquement d'éviter la prescription des neuroleptiques atypiques durant la grossesse, ici aussi par principe de précaution.

Des études plus approfondies doivent être menées afin de déterminer les risques potentiels.

Au jour d'aujourd'hui, dans le cadre de notre pratique courante, il apparaît que les neuroleptiques atypiques prescrits durant la grossesse ne présentent aucun avantage particulier sur le plan de la sécurité en comparaison des neuroleptiques classiques.

Le seul avantage pouvant être retenu sera bien sûr celui du traitement des schizophrénies résistantes stabilisées par clozapine qui justifierait alors une poursuite de ce traitement en cas de grossesse associée.

CAS CLINIQUE

II. Le cas de AUDREY.

Audrey est une femme âgée de 35 ans suivie en ambulatoire sur le Centre Médico Social (CMP) de secteur pour une schizophrénie résistante évoluant depuis dix ans.

Sur le plan somatique on note une hyperglycémie ayant motivée la prescription de metformine mais qui n'est pas pris par la patiente.

Dans les antécédents psychiatriques, on relève de nombreuses hospitalisations à l'hôpital de St Egrève pour décompensation délirante sévère avec troubles du comportement et passages à l'acte auto et hétéro-agressifs.

L'adhésion aux soins reste précaire et les interruptions de différents traitements sont régulières.

La patiente bénéficie donc d'un traitement retard injectable par zuclophenthixol décanoate (CLOPIXOL^o Action Prolongée) 300 mg toutes les trois semaines.

L'état de la patiente est stabilisé mais reste insatisfaisant.

A l'examen clinique on note la persistance d'éléments délirants avec hallucinations cénesthésiques, sentiment de persécution et de vol de la pensée.

Le comportement est désorganisé mais lui permet de vivre maritalement avec un autre patient également schizophrène.

La patiente évoque son désir de grossesse depuis plusieurs années mais n'est jamais tombée enceinte malgré l'absence de contraception.

Après 6 mois de traitement par injection retard sans amélioration, il est convenu avec la patiente d'une hospitalisation afin de remplacer le traitement actuel par un traitement neuroleptique atypique : clozapine (LEPONEX^o).

L'investissement de la patiente dans les soins semble s'être amélioré et justifie donc cet essai de changement de classe pharmaceutique.

L'hospitalisation permet donc d'introduire le nouveau traitement et après quelques semaines, nous pouvons assister à une amélioration clinique très satisfaisante avec des posologies de 450 mg/jour de clozapine.

Les éléments délirants semblent avoir disparus et le comportement est plus adapté.

Quatre mois après sa sortie, la patiente présente des vomissements. Un dosage plasmatique des Bêta- HCG vient alors confirmer le diagnostic de grossesse.

La patiente confirme son désir de grossesse et une échographie de datation est réalisée.

Les posologies sont maintenues à 450 mg/ jour.

Le déroulement de la grossesse sera ponctué de plusieurs hospitalisations courtes devant des états de sédation importants.

Les posologies sont progressivement diminuées à 200 mg/jour durant le deuxième trimestre puis 150 mg/ jour au cours du dernier mois.

Une supplémentation en folate est administrée à la patiente.

Un bilan sanguin met en évidence une aggravation de l'hyperglycémie qui nécessite des consultations spécialisées en endocrinologie et aboutit à la prescription d'insuline.

Les règles hygiéno-diététiques ainsi que la surveillance des glycémies et des injections quotidiennes sont difficilement gérées par la patiente et une infirmière à domicile devra assurer des visites quotidiennes auprès de la patiente.

L'accouchement est provoqué à 38 semaines de gestation.

La naissance nécessite l'utilisation de forceps et se complique d'une luxation de l'épaule de l'enfant. Celui-ci est néanmoins en bonne santé.

Durant toute sa grossesse et le partum, la patiente ne présentera aucune aggravation de son état psychique.

La patiente n'allait pas son fils.

Le traitement par clozapine est augmenté progressivement à 300 mg/jour de façon préventive. Des mesures d'accompagnement sont également mises en place.

DISCUSSION :

Cette observation permet d'illustrer les principaux risques, actuellement connus, lors de l'utilisation des neuroleptiques atypiques au cours de la grossesse.

Plusieurs cas rapportés dans la littérature ont mentionné le risque de diabète gestationnel et de macrosomie.

Nous rappellerons également que les données actuelles ne permettent pas d'écarter tout risque de tératogénicité avec la prescription de clozapine.

Certains auteurs ont d'ailleurs évoqué les risques indirects de spina bifida liés à une surcharge pondérale et une carence en folates.

Les complications dans le cas d' Audrey sont heureusement minimales pour son enfant mais nous insisterons particulièrement sur les risques théoriques d'agranulocytose.

Cette observation met également en évidence le retentissement des neuroleptiques classiques sur la grossesse et leur effet sur la fertilité.

Les neuroleptiques conventionnels augmentent les taux de prolactine et sont classiquement responsables d'une diminution de la fertilité.

La clozapine appartient à la catégorie des « neuroleptiques épargneurs de prolactine ». Son utilisation lors de la grossesse nous rappelle les précautions à prendre lors de la prescription de tels neuroleptiques chez une femme en âge de procréer.

Le praticien devra donc s'assurer du désir de grossesse de la patiente et des mesures contraceptives utilisées.

III. Le cas de SABINE.

Sabine est une jeune femme âgée de 26 ans suivie en ambulatoire par le centre médico psychologique de secteur.

Dans ses antécédents familiaux, on relève un cas de schizophrénie paranoïde chez le père et chez un oncle paternel.

Dans ses antécédents personnels, on note une première décompensation délirante ayant entraîné une hospitalisation au CHS de Saint-Egrève à l'âge de 21 ans.

A l'âge de 24 ans la patiente présente un deuxième épisode psychotique avec mutisme total. La patiente reste alitée, ne parle plus et ne s'alimente plus.

La famille est réticente à une nouvelle hospitalisation et la patiente reste ainsi au domicile durant plusieurs semaines. Elle est hospitalisée dans les suites d'une déféstration du deuxième étage. Elle est alors hospitalisée en service d'orthopédie pour une double fracture de hanche.

Secondairement, elle est prise en charge dans le service de psychiatrie générale de l'hôpital sud. Après 3 mois d'hospitalisation, la patiente est stabilisée et l'examen clinique est strictement normal.

L'adhésion au soin est bonne rendant possible la poursuite du suivi en ambulatoire avec un traitement par EFFEXOR^o 100 mg/jour et RISPERDAL^o 2 mg/jour.

Après un an de suivi régulier la patiente projette d'avoir un enfant et décide d'interrompre progressivement le traitement médicamenteux avec l'accord du psychiatre traitant et de son gynécologue. Le traitement antidépresseur est d'abord interrompu puis le RISPERDAL^o est arrêté sur 3 mois.

La patiente est suivie régulièrement une fois par mois.

Un an après l'interruption du traitement la patiente est enceinte, elle poursuit son suivi avec le gynécologue mais décide d'interrompre le suivi psychiatrique pensant qu'elle est définitivement guérie.

Les neuf mois de la grossesse se déroulent sans particularité.

Elle accouche au terme prévu d'une petite fille. L'accouchement se déroule sans complication. Le poids et la taille du nouveau-né sont dans les normes.

La patiente décide de ne pas allaiter sa fille.

Sabine retourne à son domicile et une semaine après l'accouchement. Elle présente alors un premier épisode alertant la famille : elle est persuadée que les informations télévisées lui sont directement adressées.

Rapidement, Sabine se sent en danger, elle ne sort plus de son domicile, refuse l'aide de sa mère et reste donc seule à s'occuper de sa fille car son mari travaille toute la journée.

C'est le mari qui un mois après l'accouchement nous amène sa femme dans un état de mutisme identique à la précédente hospitalisation.

L'hospitalisation permet de réintroduire le traitement antipsychotique par RISPERDAL°, associé à EFFEXOR° et TERCIAN° à visée anxiolytique.

L'évolution est lentement favorable et l'hospitalisation dure environ 4 mois.

Durant l'hospitalisation les posologies de RISPERDAL sont augmentées au maximum.

Le traitement antipsychotique est ensuite modifié du fait de la persistance d'idées de persécution.

L'adhésion aux soins est particulièrement difficile du fait du désir de la patiente de rentrer à son domicile afin de s'occuper de sa fille. Des temps de visite de son mari et de sa fille sont donc aménagés dans le service.

Une fois son état stabilisé, des permissions à la journée permettent à la patiente de se rendre au centre de soin mère-enfant.

Des mesures d'aide à domicile sont mises en place.

Après quatre mois d'hospitalisation la patiente rentre à son domicile. L'examen clinique à sa sortie ne met en évidence aucune anomalie.

Le traitement de sortie est SOLIAN° 800 mg/jour, DEPAMIDE° 600 mg/jour et EFFEXOR° 100 mg/jour.

DISCUSSION :

Nous avons choisi de présenter ce cas clinique afin d'envisager le choix de l'abstention thérapeutique durant la grossesse chez une patiente schizophrène.

Dans le cas de Sabine, le psychiatre traitant a fait le choix avec la patiente d'envisager l'interruption progressive du traitement.

Aucun argument clinique ne permet actuellement d'évaluer les risques de rechute après interruption d'un traitement antipsychotique.

Nous savons néanmoins que le risque existe mais que certains auteurs semblent néanmoins reconnaître la grossesse comme un facteur de protection (Senon, 1995).

Ainsi, il appartient à chaque praticien d'évaluer le rapport entre bénéfice et risque d'une patiente à interrompre son traitement.

A partir de cette observation nous pouvons retenir plusieurs éléments.

Tout d'abord, il apparaît que le choix d'interrompre le traitement a été bénéfique durant la période de grossesse car l'état de la patiente semble avoir été tout à fait stable durant les neuf mois de gestation. L'embryon et le fœtus n'ont donc été exposés à aucune substances potentiellement tératogène, ou pouvant entraîner des complications.

Il nous semblait à priori que le choix du psychiatre traitant pouvait être risqué du fait des antécédents personnels et familiaux particulièrement lourds.

Il sera bien sur impératif d'assurer un suivi régulier et rapproché dans le cas d'une abstention thérapeutique et notamment dans le post-partum, période reconnue comme à risque élevé de complications chez les patientes psychiatriques.

Nous reprocherons donc l'absence de suivi suffisant dans le cas de Sabine.

Un suivi régulier aurait sans doute permis de déceler précocement les symptômes de décompensation et d'éviter une hospitalisation longue et douloureuse pour la patiente et sa fille.

Dans le cas de Sabine, présentant une schizophrénie avérée, nous pouvons également nous interroger sur la nécessité de reprendre systématiquement en préventif un traitement antipsychotique après l'accouchement.

CONCLUSIONS

La prise en charge des patientes schizoéphrènes en période de grossesse est une réelle difficulté dans l'exercice du praticien du fait de sa faible fréquence et donc d'un défaut relatif dans l'expérience et les habitudes de prescription quotidiennes.

De plus, la situation toute particulière de se trouver aux limites des deux spécialités que sont la gynécologie-obstétrique et la psychiatrie ne doit pas inciter le thérapeute à se défausser de ses responsabilités et par-là, à cliver son travail.

Bien au contraire, la prise en charge de la grossesse chez une patiente schizoéphrène amène une charge de travail supplémentaire indispensable et doit aboutir à une prise en charge multidisciplinaire.

Cet écueil à éviter peut paraître une évidence ainsi, mais il nous semblait important qu'il soit souligné ici dans le cadre de ce travail de fin d'étude.

Au-delà de la prise en charge de la période de grossesse proprement dite nous avons souligné également le rôle fondamental du travail de prévention et d'éducation qui incombe au praticien devant toute patiente schizoéphrène en âge de procréer.

Il est clair que le comportement sexuel des patients est modifié par la pathologie psychotique ; bien que ce comportement sexuel soit fréquemment diminué chez les patients déficitaires, il ne doit pas être négligé dans la prise en charge globale de chaque patient.

L'ensemble des auteurs s'accorde ainsi sur les risques importants de maladie infectieuse et de grossesse non désirée dans la population schizoéphrène.

Le psychiatre ne devra donc pas se contenter d'une attitude passive mais se devra d'aller chercher activement les renseignements nécessaires à la santé générale de son patient.

Dans le cadre de la prise en charge, il existe par ailleurs chez les patientes schizoéphrènes un risque accru de prématurité, de mortinatalité, de retard de croissance et de mortalité infantile.

S'il est bien sûr impossible de donner une réponse définitive sur l'étiologie de ces complications, la déterminante génétique de la schizoéphrénie et la responsabilité d'un trouble neurodéveloppemental ne sont pas à exclure et font partie des hypothèses de recherche actuelles indispensables à l'amélioration de nos connaissances de la pathologie schizoéphrénique.

Nous avons insisté plus particulièrement sur la responsabilité des facteurs environnementaux dans la survenue de ces complications durant la grossesse.

Au risque d'être redondant, nous rappellerons la nécessité de prévenir et d'éduquer les patientes sur les règles hygiéno-diététiques fondamentales durant la grossesse et particulièrement sur les risques de l'intoxication alcool-tabagique.

Nous rappellerons également ici les avantages d'une prise en charge multidisciplinaire et l'existence de centres de soin mère-enfant spécialisés qui pourront parfois se révéler indispensable dans la prise en charge globale de la patiente.

La patiente schizoéphrène pourra ainsi bénéficier d'un accompagnement régulier utile pour la reconnaissance et l'acceptation de sa grossesse ; mais aussi un soutien pratique afin d'être assistée dans les démarches pratiques qu'impliquent une grossesse (échographie, visites médicales, dispositions pour accueillir un enfant...).

Il est du rôle du psychiatre traitant d'évaluer les capacités d'une patiente à gérer sa grossesse et de l'orienter vers les moyens mis à sa disposition.

Sur le plan de la prise en charge médicamenteuse de la schizoéphrénie au cours de la grossesse, il sera souhaitable, d'une manière générale, d'éviter la prescription durant le premier trimestre du fait des risques majeurs de tératogenèse durant la phase embryonnaire. Classiquement, il sera recommandé de réduire au maximum la posologie des neuroleptiques durant la grossesse, en particulier du 13^{ème} au 58^{ème} jour.

La toxicité fœtale et néonatale pourra être gérée par un suivi adapté, régulier et la réduction des posologies notamment en toute fin de grossesse.

A ce jour, aucun traitement antipsychotique n'a été approuvé durant la grossesse et la période de lactation.

Le risque d'exposition devra donc être évalué individuellement par rapport au risque de laisser une mère sans traitement.

Il revient à chaque thérapeute de prendre le choix de traiter une patiente et de prescrire un traitement spécifique.

Les choix actuels semblent plutôt se tourner vers les phénothiazines qui ont été les molécules les plus étudiées à ce jour ; les risques de complication existent mais ils sont connus et restent faibles.

Les neuroleptiques atypiques n'ont, à ce jour, mis en évidence aucun bénéfice dans le traitement de la schizophrénie durant la grossesse, même s'ils n'ont pas fait apparaître d'autres risques majeurs.

Cependant l'intérêt porté à ces molécules sera sans doute croissant car il semble que leur prescription, de plus en plus fréquente, s'accompagne d'une augmentation des taux de fécondité, notamment avec l'utilisation des antipsychotiques de nouvelle génération dits « épargneurs de prolactine ».

Des études comparatives devront rapidement s'y intéresser.

Le Doyen

Professeur B. SELE



Le Président de Thèse

Professeur Th. BOUGEROL

A large, stylized handwritten signature in black ink, appearing to be "Th. Bougerol".

ANNEXE : Liste des principaux médicaments psychotropes cités

NEUROLEPTIQUES

PHENOTHIAZINES

Chlorpromazine (LARGACTIL°)
Levomépromazine (NOZINAN°)
Acépromazine (TERCIAN°)
Triflupromazine (PSYQUIL°)
Perphénazine (TRILIFAN°)
Trifluopérazine (TERFLUZINE°)
Fluphénazine (MODITEN°).
Decanoate de fluphénazine (MODECATE°)
Trifluopérazine (TERFLUZINE°)
Thioridazine (MELLERIL°)

BUTYROPHENONES

Halopéridol (HALDOL°)

THIOXANTHENES

Flupenthixol (FLUANXOL°)
Zuclophenthixol (CLOPIXOL°)
Thiothixène (NAVANE°)

BENZAMIDE SUBSTITUEE

Métoclopramide (PRIMPERAN°)
Sulpiride (DOGMATIL°)
Tiapride (TIAPRIDAL °)
Amisulpride (SOLIAN°)

DIPHENYL-PIPERIDINES

Pimozide (ORAP°)

NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES dits DE NOUVELLE GENERATION

Risperidone (RISPERDAL°).
Olanzapine (ZYPREXA°)
Clozapine (LEPONEX°)

ANXIOLYTIQUES

Diazépam (VALIUM[°])
Oxazépam (SERESTA[°])
Lorazépam (TEMESTA[°])

ANTIDEPRESSEUR

IMAO

Iproniazide (MARSILID[°])
Nialamide (NIAMIDE[°])

TRICYCLIQUES

Clomipramine (ANAFRANIL[°])
Amitriptyline (LAROXYL[°])

IRSS

Fluoxétine (PROZAC[°])
Fluvoxamine (FLOXYFAL[°])

THYMOREGULATEUR

Carbamazépine (TEGRETOL[°])
Valpromide (DEPAMIDE[°])

CONCLUSIONS

La prise en charge des patientes schizo-phrènes en période de grossesse est une réelle difficulté dans l'exercice du praticien du fait de sa faible fréquence et donc d'un défaut relatif dans l'expérience et les habitudes de prescription quotidiennes.

De plus, la situation toute particulière de se trouver aux limites des deux spécialités que sont la gynécologie-obstétrique et la psychiatrie ne doit pas inciter le thérapeute à se défausser de ses responsabilités et par-là, à cliver son travail.

Bien au contraire, la prise en charge de la grossesse chez une patiente schizo-phrène amène une charge de travail supplémentaire indispensable et doit aboutir à une prise en charge multidisciplinaire.

Cet écueil à éviter peut paraître une évidence ainsi, mais il nous semblait important qu'il soit souligné ici dans le cadre de ce travail de fin d'étude.

Au-delà de la prise en charge de la période de grossesse proprement dite nous avons souligné également le rôle fondamental du travail de prévention et d'éducation qui incombe au praticien devant toute patiente schizo-phrène en âge de procréer.

Il est clair que le comportement sexuel des patients est modifié par la pathologie psychotique ; bien que ce comportement sexuel soit fréquemment diminué chez les patients déficitaires, il ne doit pas être négligé dans la prise en charge globale de chaque patient.

L'ensemble des auteurs s'accorde ainsi sur les risques importants de maladie infectieuse et de grossesse non désirée dans la population schizo-phrène.

Le psychiatre ne devra donc pas se contenter d'une attitude passive mais se devra d'aller chercher activement les renseignements nécessaires à la santé générale de son patient.

Dans le cadre de la prise en charge, il existe par ailleurs chez les patientes schizoéphrènes un risque accru de prématurité, de mortinatalité, de retard de croissance et de mortalité infantile.

S'il est bien sûr impossible de donner une réponse définitive sur l'étiologie de ces complications, la déterminante génétique de la schizoéphrénie et la responsabilité d'un trouble neurodéveloppemental ne sont pas à exclure et font partie des hypothèses de recherche actuelles indispensables à l'amélioration de nos connaissances de la pathologie schizoéphrénique.

Nous avons insisté plus particulièrement sur la responsabilité des facteurs environnementaux dans la survenue de ces complications durant la grossesse.

Au risque d'être redondant, nous rappellerons la nécessité de prévenir et d'éduquer les patientes sur les règles hygiéno-diététiques fondamentales durant la grossesse et particulièrement sur les risques de l'intoxication alcool-tabagique.

Nous rappellerons également ici les avantages d'une prise en charge multidisciplinaire et l'existence de centres de soin mère-enfant spécialisés qui pourront parfois se révéler indispensable dans la prise en charge globale de la patiente.

La patiente schizoéphrène pourra ainsi bénéficier d'un accompagnement régulier utile pour la reconnaissance et l'acceptation de sa grossesse ; mais aussi un soutien pratique afin d'être assistée dans les démarches pratiques qu'impliquent une grossesse (échographie, visites médicales, dispositions pour accueillir un enfant...).

Il est du rôle du psychiatre traitant d'évaluer les capacités d'une patiente à gérer sa grossesse et de l'orienter vers les moyens mis à sa disposition.

Sur le plan de la prise en charge médicamenteuse de la schizoéphrénie au cours de la grossesse, il sera souhaitable, d'une manière générale, d'éviter la prescription durant le premier trimestre du fait des risques majeurs de tératogenèse durant la phase embryonnaire. Classiquement, il sera recommandé de réduire au maximum la posologie des neuroleptiques durant la grossesse, en particulier du 13^{ème} au 58^{ème} jour.

La toxicité foetale et néonatale pourra être gérée par un suivi adapté, régulier et la réduction des posologies notamment en toute fin de grossesse.

A ce jour, aucun traitement antipsychotique n'a été approuvé durant la grossesse et la période de lactation.

Le risque d'exposition devra donc être évalué individuellement par rapport au risque de laisser une mère sans traitement.

Il revient à chaque thérapeute de prendre le choix de traiter une patiente et de prescrire un traitement spécifique.

Les choix actuels semblent plutôt se tourner vers les phénothiazines qui ont été les molécules les plus étudiées à ce jour ; les risques de complication existent mais ils sont connus et restent faibles.

Les neuroleptiques atypiques n'ont, à ce jour, mis en évidence aucun bénéfice dans le traitement de la schizophrénie durant la grossesse, même s'ils n'ont pas fait apparaître d'autres risques majeurs.

Cependant l'intérêt porté à ces molécules sera sans doute croissant car il semble que leur prescription, de plus en plus fréquente, s'accompagne d'une augmentation des taux de fécondité, notamment avec l'utilisation des antipsychotiques de nouvelle génération dits « épargneurs de prolactine ».

Des études comparatives devront rapidement s'y intéresser.

Le Doyen,

Professeur B. SELE



Le Président de Thèse

Professeur Th. BOUGEROL

BIBLIOGRAPHIE

Aarskog D. : Association between maternal intake of Diazepam and oral cleft (letter). *Lancet* 2, 921, 1975.

Aizenberg D. , Zmishlany Z. , Dorfman-Etrog P. , Weizman A. : Sexual dysfunction in male schizophrenic patients. *J. clin. Psychiat.* 56 : 137-141, 1995.

Aizenberg D., Modai I. , Landa A. , Gil-Ad I. , Weizman A. : Comparison of sexual dysfunction in male schizophrenic patients maintained on treatment with classical antipsychotics versus clozapine. *J Clin. Psychiat.* 62 : 541-544, 2001.

Akhtar S., and Thomson J.A. : schizophrenia and sexuality : a review and a report of twelve unusual cases, II. *J.Clin. Psychiatry* 41 : 166-74, 1980.

Altshuler L.L. , Cohen L. et coll. : Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy : Dilemmas and Guidelines. *Am. J. Psychiatry* 153, 5: 592-606, 1996.

Auerbach JG, Hans SL, Marcus J, Maeir S. : Maternal psychotropic medication and neonatal behavior. *Neurotoxicol Teratol.* Nov-Dec;14(6) : 399-406, 1992.

Auroux M. : La tératogénèse du comportement. *Rev. Prat.* 32 : 9-17, 1982.

Ayd F.J. : Neuroleptic use during pregnancy : A reappraisal. *Int. Dr Ther. Newsletter* 20(2) : 5-6, 1985.

Bagedahl-Strindlund M. : Mentally ill mother and their children. An epidemiological study of antenatal care consumption, obstetric conditions and neonatal death. *Acta psychiatr. Scand.* 74 : 32-40, 1986.

Battaglia M., Bellodi L. : Familial risks and reproductive fitness in schizophrenia. *Schiz Bull.* 22(2) : 191-5, 1996.

Bavoux F. , Francoual C. et coll. : Médicaments et allaitement. *Rev. Prat.* 36 (27) : 1519-1537, 1986.

Beal J.A. : A teratogenic study of chlorpromazine, orphenadrine, perphenazine and LSD-25 in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 21 : 230-236, 1972b.

Bell C. E. , Harmond Winger P. , Davidhizar R. , Samuel M.L. : Self reported sexual behaviours in schizophrenic clients and non-institutionalised adults. *Perspectives in Psychiatric Care* 29 : 30-36, 1993.

Bennedsen B. E. , Mortensen P.B. , Olesen A.V. , Henriksen T.B. : Congenital malformations, stillbirths, and infant deaths among children of women with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 58 : 674-679, 2001.

Bennedsen B.E. ,Mortensen P.B. , Olesen A.V. , Henriksen T.B. : Frydenberg M. Obstetric complications in women with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 47 : 167-175, 2001.

Bennedsen, B.E., Mortensen, P.B, Olesen, A.V. et al. : Preterm birth and intra-uterine growth retardation among children of women with schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 175 : 239-245, 1999.

Burr W.A., Falek A ; et coll. : Fertility in psychiatric outpatients. *Hosp. Comm. Psychiatry* 30(8) : 527-31, 1979.

Cleary M.F. : Fluphenazine decanoate during pregnancy. *Am. J. Psychiatry* 134 : 815, 1977.

Cnattingius S., Mills J.L. , Yuen J., et al.. : The paradoxical effect of smoking in preeclamptic pregnancies : smoking reduces the incidence but increase the rates of perinatal mortality, abruptio placentae and intrauterine growth restriction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 177 : 156-161, 1997.

Cournos F. et al. : Sexual activity and risk of HIV infection among patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 151 : 2, February 1994.

Crenshaw T.L. , Goldberg J.P. : Drugs that effect sexual functioning. Crenshaw T.L. , Goldberg J.P. (Eds.), *sexual pharmacology*. Norton, London.

Crombie D.L. , Pinsent R.J. et coll. : Fetal effect of tranquilizers in pregnancy. *N. Eng. J. Med.* , 293 : 198-199, 1975.

Czeizel A. : Diazepam, phenytoin and aetiology of cleft lip and/or cleft palate. *Lancet* 1 : 810, 1976.

D'Amato T.: Thèse médecine. Lyon, 1990.

Desmond M.M. , Rudolph A.J. et coll. : Behavioral alterations in infant born to mothers on psychoactive medication during pregnancy. In : *Congenital Mental Retardation*. Eds Austin – University of Texas, 1969.

Detaille J.Y. et Garret C. : Toxicologie expérimentale des neuroleptiques. In : *Séminaire de psychiatrie biologique*, tome 7. Gérard A. , Loo H. et coll. Ed. med. Fournier Frères.

Dickel H. A. and Dixon H. H. : Inherent dangers in the use of tranquilizing drugs in anxiety states. *J Am. Med. Assoc.* 163 : 422-426, 1957.

Dickson R.A. , Glazer W.M. : Neuroleptic-induced hyperprolactinemia. *Schizophr. Res.* 35, S75-S86, 1999.

Dieulangard P. et Coignet J. : Sur un cas d'ectrophocomélie peut-être d'origine médicamenteuse. *Bull. Fed. Gynécol. Obstét.* 18: 85-87, 1966.

Diwan A. , Casine M. ,Pomerleau C.S., Meador-woodruff J.H. , Dalack G.W. : Differential prevalence of cigarette smoking in patients with schizophrenic vs. mood disorders. *Schizophr. Res.* 33 : 113-118, 1998.

Doering P.L. , Steward R.B. : The extend and character of drug consumption during pregnancy. *JAMA* 239 : 843-846, 1978.

Dohrenwend, B.P., Schwartz, S. : Socioeconomic status and psychiatric disorders. *Current Opinion in psychiatry*, 8 : 138-141, 1995.

Donlon P.T. : Sexual symptoms of incipient schizophrénic psychosis. *Med. Asp. Hum. Sexuality* 10 : 69-70, 1976.

Druga A. and Nyitray M. : Maternal drug metabolism related to teratogenicity in perphenazine in the rat. *Teratology* 24 : 38A-39A, 1981.

Edlung M.J. and Craig T.J. : Antipsychotic drug use and birth defects : An epidemiologic reassessment. *Compr. Psych.* 25 : 32-37, 1984.

Erlenmeyer-Kimling L. : Fertilité des psychotiques. *Démographie. Confrontations psychiatriques* N°16 : 47-81, 1978.

Falterman C.G. and Richardson C.J. : Small left colon syndrom associated with maternal ingestion of psychotropic drugs. *J. Pediatr.* 97 : 308, 1980.

Fares I, McCulloch Km, Raju TN. Intrauterine cocaine exposure and the risk for infant death syndrome : a meta analysis. *J Perinatol.* ; 17 : 179-182, 1997.

Fukaya T. et coll. : the effect of sulpiride administration on maternal and fetal plasma prolactin level, and fetal growyih in rats. *J Exp. Med.* 141 : 323-326, 1983.

Gilbert P.L. , Harris M.J., McAdams L.A. , Jeste D.V. : Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients : a review of the literature. *Arch Gen Psychiatry* 52 : 173-188, 1995.

Gill T.S. , Guram M.S. et coll. : Haloperidol teratogenicity in the fetal hamster. *Dev. Pharmacol. Ther* 4 : 1-5, 1982.

Goldberg H.L. , Di Mascio A. : Psychotropic drugs in pregnancy. In: *Psychopharmacology: A generation of progress*. p. 1047-1055. ed. Liptin M.A. , Di Mascio A et coll., Raven Press NY, 1978.

Goldstein D.J. , Corbin L.A. , Fung M.C. : olanzapine exposed pregnancies and lactation : early experience. *J. clin Psychopharmacol* ; 20 : 399-403, 2000.

Gualtieri C.T. , Adams A. Et coll. : Minor physical anomalies in alcoholic and schizophrenic adults and hyperactive and autistic children. *Am J. Psychiatry* 139 (5): 640-643, 1982.

Hansen L.M. , Megerian G. ,Donnenfeld A.E. : Haloperidol overdose during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 90 (4) : 659-661, 1997.

Hanson J.W. and Oakley G.P. : Haloperidol and limb deformity. *J. Am. Med. Assoc.* 231 : 26, 1975.

Harer W. b. : Chlorpromazine in normal labor. *Obstet. Gynecol.* 8 : 1- 9, 1956.

Hartz S.C. , Heinonen O.P. et coll. : antenatal exposure to meprobamate and chlordiazepoxide in relation to malformation, mental development and childhood mortality. *N. Eng. J. Med.* 292, 726-728, 1975.

Haukka J. et coll : Fertility of patients with schizophrenia, Their Siblings, and the general population : A Cohort Study From 1950 to 1959 in Finland. *Am J Psychiatry* 160 : 3, 2003.

Heinonen O.P. , Slone D. ,Shapiro S : *Birth defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton, Mass, Publishing Service Group, 1977.

Hill R.M. , Desmond M.M. et coll. : Extrapiramidal dysfunction in an infant of a schizophrenic mother. *J. Pediat.* 69 : 489, 1966.

Hillard J.R. and Hillard P.J.A. : Early diagnosis of pregnancy in a patient receiving anti-psychotic medication. *Am J. Psychiatry* 138 (9) : 1252-1253, 1981.

Hoffeld D.R. , Webster A.L. et coll. : Adverse effects on offspring of tranquilizing drugs during pregnancy. *Nature* 215 : 182-183, 1967.

Hull E.M. et coll. : Perinatal dopamine-related demasculinize rats. *Science* 224 : 1011-3, 1984.

Hummer M. , Kemmler G. et coll. : Sexual disturbances during clozapine and haloperidol treatment for schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 4: 631-633, 1999.

Jelinek V. , Zikmund E. et coll. : L'influence de quelques médicaments sur le développement du foetus chez le rat. *Thérapie* 22 : 1429-1433, 1967.

Jewett R.E. and Norton S. : Effects of tranquilizing drugs on post-natal behavior. *Exp. Neurol.* 14 : 33-43, 1966.

Kallen B. and Tandberg A. : Lithium and pregnancy. A cohort- study on manic-depressive women. *Acta Psychiatr. Scan.* 68 : 134-9, 1983.

Kapur S. , Seeman P. : Does fast dissociation from the dopamine D2 receptors explain the action of the atypical antipsychotics ? : a new hypothesis. *Am J. Psychiat.* 158 (3) : 360-369, 2001.

Keily M. : Reproductive and perinatal epidemiology. Boca Raton (FL): CRC Press: 69, 1991.

Kerns L.L. : Treatment of mental disorders in pregnancy. *J. Nerv. Ment. Dis.* 174(11) : 652-659, 1986.

Kieran C.M. , Owen M.J. : Minor physical anomalies and their relationship to the aetiology of schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 168, 139-142 : 1996.

Kimberley H. Craig G. et coll. : Antipsychotics during pregnancy. *Am J Psychiatry* 157 : 1342, 2000.

Knegtering H. , Blijd C. , Boks M.P.M. : Sexual dysfunctions and prolactin levels in patients using classical antipsychotics, risperidone or olanzapine. *Schizophr. Res.* 36 (1-3): 355-356, 1999.

Knegtering H., van der Moolen A.E.G.M. et coll. : What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning ? *Psychoneuroendocrinology* 28 : 109-123, 2003.

Kopelman A.E. , Mc Cullar et coll. : Limb malformations following maternal use of haloperidol. *J. Am. Med. Assoc.* 231 : 62-64, 1975.

Koren G. , Cohn T. et col. : use of atypical antipsychotics during pregnancy and the risk of neural tube defects in infants. *Am J Psychiatr* 159 : 136-137, 2002.

Kotin J. , Wilbert D.E. et coll. : Thioridazine and sexual dysfunction. *Am. J. Psychiatry* 133 : 82-85, 1976.

Kramer M. S. : Intrauterine growth and gestational duration determinants. *Pediatrics* 80 : 502-511, 1987.

Krener P. Simmons M.K. , Hansen R.L. , Treat J.N. : Effect of pregnancy on psychosis : life circumstances and psychiatric symptoms. *Int J Psychiatry Med* 19 (1) : 65-84 : 1989.

Kris E.B. : Children of mothers maintained on pharmacotherapy during pregnancy and postpartum. *Curr Ther Res* 7: 785-789, 1965.

Lane A., Byrne M., Mulvany F. et coll. : Reproductive behaviour in schizophrenia relative to other mental disorders : evidence for increased fertility in men despite marital rate. *Acta Psychiatr Scand.* Apr ; 91(4) : 222-8,1995.

McDonald S. et al. : Nithsdale Schizophrenia Surveys 24 : Sexual Dysfunction, a case-control study. *Br. J. Psychiatry* 182: 50-56, 2003.

McEvoy J.P. , Hatcher A. et coll. : chronic schizophrenic women's attitude toward sex, pregnancy, birth control, and childreaning. *Hosp. Comm. Psychiatry* 34 (6) : 536-9, 1983.

McKinnon K. , Cournos F. , Heino F. L et al. : Reliability of sexual risk behaviour interviews with psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 150 : 972-974, 1993.

McNeil and Kaij L. : Obstetric complications and physical size of offspring, schizophrenic-like and control mother. *Br J. Psychiatry.* 123 : 341-8, 1973.

McNeil T.F. , Kaij L. ,Malmquist-Larson A. ,Women with nonorganic psychosis : pregnancy's effect on mental health during pregnancy. *Acta Psychiatr Scand* 70 : 140-148, 1989.

McNeil T.F. : Obstetric complication in schizophrenic parents. *Schizophr. Res.* 5 : 89-101, 1991.

Milkovich L, van den Berg B.J. : Effect of prenatal meprobamate and chlordiazepoxide hydrochloride on human embryonic and fetal development. *N. Eng. J. Med.* 291: 1268-1271, 1974.

Milkowich L. and Van de Berg B. J. : An evaluation of the teratogenicity of certain anti-nauseant drugs. *Am J. Obstet. Gynecol.* 125 : 244-248, 1976.

Miller L.J. : Sexuality, reproduction, and family planning in women with schizophrenia. *Schizophr Bull* 23(4) : 623-95, 1997.

Mirdal G.M. , Rosenthal P.H. et coll. : Perinatal complications in offspring of psychotic parents. *Br. J. Psychiatry* 139 : 495-505, 1997.

Misri S., Sivertz K. / Tricyclic drugs in pregnancy and lactation : a preliminary report. *Int J Psychiatry Med* 21 : 157-171, 1991.

Modrzewska K. : The offspring of schizophrenic parents in a North Swedish isolat. Clin Genet. 17(3) : 191-201, 1980.

Mohan M. et coll : Severe hypothermia in a neonate following antenatal exposure to haloperidol. J. Paediatr. Child Health 36(4) : 412, 2000.

Moriarty A.J. and Nance M.R. : Trifluoperazine and pregnancy. Can Med. Assoc. J. 88 : 375-376, 1963.

Moya F. , Thorndike V. : Passage of drugs across the placenta. Am J. Obstet. Gynecol. 84 : 1778-1798, 1962.

Murray R.M. , O'Callaghan E. , Castle D.J. : A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. Schizophrenia bulletin, 18: 319-332, 1992.

Nielsen H.C. , Suvipa W. et coll. : Chlorpromazine excretion by the neonate following chronic in utero exposure. Ped Pharmacol. 3(1) : 1-5, 1983.

Nilson E., Lichtenstein P., Cnattingius S. , Murray R. M. and Hultman M.C. : Women with schizophrenia : pregnancy outcome and infant death among their offspring. Schizophr. Res. 58 : 221-229, 2002.

Nimgaonkar V.L. : Reduced fertility in schizophrenia : here to stay ? Acta Psychiatr Scand. Nov ; 98(5) : 348-53, 1998.

Nulman I. Rovet J. , Stewart D.E. et coll. : Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. New Engl J Med, 336 : 258-262, 1997.

Nurnberg H.G. and Prudic J. : Guidelines for treatment of psychosis during pregnancy. Hosp comm. Psychiatry 35 : 67-71, 1984.

O'Callaghan E., Larkin C. , Kinsella A. : Familial, obstetric and other clinical correlates of minor physical anomalies in schizophrenia. Am J Psychiatry, 148 : 479-483, 1991.

Olive G. et Sureau C. : utilisation des médicaments chez la femme enceinte. Sem. Hôp. Paris , 28 mai : 1949-1969, 1987.

Ordy J.M. , Samorajski T. et coll. : Prenatal affects on livers, survival and behavior of mice offspring. J. Pharmacol. Exp. Ther. 15(1) : 110-125, 1965.

Orgogozo J.M. et Loiseau P. : Effets tératogènes et oncogènes des médicaments du système nerveux central. Neurologie R.P. , tome XXVII, 27 (35) : 2225-2233.

Paffenbarger R.S. : The picture puzzle of the post-partum psychosis. J. Chronic Dis, 13 : 161-173, 1961.

Pastuszak A. Schick-Boschetto B. , Zuber C. Feldkamp M. , Pinelli M. et coll. : Pregnancy outcome following first(trimester exposure to fluoxétine (Prozac^o). JAMA, 269 : 2246-2248, 1993.

Patel A.G., Mukherji K., Lee A. : Priapism associated with psychotropic drugs. Br. J. Hosp. Med. 55 : 315-319, 1996.

Patton S.W., Misri S., Corral, M.R. et coll.: Antipsychotic medication during pregnancy and lactation in women with schizophrenia : Evaluating the risk. Can. J. Psychiatry 47 (10) : 959-965, 2002.

Pedersen C.A. and Prange A.J. : Effects of drugs and neuro-peptides on sexual and maternal behavior in mamals. In : Psychopharmacology : Thr third generation of Progress. Ed Meltzer H.Y. , Raven Press, NY, 1987.

Pedersen C.A. et Prange A.J. : Effects of drugs and neuropeptides on sexual and maternal behavior in mammals. In : Psychopharmacology : The third Generation of Progress. Ed Meltzer H.Y. , Raven Press, NY, 1987.

Pollack M.H. , Reiter S. Hammerness P. : Genitourinary and sexual adverse effects of psychotropic medication. Int . J. Psychol. Med. 22 : 305-327, 1992.

Procopio M. : Fertility and Schizophrenia, letter to the editor. Am J Psychiatry 161 :4, 2004.

Rantakallio P. : The effect of northern climate on seasonality of births and the outcome of pregnancies. Acta paediatr Scand Suppl 218 : 1-67, 1971.

Ratnayake T. Libretto S.E. : no complication with risperidone treatment before and throughout pregnancy during the nursing period. J. Clin. Psychiatry 63, 1 : 76-77, 2002.

Rawlings W.J. , Fergusson R. et coll. : Phenmetrazine and trifluoperazine. Med J. Aust. 1 : 370, 1963.

Rieder R.D., Rosenthal D. et coll.: The offspring of schizophrenics. Fetal and neonatal death. Arch. Gen. Psychiatry 32 : 200-11,1975.

Rivas F. , Hernandez A. et coll. : Acentric craniofacial cleft in a newborn female prenatally exposed to high dose of diazepam. Teratology 30 : 179-180, 1984.

Robert E. : Dogmatil°, Parlodel° et grossesse (lettre) Concours Médical 110-33 : 2981, 1988.

Robertson R.T. , Majka J.A. et coll. : Effects of prenatal exposure to chlorpromazine on postnatal development and behaviour of rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 53 : 541-549, 1980.

Robinson R.T., Steward D.E. et coll : The rational use of psychotropic drugs in pregnancy and postpartum. Can J. Psychiatry 31(3) : 183-190, 1986.

Roizin L. , Kaufman M.A. et coll. : A multidisciplinary investigation of the phenothiazines. Ment. Hyg. 50 : 574-579, 1966.

Roizin L. , Lazar M. et coll. : Prenatal effects of phenothiazines. Federation proceedings (section on pathology) 25 : 353, 1966 b.

Rosa F. : Spina bifida in infant of women treated with carbamazepine during pregnancy. N Eng J Med, 324 : 674-677, 1991.

Rosenberg L. , Mitchell A.A. et coll. : Lack of relation of oral cleft to Diazepam during pregnancy. N. Eng. J. Med. , 21 : 1282-1285, 1983.

Rumeau-Rouquette C. , Goujard J. et coll. : Possible teratogenic effects of phenothiazines in human beings. Teratology 15: 57, 1977.

Sacker A. , Done D.J , Crow T.J. : Obstetric complications in children born to parents with schizophrenia : a meta-analysis of case control studies. Psychol Med 26: 279-287, 1996.

Safra M.J. , Oakley G.P. : Association between cleft lip with or without cleft palate and prenatal exposure to Diazepam. Lancet 2: 478-480, 1975.

Sameroff A.J. and Zax M. : Perinatal characteristics of offspring of schizophrenic women. J. Nerv. Ment. Dis., 157 (3) : 191-199, 1973.

Saulnier J. (sous la direction de l'Association des Pharmaciens Hospitaliers de L'Ile-de-France) : Médicaments, allaitement et grossesse. 2ème édition Serendip, 432 p., 1987.

Saxen I.; Association between maternal intake of diazepam and oral cleft (letter). Lancet 2: 498, 1975.

Schenker S. Yang Y. et coll. : Olanzapine transfer by human placenta. Clin. Exp. Pharmacol. and Physiologie 26; 9 : 691-698, 1999.

Schimmel M.S., Katz E.Z. , Shaag Y. , Pastuszak A. , Koren G.: Toxic neonatal effects following maternal clomipramine therapy. Clin Toxicology 29 : 479-484, 1991.

Schou M. , Amdisen A. : Lithium and the placenta (letter). Am. J. Obstet. Gynecol. 122 : 541, 1975.

Schou M. ,Goldfield M.D. et coll: Lithium and pregnancy, I : report from the Register of Lithium Babies. Br. Med. J. 2 : 135-136, 1973.

Schou M. : What happened to the lithium babies ? a follow up study of children born without malformation. Acta Psychiatr. Scand. 54 :193-197, 1976.

Scokel P.W. and Jones W.N. : Infant jaundice after phenothiazine drugs for labor : An enigma. *Obstet. Gynecol.* 20 : 124-127, 1962.

Segraves R.T. : Effects of psychotropic drugs on human erection and ejaculation. *Arch. Gen. Psychiat.* 45 : 175-284, 1989.

Senon J.L. , Sechter D. ,Richard D. : *Thérapeutique psychiatrique. Science et pratique médicale*, Hermann Eds., 1995.

Sethi N., Sethi B.B. et coll. : A teratogenic study of haloperidol. *Ind. J. Psychiatry* 16 : 165-169, 1974.

Shardein J.L. : *Chemically Induced Birth Defects, Drug and Chemical toxicology / 2. Ed.* Dekker M. , 1985.

Shardein J.L. *Chemically Induced Birth Defects, Drug and Chemical Toxicology/ 2. Ed.* Dekker M. ,1985.

Sherry C.J. : Chlorpromazine : a potential physiological teratogen. *Experientia* 33(4) : 493-494, 1977.

Slone D. , Siskind V. et coll. : Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotient score. *Am. J. Obst. Gynecol.* 128 : 486-488, 1977.

Smith S. , Wheeler M. , O'Keane V. , Murray R. Antipsychotics and hypogonadism in patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 41 (1 (special issue)) : 218, 2000.

Sobel D.E. : Infant mortality and malformation in children of schizophrenic women.. *Psychiatr Q.* 35 : 60-63, 1961.

Spencer M.J. : Fluoxetine hydrochloride (Prozac^o) toxicity in the neonate. *Pediatrics*, 92 : 721-722, 1993.

Spielvogel A., Wile J. : Treatment and outcomes of psychotic patients during pregnancy and childbirth. *Birth* 19: 131-137, 1992.

Srinivasan TN, Padmavati R. : Fertility and scizophrenia : evidence for increased fertility in relatives of schizophrenic patient. *Acta Psychiatr Scand.* Oct ; 96(4) : 260-4,1997.

Stika L., Elisova K. , Honzakova L. Et coll: Effects of drug administration in pregnancy on children's school behaviour. *Pharm Weekbl (Sci)* ; 12: 252-255, 1990.

Suvisaari J.M., Haukka J.K., Lönnqvist J.K : Season of birth among patients with schizophrenia and their siblings: Evidence for the procreational habits hypothesis. *Am J Psychiatry* 158: 754-757, May 2001.

Swaab D. , Boer G.J. et coll. : Concept of functional neuroteratology and the importance of neurochemistry. *Progress in Brain Research* 73 : 3-14, 1988.

Szabo K. T. and Brent R. : Species in experimental teratogenesis by tranquilizing agents. *Lancet* 1 : 565, 1974.

Tamer A. , McKey R. et coll. : Phenothiazine induced extrapyramidal dysfunction in the newborn. *J. Pediatrics* 9 : 479-480, 1969.

Tenyi T. , trixler M. , Keresztes Z. : quetiapine and pregnancy. *Am J Psychiatry* 159, 4: 674, 2002.

Torrey E.F. , Miller J. , Rawlings R. , Yolken R.H. : Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the litterature. *Schizophr Res* 28: 1-38, 1997.

Tuchmann-Duplessis H. : Drugs acting on the central nervous system. In : drugs effects on the foetus. Ed. Adis Press, NY, Chap.15: 142-194, 1975.

Tuchmann-Duplessis H. and Mercier-Parot L. : Influence of neuroleptics on prenatal development in mammals. In : Tuchmann-Duplessis H. et coll. (eds) : Malformations, tumors and Mental Defects, Pathogenic Correlations. Carlo Erba Foundation, Milan, 1971.

Van Waes A. and van de Velde E. : Safety evaluation of haloperidol in the treatment of Hyperemesis gravidarum. *J. Clin. Pharmacol.* 9: 224-7, 1969.

Verhulst J. and Schneidman B. : Schizophrenia and sexual functioning. *Hosp. Comm. Psychiatry* 32 : 259-62, 1981.

Vichi F. : Neuroleptic drugs in experimental teratogenesis. In : Bertelli A. and Donati L. , Eds. : Teratology Proceedings, Amsterdam, Excerpta Medica: 87-101, 1969.

Voorhees C.V. , Brunner R.L. et coll. : Psychotropic drugs as behavioral teratogens. *Science* 205 : 1220-5 , 1979.

Walker B.E. and Patterson A. : Induction of cleft palate by tranquilizers and barbiturates. *Teratology* 10 : 159-164, 1974.

Woody J. N., London W.L. et coll. : Lithium toxicity in a new-born. *Paediatrics* 47: 94-96, 1971.

Wrede G., Mednick S.A. et coll. : Pregnancy and delivery complications in the births of unselected series of Finnish children with schizophrenic mother. *Acta Psychiatr. Scan.* 62 (4) : 369-81, 1980.

Yang R. Z. , Xie X.Y. et coll. : Effects of intrauterine injection of chlorpromazine on implantation in the rat. *Contraception.* 58 (5) : 315-320, 1998.

Yoshida K. , Smith B. , Craggs M. , Kumar R. : Neuroleptic drugs in breast-milk : a study of pharmacokinetics and possible adverse effects in breast-fed infants. *Psychol. Med.* 28 : 81-91, 1998.